

Libros de **Cátedra**

Manual de farmacología aplicada

Tomo II

Eliseo Hernán Ferrari

FACULTAD DE
CIENCIAS MÉDICAS

e
exactas


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

MANUAL DE FARMACOLOGÍA APLICADA

TOMO II

Eliseo Hernán Ferrari

Facultad de Ciencias Médicas



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA



A mi familia que me brinda el apoyo diario, y sosiego.

A mis hijos, Hernán y Romina, y los de corazón, Elías y Charbel

Agradecimientos

A las autoridades de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata.

A la secretaria de la cátedra, Andrea Machado, sin la cual no podríamos sostener la actividad.

A todo el equipo docente que colaboro en el libro y los que colaboraran en los tomos subsiguientes.

A mis maestros, el Dr. Juan Sánchez y el Dr. Héctor Buschiazzi, que ya no están.

A los que siguen trabajando y les debo parte de mi formación; Dr. Carlos Collino, Dr. Ricardo Cerda, y Dr. Luis Touceda.

Al Prof. Dr. Hugo Farina, quien con su dedicación y esmero sentó las bases de esta cátedra, dejándonos a nosotros la difícil tarea de continuar su trabajo.

Al Hospital Interzonal General de Agudos “General San Martín” de La Plata y la Residencia de clínica médica donde no solo me forme y pase los mejores años de mi carrera médica, sino que continúe más de 15 años como instructor.

Índice

Capítulo 1

Inflamación y dolor. Uso racional de antiinflamatorios

Eliseo Hernán Ferrari _____ xx

Capítulo 2

Dolor y uso racional de opioides

Eliseo Hernán Ferrari y Gabriel Erasun _____ xx

Capítulo 3

Inmunosupresores y corticoides

Eliseo Hernán Ferrari y Laura Clivio _____ xx

Capítulo 4

Farmacología del aparato respiratorio. Asma

Eliseo Hernán Ferrari y Laura Clivio _____ xx

Capítulo 5

EPOC

Eliseo Hernán Ferrari y Laura Clivio _____ xx

Capítulo 6

Inmunidad y alergia

Eliseo Hernán Ferrari, Sofía Pacho Calvo y Gustavo Cerri _____ xx

Capítulo 7

Diabetes Tipo 2

Eliseo Hernán Ferrari y Carolina Pérez Duhalde _____ xx

Capítulo 8

Insulinas

Eliseo Hernán Ferrari y Débora Nör _____ xx

Capítulo 9

Farmacología de la obesidad

Eliseo Hernán Ferrari y Débora Nör _____ XX**Capítulo 10**

Osteoporosis y metabolismo fosfocálcico

Eliseo Hernán Ferrari y Cecilia Loudet _____ XX**Capítulo 11**

Tiroides

Eliseo Hernán Ferrari y Débora Nör _____ XX**Capítulo 12**

Farmacología del sistema hormonal femenino

Eliseo Hernán Ferrari y Carolina Pérez Duhalde _____ XX**Capítulo 13**

Farmacología del sistema hormonal masculino

Eliseo Hernán Ferrari y Julián Minetto _____ XX**Capítulo 14**

Farmacología del aparato digestivo

Eliseo Hernán Ferrari y Elizabeth Banega _____ XX**Autor** _____ XX

CAPÍTULO 1

Inflamación y dolor. Uso racional de antiinflamatorios

Eliseo Hernán Ferrari

Antiinflamatorios

Los Antiinflamatorios son Grupo heterogéneo de drogas que comparten la acción Antiinflamatoria, analgésica y antipirética (*O Day R- Tilo Grosser; Ricciotti E*). se pueden clasificar por sus características clínicas como se puede ver en la tabla 1.1.

Tabla 1.1*Clasificación química*

Tabla 1: clasificación química	
Acido Salicílico	
	Acido acetil salicílico
	Diflunisal
Acido Propiónico	
	Ibuprofeno
	Naproxeno
	Ketoprofeno
	Flurbiprofeno
Acido Enólico	
	Piroxicam
	Tenoxicam
Acido Acético	
	Diclofenac
	Indometacina
	Sulindac

Otra forma de clasificarlos es por su vida media como veremos al final o por su mecanismo de acción (*O Day R- Tilo Grosser; Ricciotti E*).

Mecanismo de acción

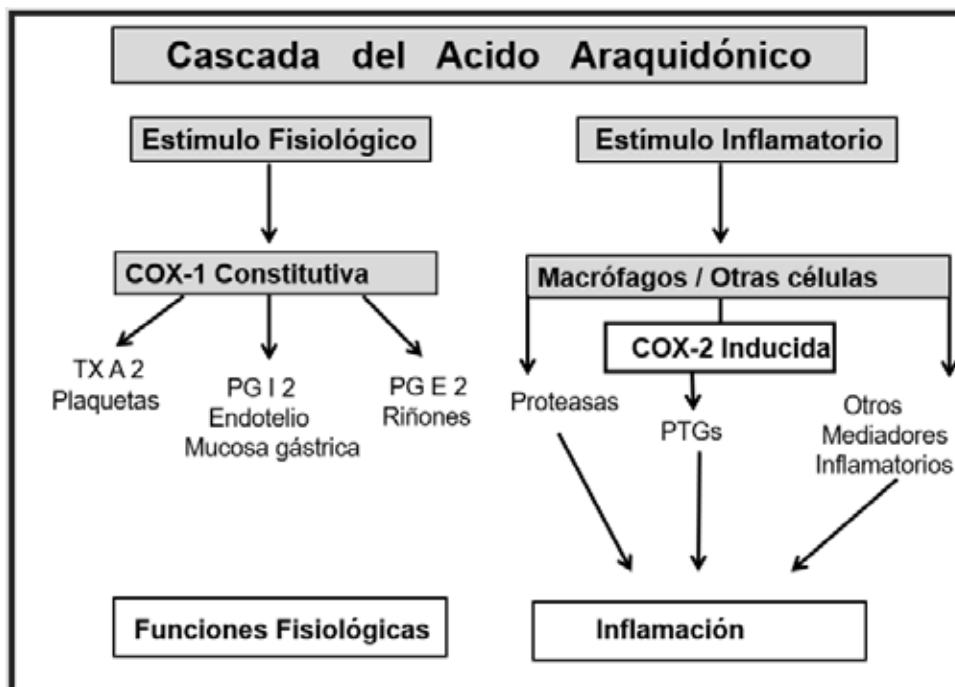
Los antiinflamatorios ejercen sus efectos a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX). Esta enzima es la responsable de la formación de endoperóxidos y prostaglandinas. La COX tiene dos isoenzimas, la tipo 1 que es constitutiva y se halla en los tejidos donde tiene varias funciones fisiológicas. La COX 1 se encuentra en la mucosa gástrica donde se encarga de la síntesis de prostaglandinas que producen aumento de la secreción de moco, secreción de bicarbonato, aumento del flujo de sangre y reducción de la secreción de ácido. Se encuentra en

otros tejidos como riñón, sistema nervioso y ejerce múltiples funciones fisiológicas (*O Day R-Tilo Grosser; Ricciotti E*).

La COX 2 es inducible en estados de Inflamación ocasionando Dolor y Tumefacción. En intestino la inhibición de la COX 2 alterara la curación local ante injurias. En riñón tiene algún papel en la vasodilatación. Y en los Endotelios se encarga de la producción de PTG I2 (Tabla 1.2).

Tabla 1.2

Cascada del ácido araquidónico



Eficacia usos AINEs

La eficacia de las AINEs no selectivos está evaluada en estudios de pobre calidad, escaso número de pacientes y corta duración. En el tratamiento del dolor agudo tienen eficacia similar entre ellos a dosis equivalentes, sin diferencias entre los selectivos y no selectivos COX 2 (*O Day R*).

Los antiinflamatorios (AINEs) tienen un uso extendido en la práctica diaria, entre las cuales podemos destacar por su prevalencia.

- Lumbalgia.
- Osteoartritis.
- Artropatías cristálicas.
- Artritis reumatoide.
- Espondiloartropatías seronegativas.
- Reumatismo de partes blandas.

- Dolor crónico.
- Cefalea.
- Cólico renal.
- Dolor oncológico.

Lumbalgia

Definición

Se define como tal a todo dolor que afecta la región dorsal desde la última costilla hasta el pliegue glúteo (*Kinkade S-Gregory D-Charotto A-Deyo R-Koes B*). Constituye una de las principales consultas en la práctica diaria, solo superado por las infecciones de vías aéreas superiores en los consultorios generales. Aunque es el primer motivo de concurrencia a médicos traumatólogos y neurocirujanos. Se calcula que hasta un 70 a 90% de los adultos experimentan dolor lumbar en algún momento de la vida (*Kinkade S-Devereaux M*). Las causas de lumbalgia son múltiples como se puede ver en la tabla 1.3.

Tabla 1.3

Principales causas de lumbalgia

PRINCIPALES CAUSAS DE DOLOR LUMBAR ²⁶		
Mecánico	El más común 80 %	
No radicular	Artrosis interapofisaria o discal	10 %
	Desconocidas	70 %
	Aplastamiento vertebral osteoporosis	4 %
	Estenosis espinal	3 %
	Espondilolistesis	2 %
	Fracturas traumáticas	< 1 %
	Congénitas Escoliosis severas	< 1 %
Neurogénicas		5-15 %
Radicular	Hernia de disco	2 a 4 %
INFLAMATORIO		
	INFECCIOSO 0,01 %	Piógenas
		Tuberculosis
		Brucelosis
	NO INFECCIOSO	Espondiloartropatías seronegativas
TUMORAL	0,7 %	
DOLOR REFERIDO		
Representa 1 a 2 %. Origen en cadera, útero, ovarios, próstata, recto y aorta		

De acuerdo con su curso evolutivo puede ser de utilidad clasificar a las lumbalgias en agudas, subagudas y crónicas (*Frymoyer J-Chiarotto A*). Las lumbalgias agudas son aquellas cuya duración es menor a 4 a 6 semanas (*Frymoyer J-Casazza B*). En la mayoría de los casos el dolor lumbar se resuelve solo. La lumbalgia aguda remite espontáneamente en 90% de los casos (*Boresntein D*). La mayoría de las lumbalgias agudas suelen ser idiopáticas en la mayor

parte de los casos (*Deyo R-Wienstein J-Cohen S-Koes B*). La hernia de disco representa solo 2% de los casos de lumbalgias agudas y menos frecuentes son el carcinoma metastásico, alrededor de 6 casos por cada mil y la osteomielitis vertebral, 1 de cada cien mil (*Deyo R-Frazier L*).

Los objetivos de tratamiento en una lumbalgia son

- Mejorar el dolor
- Mejorar la función
- Lograr una rápida restitución laboral
- Evitar el paso a la cronicidad

Las lumbalgias agudas responden adecuadamente a tratamiento sintomático.

El reposo para los cuadros de lumbalgia aguda brinda pocos beneficios más allá de 2 días. Los estudios no han demostrado eficacia del reposo estricto y una actividad física limitada, de acuerdo con las manifestaciones clínicas del paciente suele facilitar una más rápida recuperación. En general si los pacientes no tienen síntomas de déficit neuromotor suele ser suficiente indicar 2 o 3 días de reposo. Si se trata de hernia de disco se debería prolongar el reposo por unos 5 días (*Gregory D*).

Para el manejo del dolor se pueden indicar antiinflamatorios y eventualmente relajantes musculares. Los antiinflamatorios (AINEs), han demostrado reducir los síntomas de manera significativa comparados con placebo. En un Meta análisis de 51 estudios los AINEs comparados con placebo obtuvieron una discreta mejoría. Hay que tratar a 2 o 3 pacientes (NNT de 2 a 3) para lograr una mejoría del 50% del grado de dolor (*Van Tulder M, Cazzasa B*).

No hay evidencias que un AINE sea superior a otro en eficacia (*O Day R, Loveless M*), por lo que la elección depende de la seguridad y conveniencia. La selección de AINE se realiza en base a las condiciones clínicas del paciente, la consideración del riesgo gastrointestinal y cardiovascular. En pacientes con alto riesgo por la presencia de enfermedad cardiovascular establecida se debería evitar uso de AINEs que aumenten riesgo cardiovascular como los coxibs o diclofenac como veremos más adelante. Se podría optar por naproxeno 500 mg cada 12 horas.

Los relajantes musculares han mostrado efectividad dentro de las dos semanas de uso. Aunque en el marco de ensayos clínicos controlados su eficacia es modesta y podrían reservarse como una segunda línea de tratamiento (*See S*). Entre ellos tenemos tizanidina, ciclobenzaprina, orfenadrina, carisoprodol y diazepam (*Loveless M*).

Se pueden emplear opioides en casos de dolor muy intenso, por períodos cortos de tiempo. Las opciones serían tramadol 50 mg cada 6 -8 horas o codeína 30 mg cada 4 a 6 horas, titulando las dosis.

En casos de hernia de disco se debería indicar tratamiento antiinflamatorio adecuado por 5 a 10 días y se discute la utilidad del empleo de corticoides. La inyección de corticoides epidurales ha dado resultados controvertidos, algunos pacientes logran una mejoría de los síntomas, aunque a largo plazo no parece haber grandes diferencias. Los riesgos de la infiltración son casos esporádicos de paraparesia e infecciones (*Carragee E, Koes B Lurie B*).

No se ha demostrado diferencias significativas en la recuperación entre cirugía y tratamiento médico en los pacientes con hernias de disco. La recuperación inicial es más rápida, pero luego de 2 años no hay ninguna diferencia. Se puede indicar cirugía en casos donde no hay mejoría luego de 6 semanas de tratamiento médico (*Deyo R*). La discectomía es una opción muy eficaz en los pacientes que serán sometidos a cirugía.

Osteoartritis

Es una forma común de artropatía que afecta a las articulaciones diartrodiales caracterizada por degeneración del cartílago articular y daño del tejido óseo y tejido periarticular. Este proceso ocasiona dolor y disfunción de la articulación afectada y es una causa mayor de incapacidad en la población sobre todo anciana (*Glyn-Jones S-Hunter D*).

Usando criterios radiológicos la prevalencia de osteoartritis aumenta con la edad desde un 2% en mujeres menores de 45 años, 30% entre 40 y 64 años y 68% en las mayores de 64 años (*Lawrence RC*). En personas mayores de 65 años se observan cambios radiológicos en las rodillas en un tercio de los casos, y en las manos en casi todos los casos, según algunos estudios. Se calcula que se pueden desarrollar síntomas atribuidos a osteoartritis en 10% de los varones y 18% de las mujeres mayores de 60 años. Esto nos muestra que la mayor parte de los pacientes que presentan alteraciones radiológicas no desarrollan síntomas (*Glyn-Jones S*).

El síntoma más común de los pacientes con artrosis es el dolor articular, que aumenta con la actividad física y mejora con el reposo. Con el agravamiento de la enfermedad, el dolor puede ser nocturno. La mayor parte de las veces el dolor es más bien de origen mecánico que inflamatorio. Es producido por distensión del periostio, de los ligamentos adyacente o por microfracturas. Los pacientes pueden referir rigidez matinal pero, a diferencia de la artritis reumatoide, la duración es menor a 30 minutos (*Glyn-Jones S- Zosia Kmietowicz*). Se suelen quejar de tensión a la palpación de la articulación o crepitación con el movimiento. En rodillas, los osteofitos pueden ser palpables y los pacientes pueden referir sensación de calor local, aunque la temperatura no está aumentada a la palpación. En algunas ocasiones se desarrolla acumulación de líquido sinovial. Los síntomas son dependientes de la articulación afectada.

La osteoartritis primaria localiza sobre todo en las manos, pies, rodillas y columna (Figura 1.3)

El objetivo del tratamiento de la osteoartritis es controlar el dolor, minimizar la incapacidad, mejorar la calidad de vida y prevenir la progresión. Para ello contamos con tratamiento no farmacológico y farmacológico.

El **tratamiento no farmacológico** es de importancia como ser la pérdida de peso, que suele ser de ayuda, sobre todo, en artrosis de articulaciones como rodilla y cadera. Con ello se logra alivio del dolor y se reduce el consumo de analgésicos (*Glyn-Jones S-Dubin A*).

Los ejercicios suelen ser de ayuda, con la intervención de un especialista que determine el tipo más recomendado. La limitación en la movilidad conlleva el desarrollo de pérdida de fuerza muscular, tendencia a las caídas y acelera la degradación del cartílago. Un programa de fortalecimiento de los cuádriceps es de mucha utilidad en los pacientes con artrosis de rodillas. Se debe promover un programa de ejercicios aeróbicos como caminatas, natación o ciclismo en la medida de las posibilidades de los pacientes (*Dubin A- Felson H*).

Figura 1.1

DISTRIBUCIÓN Osteoartritis primaria afección predomina en manos pies, rodillas y columna

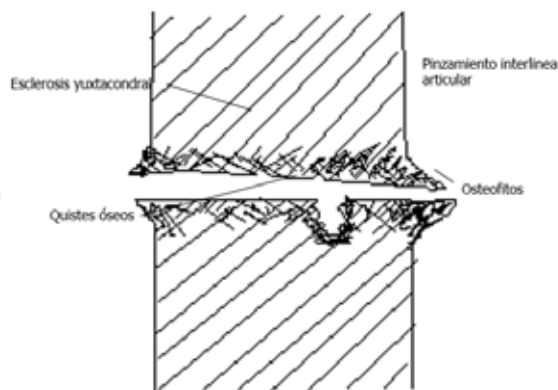


La mayoría de las veces en los pacientes con artrosis el dolor no es de origen inflamatorio. Tiene relación con la distensión de la cápsula articular y el periostio ocasionado por la pérdida de cartílago y la proliferación ósea que forman los osteofitos. El desarrollo de microfracturas subcondrales con quistes óseos de inclusión también puede causar dolor (Figura 1.2).

En muchos casos no sería necesario utilizar antiinflamatorios. Las drogas analgésicas como el paracetamol pueden ser una alternativa con menos riesgos en un tratamiento crónico. Aunque se cuestiona el impacto de su eficacia en tanto el efecto es discreto. Su mayor ventaja reside en la inocuidad relativa si se respetan las dosis (*Bannuru R- da Costa B*). El Paracetamol es un analgésico puro. Tiene efectos de inhibición de la COX 1 y 2 sobre todo a nivel de sistema nervioso. Sus efectos en los tejidos periféricos son menores y no ejerce acciones antiinflamatorias o bien son muy débiles (*Lane N*).

Figura 1.2

Características de la osteoartritis



Recientemente se ha cuestionado la eficacia analgésica del paracetamol (*Veal F-Machado GC*). En un metaanálisis de la base de datos *COCHRANE*, paracetamol logró una mejoría de 4 puntos en una escala de 0 a 100. En otro extenso metaanálisis comparativo contra placebo se confirmaron estos hallazgos (*Leopoldino A-Towhed T*).

Pese a todo, paracetamol es considerado la primera línea en el manejo del dolor en osteoartritis. Más por su inocuidad que por su eficacia (*Lovelles- Mandl L*). La dosis recomendada es de 650 a 1000 mg cada 6 a 8 horas con una máxima de 4 grs día.

Analgésicos tópicos

Los antiinflamatorios se han mostrado eficaces en uso tópico y también se pueden emplear en osteoartritis de manos y rodillas. El más evaluado es el diclofenac, en concentraciones al 1%, otras opciones posibles son indometacina y dexketoprofeno (*Dalbeth N-Hunter D- Katz J*).

Otro agente tópico, con menor nivel de evidencia es la capsaicina que ha mostrado algún efecto en artrosis de rodillas y manos para mejoría del dolor.

Los antiinflamatorios administrados por vía oral son más efectivos que paracetamol en respuesta clínica y preferencias del paciente, pero producen intolerancia digestiva y riesgo cardiovascular. Por eso se los debe reservar como una segunda línea de tratamiento (*Case J*). El ibuprofeno en dosis de hasta 1200 mg/día es una de las opciones cuando elegimos un AINE. Se prefiere comenzar con dosis bajas, reservándolo como una alternativa cuando el paciente no mejoró con paracetamol. Otras opciones son naproxeno en dosis de 250- 500 mg cada 12 horas o diclofenac.

Aplicando el mismo concepto que en la artritis reumatoide, se han introducido las denominadas “drogas modificadoras” con la intención de cambiar la historia natural de la enfermedad y mejorar la estructura del cartílago articular (*Jones G*).

El sulfato de glucosamina mostró alguna mejoría en el dolor y progresión radiológica del daño articular. Sin embargo, los resultados son controvertidos. (*Clegg D-Richy F*). Otra opción es el ácido hialurónico intraarticular que ha mostrado alguna eficacia respecto a mejoría del dolor, equivalente a los corticoides intraarticulares, con una mejoría menos rápida. Su eficacia también es materia de debate sumado a su elevado costo (*Hunter D- LaValley M*). En un meta análisis el efecto fue muy modesto, con un marcado sesgo en la publicación de los estudios (*Reichenbach S*).

El tramadol es una opción eficaz, tanto solo como asociado a paracetamol. De todas maneras, se debe tratar de limitar su uso a plazos breves, cuando otros tratamientos han fracasado (*Dalbeth N-Hunter D- Katz J-Dieppe P-Cepeda M*).

La irrigación intraarticular con solución fisiológica logra mejoría en la sintomatología por, al menos unos meses y se puede emplear en pacientes con artrosis de rodillas (*Kim L*).

Las infiltraciones de corticoides producen alivio sintomático, pero dura algunos meses y no se pueden emplear mas de 3 veces por año (*Godwin M*).

Cirugía: en rodilla se pueden hacer cirugías de corrección de la alineación cuando se halla alterada. Las posibilidades son osteotomías en cuña con colocación de clavos. Brindan correcciones de ángulos de hasta 10° y permiten mejorías por 5 a 10 años. La artroplastia se puede indicar cuando los síntomas no tienen mejoría y la edad y las condiciones comórbidas lo permiten, para lo cual hay que consultar al especialista. En las caderas se debe considerar la cirugía si los pacientes tienen dolor y compromiso funcional de carácter crónico (*Kim L*).

Gota

La gota es un síndrome clínico heterogéneo que resulta del depósito de cristales de urato monosódico en diversos tejidos como articulaciones, partes blandas y riñón. Los cristales están íntimamente relacionados con las manifestaciones clínicas consistentes en episodios de artritis aguda. Los ataques de gota, al principio, suelen ser autolimitados y recurrentes, pero con el tiempo pueden conducir al daño articular permanente (*Neogi T-Mikulis T-Keith M*).

La incidencia varía en las distintas poblaciones. En el estudio Framingham la incidencia fue de 8.4 a 14 casos por 10.000 pacientes/año. Predomina en varones en una proporción de 10 a 1, en la edad media entre los 30 a 60 años. La prevalencia de gota en la población norteamericana es de 1 a 2%, pero la prevalencia de hiperuricemia es mucho mayor y llegaría a 21% (*Juraschek SP*).

Es frecuente observar varios miembros de una familia afectados de hiperuricemia y gota.

Se define como hiperuricemia un valor de ácido úrico mayor a 6,8 mg/dl en el varón y 6 mg/dl en la mujer tomando como parámetro el límite de solubilidad del urato (*Neogi T-Mikulis T*).

Hay otros factores contribuyentes importantes en el riesgo de gota como la dieta, particularmente asociada con ingesta elevada de carnes rojas, consumo de bebidas alcohólicas, en especial cerveza o licor. El riesgo sería menor con el consumo de vino. Otros

factores relacionados íntimamente a hiperuricemia y gota son hipertensión arterial, obesidad, síndrome metabólico y drogas: diuréticos tiazídicos, aspirina, ciclosporina, pirazinamida.

La inflamación aguda se desencadena por la fagocitosis de los cristales de urato monosódico dentro de la articulación. Dentro del macrófago se forma una proteína inflamatoria denominada inflamosoma (NLP3) que facilita la transformación de la pro-interleukina 1 en interleukina 1 que activa las líneas celulares inflamatorias en el líquido sinovial. A su vez los cristales inducen la producción de otras interleuquinas como ser IL 6,8 y TNF que facilitan la inflamación y reclutamiento de células inflamatorias y activación de los neutrófilos que liberan diferentes mediadores que incrementan la inflamación (*Neogi T-Mikulis T*).

La gota cursa en 4 estadios clínicos: hiperuricemia asintomática, gota aguda, período intercrítico y gota tofacea crónica.

Hiperuricemia asintomática

En esta etapa solo se detectan niveles elevados de ácido úrico. El 90% de los pacientes permanecerán en este estadio, por ende, la hiperuricemia asintomática es 10 veces más frecuente que la gota. Por lo tanto, se podría concluir que la hiperuricemia resulta necesaria para el desarrollo de la enfermedad, pero su única presencia no establece el diagnóstico de gota (*Campion EW*).

Gota aguda

Se define como tal el episodio de ataque agudo que suele ser inicialmente mono articular. Se describen una serie de factores de riesgo que predisponen a la aparición del episodio agudo. Los más relevantes son las variaciones bruscas en el nivel de uricemia posterior al comienzo de la terapia con alopurinol, reabsorción de edemas, inicio de tratamiento antihipertensivo con diuréticos tiazídicos, traumatismo o daño articular previo, situaciones de acidosis y cirugías e internaciones.

La forma de presentación más frecuente de la gota aguda es como una monoartritis aguda, de aparición súbita, con intenso dolor y generalmente nocturno. Suele observarse edema y eritema de la piel sobre la articulación afectada. Los pacientes suelen describir una marcada alodinia, desencadenándoles dolor solo con el roce de las sábanas. Muchas veces se acompaña de signos y síntomas sistémicos como fiebre o febrícula, astenia y leucocitosis en el examen de laboratorio. Dejados a su evolución natural, los ataques ceden en escasas semanas.

El 50% de las presentaciones mono articulares afectan a la primera articulación metatarso falángica (podagra). El resto puede comprometer codos, rodillas, tobillos etc.

Las recurrencias son comunes y se desarrollan en 60% de los pacientes dentro del año del ataque inicial, 78% a los 2 años y 84% dentro de los 3 años. Estas se caracterizan por ser más severas, de mayor duración y, más frecuentemente, pueden ser de presentación oligo o poliarticular.

Periodo intercritico

En esta etapa el paciente ya diagnosticado puede cursar largos períodos de tiempo asintomático. Sin embargo, los cristales de urato monosódico continúan depositándose en forma progresiva en los tejidos.

Gota tofacea crónica

Los tofos son nódulos formados por cristales de urato monosódico rodeados de una reacción granulomatosa. Suelen tardar en aparecer, en promedio, 12 años después del primer ataque de gota. Pueden apreciarse en la superficie de extensión de los codos, a lo largo de los tendones, manos, pies y cartílagos auriculares.

Dado que los tratamientos reductores de la uricemia son muy eficaces, los tofos no llegan a formarse cuando el diagnóstico y el tratamiento de la gota se instauran de manera precoz y adecuada. En esta etapa un 40% de los pacientes presentan deterioro de la función renal.

La nefropatía por ácido úrico involucra: la nefrolitiasis, la nefropatía aguda y la nefropatía crónica por depósito de uratos en el intersticio renal.

Diagnóstico

En el episodio agudo el diagnóstico es eminentemente clínico, si bien se confirma demostrándose la presencia de cristales en el líquido articular.

Se han diseñado varios sistemas para el diagnóstico de gota aguda. Uno de los más conocidos es el del *Colegio Americano de Reumatología*. El diagnóstico se hace en presencia de cristales en los leucocitos en el líquido sinovial, o la presencia de cristales en material obtenido del tofo. En ausencia de ello, se puede hacer el diagnóstico por la presencia de la tríada

- Artritis monoarticular.
- Hiperuricemia.
- Respuesta a la colchicina.

Tratamiento

Objetivos generales:

- Controlar los síntomas agudos.
- Prevenir nuevos episodios.
- Prevenir o mejorar secuelas.
- Modificar factores de riesgo.
- Tratar enfermedades asociadas.

Tratamiento del episodio agudo

No farmacológico: reposo, hielo local, abundante líquido, preferentemente agua.

Farmacológico:

AINes: representan la primera línea de tratamiento en pacientes sin falla renal ni riesgo elevado de hemorragia digestiva alta. Cualquier fármaco de este grupo en dosis medias-altas es igualmente efectivo. Se recomienda continuar el tratamiento hasta 2 a 3 días posteriores a la mejoría de los síntomas (*Neogi T-Mikulis T*).

- Naproxeno 500 mg cada 12 horas.
- Diclofenac 75 mg cada 12 horas.
- Indometacina 50 mg cada 8 horas.
- Ibuprofeno 600 mg cada 6-8 horas.

Colchicina

Se une a los microtúbulos de tubulina e inhibe la polimerización. De esta forma inhibe transporte de vesículas, liberación de citoquinas y fagocitosis neutrofílica de los cristales, reduciendo su movilidad, adhesión y activación. A dosis altas, mayores a 1,8 mg, inhibe la selectina I, de manera que reduce la adherencia de los neutrófilos al endotelio. Además, suprime la caspasa que activa la interleukina I. Es más efectiva si se administra dentro de las primeras 24 a 48 horas de iniciado el ataque (*Keith M-Hein J-Slodovnick A*). Es muy eficaz en el manejo de la gota aguda, a tal punto que la respuesta a la medicación se puede tomar como un criterio clínico de diagnóstico de gota

Hay dos esquemas de administración: el clásico en el que se administra 1 comprimido por hora hasta que ceda el dolor o aparezcan vómitos o diarrea, pero este esquema se dejó de utilizar debido a que más del 80% de los pacientes presentaban efectos adversos. Otro esquema posible consistiría en administrar 1 comprimido (1 mg) inicial y medio (0.5 mg) a la hora. En un estudio se comparó el esquema de 1,2 mg de ataque (forma de presentación en Estados Unidos, pero no en la Argentina) con una dosis adicional de 0,6 mg a la hora comparado al esquema usual de emplear 1,2 mg de inicio, seguido de 0,6 mg cada hora hasta que ceda el ataque. Ambos esquemas mostraron la misma eficacia en resolución de los ataques con mejor tolerancia para las dosis más bajas inflamación (*Neogi T-Mikulis T-Slodovnick A-Hein J*).

Seguridad. Efectos adversos

Lo más frecuente es la intolerancia digestiva con náuseas, vómitos y, sobre todo, diarrea. Menos comunes, pero graves, se han descrito caso de miopatía, rabdomiólisis, insuficiencia renal aguda, acidosis, proteinuria, parálisis ascendente, convulsiones y coma. Si bien son raras, podrían jugar algún papel las interacciones con drogas que inhiben el citocromo P450 como macrólidos, o bien comorbilidades como insuficiencia renal (*Slodovnick A*).

Precauciones. Interacciones

La colchicina puede ver afectado su metabolismo en presencia de drogas inhibidoras del citocromo P 450. Entra ellas, los más significativos son los macrólidos, los azoles, estatinas, fibratos, verapamilo, diltiazem, digoxina y antirretrovirales. Se recomienda ajustar la dosis en pacientes con filtrado glomerular menor de 50 ml/minuto y se desaconseja su uso en pacientes con falla hepática.

Tratamiento de la hiperuricemia

El tratamiento tiene por objetivo reducir la aparición de nuevos episodios. De todas maneras, muchos pacientes no repetirían nunca nuevos ataques sin ninguna intervención y la indicación de hipouricemiantes tiene riesgo de efectos adversos a largo plazo, por lo que se discute si hay necesidad de indicarlo ante el primer ataque. Las indicaciones que no se ponen en tela de juicio son (*Neogi T-Mikulis T- Slodovnick A-Hein J*).

- a) Pacientes con dos o más ataques de gota por año.
- b) Gota tofacea crónica.
- c) Artritis erosiva.
- d) Enfermedad renal por ácido úrico (nefropatía por uratos y litiasis renal por ácido úrico).

La hiperuricemia asintomática no requiere tratamiento, con la excepción de los pacientes que van a ser tratados por una enfermedad oncohematológica.

Para el tratamiento de la hiperuricemia existen dos grandes grupos farmacológicos: las drogas inhibidoras de la xantino oxidasa y los uricosúricos. Se ha agregado a la lista el rasburicase, que es un análogo de la enzima úrica que degrada el ácido úrico en alantoína.

Alopurinol

Hay drogas que reducen la producción de ácido úrico como el alopurinol y febuxostat, que inhiben la xantina oxidasa. Otro grupo de drogas tiene como mecanismo de acción el aumento de la excreción urinaria de ácido úrico. Son los denominados uricosúricos que son, actualmente, drogas de segunda línea, tales como probenecid, sulfinpirazona y benzbromarona. Otras drogas como losartan y fenofibrato también aumentan la excreción de ácido úrico.

El tratamiento con alopurinol se comienza luego de la resolución del ataque agudo. Se aconseja que el paciente permanezca estable durante al menos una o dos semanas. Se inicia con 100 mg/día, y se va aumentando cada 2 a 3 semanas de acuerdo con la uricemia, hasta lograr como objetivo un valor inferior a 6 mg/dl o menor a 5 mg si hay tofos o se trata de una gota severa. La dosis máxima recomendada es de 800 mg/día (*Richette P-Sutaria K*).

Durante los primeros 4 a 6 meses se aconseja realizar profilaxis con AINEs o colchicina para prevenir la aparición de nuevos ataques agudos, que suelen ser frecuentes ante los cambios que se producen en la concentración sérica de ácido úrico. El objetivo es obtener un nivel de ácido úrico menor a 6 mg/dl para evitar nuevos ataques y probablemente menor a 5 mg para reducción de los tofos, aunque esto es materia de debate.

Los principales efectos adversos del alopurinol son trastornos gastrointestinales leves, rash cutáneos, leucopenia, vasculitis y, más raramente, síndrome de Stevens-Johnson.

El febuxostat es otra opción de tratamiento. En un estudio comparativo mostró mayor reducción de los niveles de ácido úrico que alopurinol. Pero las dosis empleadas de alopurinol, que fue adoptado como comparador, fueron subóptimas. El costo es mucho mayor, por lo que aporta pocas ventajas. Podría ser una opción por intolerancia manifiesta ante alopurinol.

Pautas para el tratamiento crónico

- No comenzar durante el ataque agudo.
- No es rutinario cuantificar ácido úrico en orina de 24 horas.
- El alopurinol es la droga de elección.
- Realizar profilaxis con colchicina por 4- 6 meses.
- Se recomienda realizar uricemia cada 4-6 meses hasta lograr el target < 6 mg/dl.

Entre las medidas no farmacológicas se debe evitar el consumo de alcohol, limitar el consumo de carnes rojas, pollo y pescados (fundamentalmente mariscos).

Artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, autoinmune, sistémica y crónica, de etiología desconocida, que afecta primariamente al tejido sinovial. Tiene una elevada incidencia, alrededor de 20 a 50/100.000. La prevalencia es de 0,5 a 1,1%. Predomina en mujeres en relación 3:1 (*Smolen J*). En la Argentina la incidencia es de 2,4 por 10.000 y la prevalencia en un estudio en Luján fue de 0,94%.

La AR se caracteriza por una inflamación crónica y persistente de la sinovial articular. El tejido sinovial inflamado sufre hiperplasia e infiltración por células inflamatorias, linfocitos CD4 y linfocitos T y aumento de la vascularización. Hay afluencia de monocitos, macrófagos y fibroblastos que producen diferentes citoquinas y activan enzimas encargadas del daño articular (*Smolen J-McInness I-Klareskog L-Harnden K*).

La activación de la inmunidad innata es, probablemente, el primer proceso en la AR. Inicialmente, en el proceso inflamatorio los leucocitos infiltran la sinovial, donde producen proliferación y activación de células endoteliales. Los macrófagos sinoviales secretan varias interleuquinas (IL1, 6, 12, 15, 18 y 23) y expresan HLA de tipo II, que serán necesarios para la presentación de antígenos y posterior activación de los linfocitos T, además de prostaglandinas, proteasas y metabolitos intermedios del oxígeno, necesarios para amplificar la respuesta inflamatoria local y sistémica. Se secretan múltiples mediadores, entre los que encontramos IL-17 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) que activarán la respuesta inmune humoral. En ella, los linfocitos B, activados a través de sus receptores de membrana CD20 y CD 80/86, perpetuarán la respuesta inflamatoria mediante la producción de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de la estructura articular y mediadores que amplificarán dicha respuesta (IL-6; TNF α ; linfotoxina beta). El TNF α cumple un papel fundamental en la patogénesis a través de la activación de citoquinas y moléculas de adhesión, que permiten la proliferación de fibroblastos en la membrana sinovial, la promoción de la angiogénesis y la inducción del dolor. De modo similar, la IL-6 estaría relacionada con la activación local de leucocitos, la formación de autoanticuerpos y sería la encargada de mediar la respuesta inflamatoria sistémica promoviendo la síntesis de reactantes de fase aguda, anemia y alteraciones en el metabolismo lipídico (*Smolen J-McInness I-Klareskog L-Harnden K*).

Los linfocitos infiltran las regiones perivasculares y hay proliferación de células endoteliales. Esto produce neovascularización, y la sinovial inflamada comienza a crecer en forma irregular, formando un tejido invasivo denominado “pannus”. Este “pannus” invade cartílago y hueso produciendo su erosión y destrucción. La hiperplasia de la membrana sinovial juega entonces un papel fundamental en el daño articular. Asimismo, se encuentra limitada la regeneración del cartílago articular por la pérdida de condrocitos. El proceso inflamatorio produce erosiones, pérdida de la masa ósea y osteoporosis. El mecanismo propuesto es la producción de citoquinas que activan al receptor del factor de necrosis kappa-beta (RANKL), con la consecuente activación de osteoclastos. El TNF- α y la IL-1 también actuarían como amplificadores de la diferenciación y activación de los osteoclastos. Con el tiempo se produce

erosión ósea, destrucción del cartílago y desaparición completa de la integridad articular (*DiMatteo A*).

La etiología de la AR no se conoce aún con exactitud. Hay evidencias que factores genéticos y factores ambientales interactúan en pacientes susceptibles para desarrollar la enfermedad. Entre los factores genéticos participa el sistema HLA DRB1 que tiene la mayor influencia, aunque otros genes estarían implicados, como ser PTPN 22, TNF FAIP3, STAT3. Sobre estos factores intervienen factores del medio ambiente como tabaquismo, bajo estado socioeconómico y educacional. Recientemente se ha planteado el papel de las infecciones crónicas periodónticas como fenómeno causal. Si bien es difícil establecer cómo sería el desarrollo de esta relación, la presencia de *porphyromonas gingivalis* presente en la periodontitis genera citrulinización aberrante que sería un paso inicial en el desarrollo de la AR (*McInness I-DiMatteo I*).

El daño articular comienza con la proliferación de macrófagos sinoviales y fibroblastos en la articulación luego de un elemento que actúa como disparador, ya sea autoinmune o infeccioso. Sea cual fuere el disparador, la AR resulta de una respuesta autoinmune con la formación de autoanticuerpos, como lo es el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anticitrulinados (CCP). Una vez que el proceso autoinmune está plenamente establecido, la membrana sinovial en la AR se organiza en un tejido invasivo que puede degradar el cartílago y el hueso (*Mc Inness I*).

La activación de los osteoclastos es otro paso en el daño articular y los fibroblastos activos producen incremento de los niveles de RANK-L que colabora en el daño de las estructuras óseas periarticulares.

La presentación clásica suele ser como una poliartritis simétrica, con afección preferencial de las manos. Suele comprometer articulaciones metacarpofalángicas, interfalángicas proximales y carpo. Respetando las articulaciones interfalángicas distales. Se acompaña de rigidez matinal cuya duración suele ser mayor a 1 hora (*Mc Inness I-Klareskog L-Harnden K-DiMatteo I*).

A veces comienza con síntomas sistémicos como mialgias, fiebre, pérdida de peso y depresión. Más raro puede ser el inicio como artritis migratoria, artritis monoarticular persistente o raramente comienzo extraarticular con desarrollo de pleuritis o nódulos subcutáneos.

Si la enfermedad evoluciona, puede desarrollar deformidades en las manos, como desviación cubital, o dedo en ojal o en cuello de cisne, que ocasionan limitaciones funcionales (Figura 1.5 y 1.6).

Los síntomas más comunes suelen ser la rigidez matinal cuya sensibilidad diagnóstica es 74-77% y su especificidad –cuando la duración es mayor a 1 hora– es 48-52%. Es frecuente la fatiga en momentos de brote agudo, presente en 84% de los casos. La tumefacción en tres o más articulaciones tiene una sensibilidad de 73%. El test de “squeeze”, consistente en comprimir las manos o los pies, es altamente específico para el diagnóstico, alrededor de 84%, aunque su sensibilidad es más reducida (40 a 48%).

La evolución de los pacientes que se presentan a la consulta médica inicial no siempre implica progresión a formas más severas, y muchas son autolimitadas. En un estudio de seguimiento de pacientes con poliartritis de comienzo reciente, se observó que al cabo de un

año 21% se catalogaban como AR, 36% permanecían como artritis indiferenciadas, 24% artritis reactivas y 7% como artritis psoriásica.

Figura 1.3 y 1.4

Deformidades típicas de pacientes con AR



Los pacientes con AR de menos de 6 meses de evolución, pueden tener un curso autolimitado en 40 a 50% en 1 año (Smolen J-Mc Inness I-Klareskog L-Harnden K-DiMatteo I).

Los pacientes con formas progresivas tienen una reducción de su expectativa de vida en 5 a 15 años y marcada incapacidad laboral.

En el año 1987 la Asociación Americana de Reumatología (ACR) elaboró los criterios clásicos de diagnóstico que planteaban que un paciente tiene AR si satisface al menos 4 de los 7 criterios que se presentan en la Figura 11. Los primeros 4 deben estar presentes al menos 6 semanas. La sensibilidad de estos criterios es de 91-94%, y la especificidad, de 89%. En el año

2010 los criterios se actualizaron para facilitar un diagnóstico más precoz de acuerdo a sugerencias del ACR (figura 15) (*Smolen J-Mc Inness I-Klareskog L-Harnden K-DiMatteo I*).

Tabla 1.4

Criterios de diagnóstico

1. Rigidez matinal duración mayor a 1 hora.
2. Artritis en tres o más áreas articulares.
3. Artritis en las manos.
4. Artritis simétrica.
5. Nódulos subcutáneos.
6. Factor reumatoide.
7. Cambios radiológicos.
■ Un paciente tiene AR si satisface al menos 4 de los 7 criterios.
■ Los primeros 4 deben estar presentes al menos 6 semanas.
■ Sensibilidad 91-94%.
■ Especificidad 89%.

El daño articular ocurre temprano en los pacientes con AR: 20 a 30% tienen erosiones al momento del diagnóstico y 60% a los 2 años. Se debe sospechar la AR en pacientes con poliartritis persistente más allá de 12 semanas. La presencia de anticuerpos contra péptidos citrulinados (CCP +) es altamente específica de AR (E: 96%).

Los objetivos de tratamiento van a ser:

- a) Lograr alivio de los síntomas.
- b) Reducir las deformidades articulares.
- c) Reducir la mortalidad.
- d) Tener presente las comorbilidades, entre las que debemos destacar la osteoporosis y riesgo cardiovascular.

Tratamiento farmacológico

Los AINEs se deben emplear para mejoría del dolor. No cambian el curso evolutivo de la enfermedad y no previenen el daño articular progresivo. Durante el curso de su enfermedad, más de la mitad de los pacientes con AR consumen AINEs regularmente para el manejo sintomático del dolor y la inflamación (*Smolen J-Mc Inness I-Klareskog L-Harnden K-DiMatteo I-Molteni E*).

Los corticoides son recomendados en forma temporaria hasta que logren el efecto las drogas de acción mediata. Se emplean en dosis bajas de 5 a 10 mg de prednisona. Son más útiles los 2 primeros años y logran reducción de las erosiones articulares. Si bien se intenta que las drogas de acción mediata permitan la remisión y, por ende, retirar los corticoides, en el curso de su enfermedad 30 a 60% de los pacientes emplean corticoides de manera crónica.

Las drogas modificadoras o de acción mediata en artritis reumatoide son conocidas por las siglas *DMARDs* (*disease-modifying antirheumatic drugs*). Son un grupo de medicamentos que modulan la actividad inflamatoria y logran remisiones de la enfermedad, aunque tardan más de 6 a 8 semanas para comenzar a actuar y no siempre logran un efecto completo (*Smolen J-Mc Inness I-Klareskog L-Harnden K-DiMatteo I-Molteni E*).

Tabla 1.5

Nuevos criterios de diagnóstico de AR

Afectación articular	
1 articulación grande afectada.	0
2-10 articulaciones grandes afectadas.	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas.	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas.	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas.	5
Serología	
FR y ACPA negativos.	0
FR y/o ACPA positivos bajos (< 3 VN).	2
FR y/o ACPA positivos alto (> 3 VN).	3
Reactantes de fase aguda.	
VSG y PCR normales.	0
VSG y/o PCR elevadas.	1
Duración	
<6 semanas	0
≥6 semanas	1

- ACPA: anticuerpos contra péptidos citrulinados; FR: factor reumatoide; PCR: proteína C reactiva VN: valor normal; VSG: eritrosedimentación.
- Si un paciente tiene al menos 6 puntos puede ser catalogado como AR.

Los DMARDs se pueden clasificar en sintéticos y biológicos (Tabla 1.6).

La droga de elección en el tratamiento es el metotrexato, la dosis de inicio es 7,5 mg/ por semana en una sola toma. Se va aumentando paulatinamente hasta llegar a 20 o 25 mg por semana. La dosis de 20 a 30 mg sería más efectiva que la dosis de 7,5 a 15 mg, de manera que se tiene que tratar de acuerdo con la tolerancia individual de llegar a la dosis objetivo. El uso parenteral se puede plantear ante intolerancia oral o falta de respuesta.

Tabla 1.6*Principales DMARDS*

SINTÉTICOS	BIOLÓGICOS
Metotrexato	Etanercept
Hidroxicloroquina	Infliximab
Sulfazalasina	Adalimumab
Leflunomida	Certolizumab
	Golimumab
	Anakinra
	Tocilizumab
	Abatacept
	Rituximab
	Tofacitinb

La combinación de diferentes DMARD sintéticos se puede ensayar ante respuesta subóptima a MTX. Con monoterapia se obtiene respuesta en 1/3 de los casos, pero la asociación de DMARDs sintéticos permite extender la respuesta a 2/3 de los pacientes (*Smolen J-Mc Inness I-Klareskog L-Harnden K-DiMatteo I*).

Muchas guías recomiendan –ante el fracaso a un DMARD en dosis apropiada– el empleo de la terapia biológica. Aunque hay trabajos que demuestran la eficacia de los tratamientos combinando diferentes DMARDs sintéticos, que mostrarían igual eficacia y tolerancia con mucho menos gastos en salud.

En el estudio *TACIT* se comparó la terapia biológica vs combinaciones de DMARDs sintéticos en AR no respondedores. Participaron del estudio 205 pacientes. De ellos, 101 fueron tratados con un antiTNF, en su mayor parte adalimumab (58 de 101), vs diferentes combinaciones de DMARDs en otros 104 pacientes. La combinación más común fue MTX + leflunomida (62 de 104). No se pudieron demostrar diferencias sintomáticas en la escala HAQ – 0,45 vs. -0,30, (margen de no inferioridad elegido fue -0,22). En la escala DASH 28, el efecto fue más rápido a los 6 meses con la terapia biológica, pero a los 12 meses los efectos se igualaron (*Scott DL*)

En otro estudio comparativo, se reclutaron pacientes con AR mayores a 18 años no respondedores a DMARDs. Se incluyeron un total de 353 pacientes. La variable primaria elegida fue el score DASH 28 y la variable secundaria la progresión radiológica evaluada por score de SHARP, cuya escala va de 0 a 380 puntos. Se comparó tratamiento triple consistente en metotrexato (dosis media MTX 19,5 mg), sulfasalazina e hidroxicloroquina vs terapia biológica. Al cabo de 48 semanas no hubo diferencias en la escala DASH 28 (-2.1 VS. -2.3 P = 0.26) como se puede ver en la Figura 18. Tampoco hubo diferencias en la escala radiológica, score de SHARP 0,54 vs 0,29 P: 0,43 (*O'Dell*).

Estos estudios tuvieron corta duración como para evaluar la eficacia a largo plazo. Pero hay que tener en consideración que el uso prolongado de terapia biológica expone al paciente a efectos adversos serios que analizaremos más adelante.

En general, a los pacientes con AR activa sin respuesta a tratamiento con dosis adecuadas de MTX solo o asociado por 3-6 meses, se podría considerar alguna de las alternativas de terapia biológica.

Aunque, como hemos visto, otra opción valedera sería la combinación de DMARD sintéticos. La falta de respuesta se define como un score sintomático DASH 28 de, al menos, 5,1. Otra indicación posible para la terapia biológica sería ante intolerancia o contraindicación a otros DMARD sintéticos.

Una vez iniciada la terapia biológica, ante falta de respuesta a los 6 meses, se podría cambiar por otro antiTNF o inhibir otra vía patogénica.

Los agentes biológicos logran mejoría de los síntomas de los pacientes y reducen la progresión radiológica, pero su costo es una limitante para su uso extendido. En países con mayores recursos como Estados Unidos, el costo anual de un antiTNF es alrededor de 10 a 25 mil dólares por año. Hay pocos estudios comparativos entre los diferentes agentes biológicos empleados en AR como para sugerir superioridad de alguno de ellos (*Raaschou P*).

Se prefiere ante la necesidad de indicar terapia biológica utilizar inicialmente un antiTNF, aunque existen hoy varias vías alternativas de tratamiento de probada eficacia.

A la hora de elegir una terapia biológica, muchas de las guías recomiendan inicio de tratamiento con un antiTNF, dado que esta citoquina tiene un papel clave en la progresión de la AR. El TNF es producido por el macrófago activado y es el principal responsable de la inflamación y cambios destructivos de la articulación. El bloqueo del TNF reduce los niveles de citoquinas inflamatorias como IL-1, IL-6, and IL-8 y otorga beneficios clínicos, radiológicos y funcionales. La eficacia es similar entre los diferentes agentes, y mayor cuando se combinan con MTX. Todos estos medicamentos se deben administrar con metotrexato.

Hay insuficiente información sobre seguridad a largo plazo de las diferentes alternativas de terapia biológica. Se han descrito efectos adversos serios como infecciones oportunistas, reactivación de TBC, reactivación de virus hepatitis B, y patógenos intracelulares.

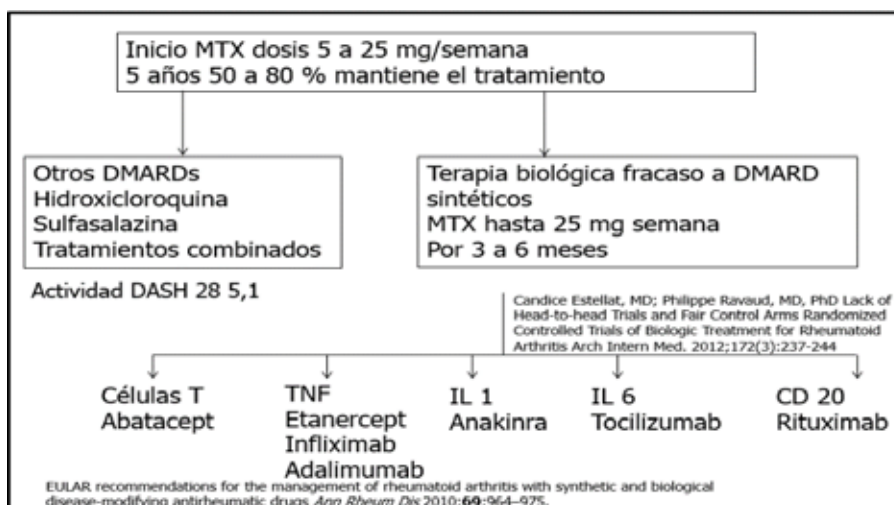
Hay mayor riesgo de neoplasias sólidas y linfoma. Aumentan el riesgo de cáncer de piel no melanoma. Aumento de riesgo de insuficiencia cardíaca.

Pueden ocasionar alteraciones autoinmunes, autoanticuerpos (anti ADN, ANA), enfermedades desmielinizantes como neuritis óptica, brotes de esclerosis múltiple y desmielinización inespecífica.

Más frecuentes y menos graves son las reacciones inflamatorias locales en el sitio de inyección, síndrome gripal postinfusión con IFX, reacciones pulmonares, hepatotoxicidad, anemia aplásica y pancitopenia.

A continuación, se presenta un algoritmo de tratamiento en AR (Tabla 1.7).

Los inhibidores de JAK quinasas se han sumado al listado de drogas eficaces. Entre ellas tenemos upadacitinib, baricitinib y tofacitinib. En algunos estudios se mostraron más eficaces que los anti TNF. Sin embargo, existen dudas sobre su seguridad. Se han mostrado aumento de riesgo cardiovascular, lo que no se ha corroborado en otros casos (*DiMatteo- Molteni E*).

Tabla 1.7*Esquema de tratamiento en AR*

Espondiloartropatías seronegativas

Son un grupo homogéneo de patologías inflamatorias, caracterizadas por una entesopatía axial y periférica, asociadas a artritis periféricas y/o signos extraarticulares presentando base genética común y fuerte conexión con el HLA B-27 (*Douglados M*).

Tienen una prevalencia de 0,1 a 0,8%, y una incidencia de 0,5 a 14/100.000 con predominio en el varón: 2-3:1. Incluyen un grupo de entidades (*Douglados M-Taurog L*):

- Espondilitis anquilosante.
- Artritis reactiva (síndrome de Reiter).
- Artritis psoriásica.
- Artritis asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Espondiloartropatías indiferenciadas.

En la espondilitis anquilosante el compromiso es predominantemente axial. Se suele iniciar con lumbalgia de evolución crónica. Expresión de la afección de las articulaciones sacroilíacas. Con la evolución afecta las vértebras lumbares, produciendo calcificaciones ligamentarias y fusión de las vértebras, que van limitando la movilidad. Es más raro el compromiso de articulaciones periféricas, pero, si aparece, adopta la forma de una oligoartritis. Son recuentes las entesopatías. Pueden aparecer talalgias y dactilitis.

Los objetivos de tratamiento son:

- Reducir los síntomas.
- Mejorar y mantener la flexibilidad espinal y postura normal.
- Reducir las limitaciones funcionales, mantener capacidad laboral y disminuir las complicaciones asociadas con la enfermedad.

Los antiinflamatorios (AINEs) son las drogas de inicio. Su uso continuo puede ser beneficioso y demoran la progresión radiológica en el caso de espondilitis anquilosante. No hay un AINE de elección y la selección se hará por el perfil de seguridad cardiovascular, renal y digestivo de cada paciente (*Dougados M-Taurog L-Wilson M*).

En pacientes que no tienen respuesta a AINEs se puede emplear terapia biológica con antiTNF, de los cuales se han ensayado en espondilitis anquilosante infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, y certolizumab. No hay estudios comparativos entre ellos, aunque parecería observarse menor eficacia de etanercept en paciente con uveítis asociada.

Otras opciones pueden ser:

Sulfasalazina: 2-3 gramos/día. Mejora el dolor y la rigidez articular, aunque su beneficio es moderado y mayor en pacientes con oligoartritis asociada. También se han ensayado los antipalúdicos o el metotrexato con menos eficacia que en AR.

Dada la naturaleza crónica y limitante, se debe fortalecer la rehabilitación, con técnicas posturales, masoterapia, infrarrojo/ultrasonido.

En otras situaciones, como las artritis reactivas, se plantean como alternativas:

Tratamiento de la infección: como ser la uretritis en el caso del síndrome de Reiter. En casos de enfermedades de transmisión sexual se demostraron mejoría tras 3 meses de tratamiento con quinolonas, tetraciclinas o macrólidos.

Artritis psoriásica

La artritis psoriásica evoluciona en hasta 30% de los pacientes con psoriasis. La prevalencia sería más elevada de lo que se pensaba y podría llegar a 30 a 100 casos por 10.000 personas. A veces las manifestaciones clínicas pueden preceder a artritis en varios años.

Hace varios años Moll y Wright describieron los subtipos clínica de artritis psoriásica, entre los cuales tenemos:

-Oligoartritis: cuando afecta 4 o menos articulaciones, de manera asimétrica. En general tiene predominio por grandes articulaciones y es una de las formas más frecuentes, representando 50% de los casos.

-Poliartritis: cuando afecta más de 5 articulaciones y puede adoptar un compromiso simétrico 20%.

-Artritis distal o forma clásica: la forma distal que compromete las articulaciones interfalángicas distales y, si bien es muy específica, es poco frecuente (5%).

-Artritis deformante: que produce osteolisis y mutilaciones, también poco frecuente, un 5% de los casos.

-Compromiso axial primario, expresado como sacroileitis y espondilitis en 20%.

En muchos casos de artritis psoriásica se desarrolla entesitis, que se manifiesta como dolor en las inserciones ligamentarias. Pueden aparecer talalgias persistente, o epicondilitis y afección del ligamento rotuliano. Pueden acompañarse de dactilitis en el tercero y cuarto dedo, sobre todo en manos o pies, lo que se conoce como dedos en salchicha o “sausage”.

Se indican AINEs para el manejo del dolor y obtienen buena respuesta, pero no logran controlar el daño articular. Metotrexato en dosis de 10-20mg/semana no se ha mostrado igualmente eficaz que en AR. Esto resulta llamativo, dado que la psoriasis responde muy bien al MTX en su compromiso cutáneo. Se puede intentar tratamiento con sulfasalazina 2-3 gramos diarios o preferiblemente. De todas maneras, el MTX, puede ser efectivo en los pacientes con compromiso oligoarticular (*Van de Bosch P*).

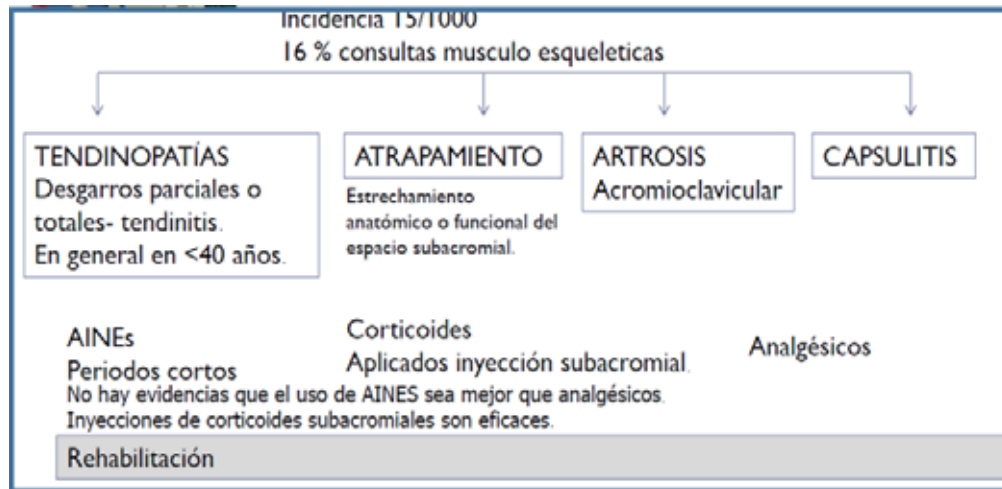
Si no se obtiene repuesta, se pasaría a emplear terapias dirigidas. Fundamentalmente contra el factor de necrosis tumoral. Entre ellas etanercept, certolizumab, golimumab, y adalimumab (*Richtlin C-Jawad Bilal*).

Hombro doloroso

Es uno de los motivos de consulta más frecuentes en reumatología, con una incidencia de 11-15/1.000 casos al año, con mayor frecuencia en pacientes mayores. Existen varias formas de presentación del hombro doloroso (Figura 11). Una de las más comunes es la ruptura del manguito rotador que puede ser parcial o total. Se halla frecuentemente sin expresión clínica. En estudios de autopsia se han visto roturas parciales en 30 a 40% y completas en 5 a 20% de los casos. Por resonancia se detectan rupturas en 34% y se eleva a 54% en mayores de 60 años (*Ejnisman B*).

Las afecciones de los tendones en el hombro son muy frecuentes en personas jóvenes y activas. Se las suele agrupar bajo la denominación de **tendinopatías**. Dentro de ellas tenemos la tendinitis del supraespinoso, que puede ser aguda (días), subaguda (semanas) o crónica (meses) y acompañarse de depósitos de calcio.

Otra forma de presentación del hombro doloroso es el síndrome de atrapamiento, definido como un estrechamiento anatómico o funcional del espacio subacromial. Incluye todas aquellas entidades que cursan con dolor cuyo origen se encuentra en el espacio subacromial. Se presentan con dolor con fuerza conservada. El dolor aumenta entre un arco de movimiento de 60 a los 100° grados de abducción (*Burkhart S*).

Tabla 1.7*Hombro doloroso*

Otra causa de dolor es la artrosis acromioclavicular. En este caso se deben recomendar, más bien, analgésicos como paracetamol. Los AINES ocupan un segundo lugar ante fracaso (ver artrosis). En la capsulitis es donde ocupan un rol mayor las inyecciones de corticoides, sumado a la rehabilitación. Cuando el dolor es importante se pueden emplear analgésicos o AINES durante 3 a 6 semanas. Sin embargo, las evidencias son pobres sin claras ventajas sobre analgésicos. Las inyecciones de corticoides subacromiales son eficaces (*Kelton M. Burbank-Burkhart S*).

Talalgia

Es muy frecuente y la padece el 10% de la población. La mayor parte se resuelve en forma espontánea en menos de 4 años. Sobre el empleo de AINES no hay evidencias, aunque se utilizan por lapsos breves asociado a ejercicios, plantillas y eventual Infiltración con corticoides (*Cole C*)

Túnel carpiano

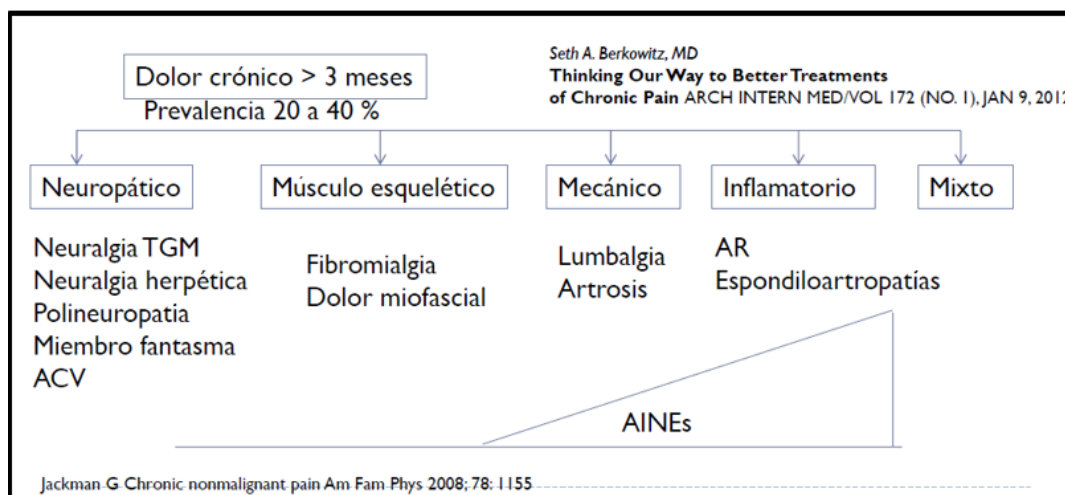
No hay evidencias de eficacia de los AINES en síndrome de atrapamiento nervioso como el túnel carpiano. Las inyecciones de corticoides logran alguna mejoría (*Jatz J- Middleton S*).

Dolor crónico

Se define como tal todo dolor cuya duración se extiende más allá de los tres meses. A los fines prácticos, puede ser catalogado como originado en los receptores nociceptivos o bien de tipo neuropático. En el grupo de dolor vinculado a estimulación de receptores nociceptivos, se hallan el dolor de tipo músculo-esquelético vinculado a osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis, etc. Otros dolores sin afección inflamatoria que responden menos a AINEs son fibromialgia y dolor miofascial (Figura 12) (Turk D-Jackman G).

Tabla 1.8

Causas de dolor crónico



Otra categoría es el dolor neuropático que tiene pobre respuesta a los AINEs en general. En esta categoría se hallan el dolor de la neuropatía diabética, neuralgia post herpética, neuralgia del trigémino, etc (Carrington M).

Se ha incrementado el consumo de opioides en este grupo de pacientes, sin embargo, se debería racionalizar el uso crónico porque hay incremento de efectos adversos y mortalidad. Recientes estudios muestran aumento de mortalidad cardiovascular y de otras causas en ancianos que emplean opioides para dolor crónico, con un riesgo mayor para codeína.

Fibromialgia

Es un síndrome músculo-esquelético crónico caracterizado por dolor difuso, a ambos lados del cuerpo, por encima y por debajo de la cintura. Se acompaña de la presencia de puntos dolorosos. El dolor debe ser persistente más de tres meses. No debe existir evidencia de sinovitis o miositis y el diagnóstico es por suma de criterios clínicos y descarte de otras

entidades. Es una enfermedad frecuente, con una prevalencia de 2 a 3%. En Estados Unidos se presentaría en 3,4% mujeres y 0,5% varones. La edad media de aparición es 30 a 50 años.

El dolor es difuso afectando el lado derecho e izquierdo del cuerpo, tanto por encima como por debajo de la cintura. Algunos lo refieren como dolor articular; otros, muscular. Los sitios más frecuentes son cuello, columna lumbar y hombros. El dolor es de carácter quemante y se agrava con el frío, estrés y sueño. Se suele acompañar de rigidez matinal y la duración es de, al menos, 3 meses (*Rahman A-Chakrabarty S-Abeles A*).

No hay estudios complementarios que permitan asegurar el diagnóstico. La eritrosedimentación y los niveles de PCR son normales. Sin embargo, en algunos casos, la fibromialgia acompaña a otras enfermedades reumatológicas y puede coincidir con lupus y AR, entre otras cosas.

Se asocia a colon irritable, trastornos del sueño, fatiga al levantarse, que empeora con tareas mínimas. Suelen padecer cefalea tipo tensional o migraña y dificultad para concentración. La ansiedad se presenta en casi todos los casos.

Los antidepresivos tricíclicos en dosis bajas (25-50 mg al acostarse) son eficaces. La mejoría se hace evidente dentro de las 2 semanas del inicio. Con los inhibidores de recaptación de serotonina hay poca experiencia. Fluoxetina no mostró eficacia. Duloxetina 60 mg cada 12 horas y, en menor medida venlafaxina, mostraron alguna mejoría en escalas de dolor. No hay evidencia que un antidepresivo sea mejor que otro y se critica la calidad de los estudios por su corta duración (4 a 28 semanas).

Sobre los AINEs, que es el tema que nos ocupa, no hay evidencias de eficacia, algo comprensible en tanto el dolor crónico de la fibromialgia no es de tipo inflamatorio.

No son eficaces los corticoides y podría tener alguna eficacia otros analgésicos como paracetamol. En algunos estudios la ciclobenzaprina en dosis de 10 a 40 mg mostró alguna eficacia. Otros relajantes musculares se han empleado con éxito dispar, entre ellos carisoprodol 350 mg tres veces día.

La pregabalina en dosis de 300-450 mg/día mostró reducir la escala de dolor en estudios de pobre calidad metodológica y corta duración (8 semanas). Disminuye la fatiga y mejora el sueño. Produce mareos en 49% y somnolencia en 28% de los casos (*Rahman A-Chakrabarty S-Abeles A*).

Cefalea

Se define a la cefalea como el dolor difuso localizado en la cabeza para lo cual se toma una línea trazada desde la unión orbitomeatal en el ángulo externo del ojo hasta el centro del conducto auditivo externo. Si el dolor está por encima de esta línea se considera cefalea y por debajo dolor facial (*Purdy A*). Es uno de los motivos más frecuentes de consulta en la práctica médica, a tal punto que 95% de las mujeres jóvenes y 91% de los varones sufren en algún momento durante un lapso de observación de 12 meses de este síntoma.

Migraña

Es una de las formas más comunes dentro de los cuadros de cefalea. Su prevalencia es elevada, afectando alrededor de 7 a 11% de las personas, con predominio en el sexo femenino en una proporción 4:1 y muchas veces debuta en la adolescencia (*Messoud Ashina-Burch R-Charles A*).

La migraña repercute seriamente sobre la calidad de vida. Ocasiona ausentismo laboral, a tal punto que más de la mitad de los pacientes suspenden sus tareas como consecuencia de la migraña. La migraña se asocia por varios mecanismos a aumento del riesgo de ACV, infarto y trombosis venosa.

La Asociación Americana de Cefaleas ha elaborado los criterios diagnósticos de la migraña tal como se exponen a continuación en la Figura 13.

La educación debe involucrar a su familia e implica explicar claramente el diagnóstico y los objetivos del tratamiento, así como participar en la identificación de los desencadenantes de los episodios para evitarlos. Los tratamientos no farmacológicos de la migraña incluyen reposo, disminución de la exposición a estímulos, técnicas de relajación, psicoterapia, kinesiterapia.

Las drogas que pueden usarse son los AINEs (con o sin adyuvantes), la ergotamina o el sumatriptan (*Ples H*).

Tabla 1.8

Migraña

- Cefalea que dura de 4 a 72 horas.
- Al menos 2 de las siguientes características
 - Carácter pulsátil.
 - Localización unilateral.
 - Intensidad moderada a severa.
 - Compromiso de la actividad laboral.
- Se deben acompañar de al menos uno de los síntomas siguientes
 - Nauseas y vómitos.
 - Fotofobia o fonofobia.

Los AINEs Son simples, seguros y bien tolerados. Se pueden utilizar solos o con coadyuvantes, como la metoclopramida o la cafeína. El naproxeno ha mostrado su eficacia en el tratamiento de la migraña. La dosis inicial es de 500 mg y puede repetirse hasta llegar a 1.000 mg si no se logra una respuesta adecuada. El empleo combinado de metoclopramida acelera la absorción y controla los síntomas de náuseas y vómitos frecuentes en los pacientes con migraña. Otros AINEs eficaces son el ibuprofeno en dosis de 400 a 800 mg, aspirina 900 mg, diclofenac o paracetamol 1.000 mg. El ketorolac también se ha mostrado muy eficaz en los ataques de migraña constituyendo una alternativa viable por vía parenteral en ataques severos, a dosis de 60 mg. En

general los AINEs son de elección cuando los ataques son de carácter leve a moderado. Tienen como ventaja su bajo costo (*Robbins M-Messoud Ashina-Burch R-Ples H*).

Triptanos Los triptanos son un grupo de drogas que han emergido para el tratamiento de la migraña desde 1991. Son drogas agonistas del receptor serotoninérgico 5HT_{1B,1D} y 1F. Su eficacia sobre la migraña es mayor que los derivados del ergot alcanzando la mejoría en un 70 a 80% con la vía parenteral. Por vía oral la eficacia es algo menor, alcanzando una mejoría de 16% a 30 minutos y alrededor de 50 a 60% en 2 horas. Alrededor de 1/3 de los pacientes no responden a triptanos por vía oral; en tal caso las opciones son pasar a la vía parenteral. El sumatriptan se comercializa en autoinyectores para aplicación IM (*Messoud Ashina-Burch R-Charles A*).

La droga más evaluada del grupo es el sumatriptan. La absorción es de 14% por vía oral y llega a 90% por vía subcutánea. La máxima concentración de la droga se logra en 1,5 horas por vía oral, pero en 10 minutos por vía parenteral.

Recientemente se han comercializado nuevos triptanos como el rizatriptan y el naratriptan.

Los efectos adversos suelen ser leves como mareos, vértigos, sensación de opresión precordial y flush facial. Suelen ser más intensos con la vía parenteral. Pueden producir una reducción del calibre de las arterias coronarias y se han descrito casos de muerte por cardiopatía isquémica en pacientes con factores de riesgo coronario. Aunque la tasa de eventos serios es de 1 caso cada 4 millones de dosis empleadas (*Messoud Ashina-Burch R-Charles A-Ples F*).

Pueden llevar a cefalea por abuso de analgésicos. Por esa razón se recomienda un descanso de, al menos, 2 días entre cada dosis.

El dolor puede recurrir en un 40% de los casos con triptanos. Algunos autores han propuesto que cierta inflamación perineural podría ser la causal de las recurrencias. Sobre la base de esta hipótesis se han defendido los corticoides en el tratamiento. En una metaanálisis donde se evaluó la capacidad de los corticoides de reducir las recurrencias de la migraña a las 48 a 72 horas, se demostró una reducción significativa con corticoides (RR 0.74 IC 0.60 a 0.90), aunque no hubo mejoría en el dolor (*Messoud Ashina-Burch R-Charles A-Doddik M*).

Se puede utilizar la vía oral (dosis de 50 a 100 mg, hasta un máximo de 300 mg diarios) o subcutánea (dosis de 6 mg, hasta un máximo de 12 mg diarios).

Precauciones no administrar a pacientes con riesgo cardiovascular, o enfermedad vascular establecida.

En los pacientes con ataques migrañosos que perduran más allá de 72 horas se pueden emplear los corticoides (*Messoud Ashina-Burch R-Charles A-Doddik M*).

Ergotamina

Los derivados del ergot se han empleado durante años en el tratamiento de la migraña. Sin embargo, su eficacia es modesta logrando calmar solo un 50% de los ataques severos. Puede administrarse por vía oral o rectal. La absorción por vía oral es de un 60 a 70%, pero tienen un fenómeno de primer paso que limita su biodisponibilidad a 2%. La coadministración de cafeína

mejora su absorción. La vía rectal en supositorios tiene una biodisponibilidad algo mayor aproximadamente 5 %.

Dosis: por vía oral se puede administrar 1 mg, que puede repetirse cada 30 minutos, hasta aliviar el dolor o hasta llegar a un máximo de 6 mg/día o 10 mg/semana¹⁰⁴ Los supositorios pueden emplearse en dosis de 2 mg, que puede repetirse hasta un máximo de 4 mg/día o 10 mg semana. Se contraindican en pacientes con cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, insuficiencia renal o insuficiencia hepática. No puede administrarse a niños menores de 6 años.

La ergotamina sola puede exacerbar las náuseas y vómitos, por lo que debe utilizarse asociada a un antiemético. Se pueden utilizar estos medicamentos en el manejo de las crisis moderadas a severas. Uno de los problemas de estas drogas es el desarrollo de tolerancia y dependencia con posibilidad de ocasionar una cefalea de rebote ante la discontinuación (*Hansen P*).

Tratamiento farmacológico preventivo

Se indica en pacientes con migraña que presentan: uno o dos ataques por mes que producen discapacidad por tres días o más ineficacia, intolerancia o contraindicación del tratamiento abortivo. Requerimiento de tratamiento abortivo 2 o más veces por semana. Migraña con patrón predecible (por ejemplo, en los ataques asociados a la menstruación).

Entre las drogas empleadas en profilaxis de la migraña tenemos los beta bloqueantes. Se puede emplear bisoprolol, propranolol o metoprolol, (estos dos últimos liposolubles y, por ende, atraviesan la barrera hematoencefálica) (*Hugger S*).

Entre los antidepresivos tricíclicos, la amitriptilina es una buena alternativa cuando los BB están contraindicados. Se recomienda comenzar con 25 mg diarios, por la noche, hasta una dosis máxima de 100 mg/día. La mayoría de los pacientes responde a la semana de tratamiento, aunque conviene aguardar 6 semanas hasta considerarla inefectiva si la sintomatología no mejora (*Hugger S*).

Entre los bloqueantes del calcio el más usado es el verapamilo. Es menos efectivo que las drogas mencionadas con anterioridad, reservándose sólo para los pacientes con intolerancia a las mismas. La dosis usual oscila entre los 160 y 360 mg/día.

Entre los antiepilépticos topiramato ha mostrado eficacia en prevención (*Ples H*).

Un grupo nuevo de drogas han surgido los últimos años, que tienen como mecanismo de acción el péptido derivado de la calcitonina CGRP. Entre ellos tenemos anticuerpos monoclonales. La FDA ha aprobado varios anticuerpos monoclonales con el mismo objetivo, entre los cuales tenemos eptinezumab, erenumab, fremanezumab, y galcanezumab. Se duda de los beneficios de esos medicamentos, en tanto no hay datos fehacientes de la seguridad a largo plazo. Su eficacia es discreta, los estudios son de muy breve duración y el costo muy elevado. Se han descrito 3 muertes en los pacientes tratados con anticuerpos anti CGRP. No queda del todo clara la asociación, pero se teme por el empeoramiento de la enfermedad cardiovascular o por depresión secundaria (*Charles A, Pozo P-Ples H*). Los estudios con estas

drogas son de muy breve duración, por ende, es muy poco lo que se conoce a largo plazo. En ese contexto, es por lo menos una objeción que se empleen estos medicamentos de manera crónica. Si bien estos medicamentos no atraviesan la barrera hematoencefálica no necesariamente se requiere de este fenómeno farmacodinámico para evitar efectos adversos a largo plazo en la conducta. Otro grupo de drogas que está en estudio son los Gepants que actúan sobre el CGPR en la fase aguda (*Ples H*).

Cefalea tensional

Es una de las formas más frecuentes de presentación con una prevalencia de 30 a 80% en los Estados Unidos. La cefalea suele ser bilateral, en banda, percibida por el paciente como una sensación de constricción en la cabeza “como un casco”. Se suele irradiar como una capa desde la región occipital hacia la espalda sobre los trapecios y los músculos dorsales. Se asocia a tensión y rigidez de los músculos pericraneos, que puede ser detectada por el electromiograma. Se atribuye a esta tensión el mecanismo causal del dolor a través de la activación de nociceptores. El diagnóstico es esencialmente clínico. La duración es entre 30 minutos hasta 7 días, aunque el 80% de los pacientes tienen una duración menor a 24 horas.

La Sociedad Americana de Cefaleas ha elaborado los criterios de diagnóstico que presentamos en la Tabla 1.9.

Los tratamientos conservadores tienen como objetivo reducir la contractura muscular (cuando está presente) o el estrés psicológico.

Las drogas de primera elección para los episodios de cefalea tensional, en pacientes de cualquier edad, son los AINEs en las mismas dosis que las mencionadas para el manejo de la migraña.

Tabla 1.9

Criterios diagnósticos de cefalea tensional

La cefalea debe presentarse por lo menos en 10 episodios previos con los criterios clínicos expuestos desde la A al C, por un lapso menor a 180 días al año. ● A) La duración de cada episodio es entre 30 minutos y 7 días. ● B) Deben acompañarse de al menos dos de estas características. ● Dolor gravativo u opresivo (no pulsátil). ● Intensidad leve a moderada. ● Localización bilateral. ● No se agrava con la actividad física habitual. ● C) No deben estar presentes ninguna de las dos características siguientes: ● Náuseas y vómitos. ● Fonofobia y fotofobia o presencia de sólo uno de los dos.

El paracetamol en dosis de 1000 mg o el ibuprofeno 400 mg se han mostrado efectivos para tratar el episodio de cefalea. Se debe evitar el consumo crónico de estos medicamentos por el riesgo de transformar la cefalea en crónica. Si los pacientes necesitan más de dos dosis semanales de AINEs se debe indicar algún tratamiento adicional.¹⁰⁷ Si los episodios de dolor son reiterados y obligan al consumo crónico de antiinflamatorios se puede intentar el tratamiento con amitriptilina en las mismas dosis que con la migraña.¹¹⁶ Si bien las benzodiacepinas mejoran la cefalea tensional se debe tratar de evitar estos medicamentos por el riesgo de adicción.

Cólico renal

La litiasis renal es una enfermedad muy común, con un riesgo a lo largo de la vida de padecerla de alrededor de 6% para las mujeres y 12% para los varones. La prevalencia en Estados Unidos es de en el varón 5,2% y en la Argentina es de alrededor de 4% (3,6% mujeres y 4,3% varones) (*Morgan M-Bhojani M*).

Las recurrencias son comunes y más de la mitad de los pacientes tienen nuevos episodios.

El cólico renal define el dolor causado por obstrucción del uréter que ocasiona espasmo muscular y distensión del uréter y el sistema calicial.¹¹⁷ El dolor localiza en la región lumbar o en los flancos e irradia hacia la ingle. Suele ser muy intenso, evoluciona en ondas o paroxismos de 20 a 60 minutos duración y el paciente se halla inquieto.

El uso de AINEs es lo más aconsejable para el tratamiento del dolor ocasionado por el cólico renal. El más evaluado es el diclofenac que puede ser empleado por vía oral en dosis de 75 mg cada 12 horas. Otra opción es Ketorolac (*Bultitude M-Bhojani M-Manjunath A*).

AINEs. Criterios de selección – Seguridad. Efectos adversos

Se calcula que hasta un 40% de los pacientes que toman un AINE de manera crónica, pueden desarrollar síntomas digestivos (*Marcen B*). Sin embargo, la presencia de síntomas no implica lesión mucosa.

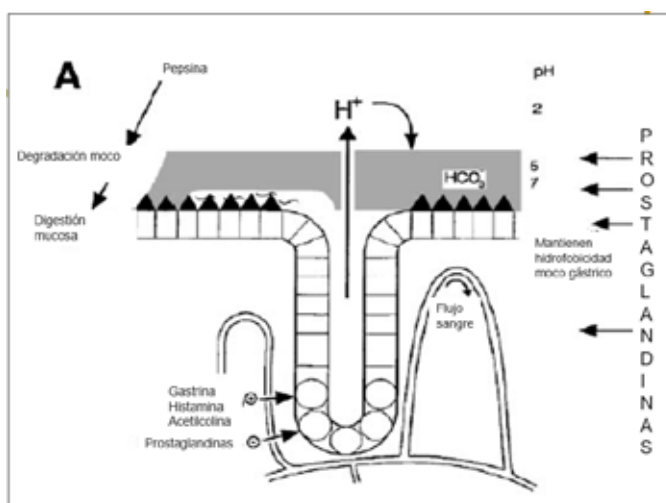
Los antiinflamatorios afectan la mucosa del aparato digestivo en toda su extensión. Aunque la afección más conocida es la gastroduodenal. Los efectos adversos sobre la mucosa gastroduodenal tienen que ver con un mecanismo sistémico y uno local. La injuria local es derivada de un daño tópico del moco gástrico como consecuencia de la disminución de la hidrofobicidad que facilita que el ácido y la pepsina dañen las células de la mucosa gástrica. Los AINEs con Pka ácido tienen mayor toxicidad por quedar atrapados dentro de las células mucosas y afectar la capacidad regenerativa (*Wolfe M*).

Los efectos sistémicos parecen jugar un rol predominante en el mecanismo de daño. Los efectos antiinflamatorios de estas drogas son debidos a la inhibición de la ciclooxigenasa y por este mecanismo comprometen la síntesis de prostaglandinas (*Lanza F*).

Se reconocen dos isoenzimas de la COX. La COX 1 se halla en los tejidos en forma fisiológica en estómago, riñón, intestino y plaquetas. Facilita la síntesis de prostaglandina E2, que juega un rol fundamental en la defensa de la barrera mucosa gástrica (Figura 1.5). La forma COX2 es inducible en procesos inflamatorios y es el blanco ideal de cualquier tratamiento antiinflamatorio. Los antiinflamatorios tienen distinta capacidad de inhibir las isoenzimas de la ciclooxigenasa y esto tiene una relación directa con los efectos adversos.

Figura1.6

Barrera mucosa gástrica



La toxicidad de los antiinflamatorios se exagera con la edad, debido a múltiples factores tales como reducción del clearance de estas drogas y reducción de los niveles de prostaglandinas en los tejidos.

Los factores de riesgo para desarrollo de complicaciones gastrointestinales son (*Sostres C-Laine L-Marcén B*):

- ☐ Edad mayor a 65 años.
- ☐ Consumo de corticoides.
- ☐ Comorbilidades como enfermedad hepática, ICC o insuficiencia renal.
- ☐ Consumo de alcohol o tabaco.
- ☐ Anticoagulación.
- ☐ Antecedentes de úlcera.
- ☐ Uso crónico mayor a 3 meses.

No todos los AINEs tienen el mismo riesgo digestivo. Entre los viejos antiinflamatorios la tasa de complicaciones es variable. En un meta análisis que tomó como referencia al ibuprofeno, se reportó un aumento de riesgo de complicaciones gastrointestinales de 1,8 para

diclofenac, 2,2 para naproxeno, 3,8 para piroxicam y 1,6 para aspirina (*Henry D*). Algunos AINEs como piroxicam, indometacina y ketorolac tienen un riesgo digestivo mayor que otros AINEs no selectivos (*Laporte J-Hernandez S*).

Entre los COX 2 selectivo celecoxib y etoricoxib demostraron producir menos efectos adversos gastrointestinales (*Silverstein F- Bombardier C*)

En una revisión sistemática los COXIBS reducen riesgo de complicaciones digestivas serias en términos relativos (43%), pero en términos absolutos los beneficios son mucho más modestos, apenas 0,3% con un NNT de 333 (*Rostom A*).

Los inhibidores de bomba de protones reducen riesgo de complicaciones ulcerosas en forma similar a celecoxib (*Chan K*). En un estudio comparativo los IBP fueron más eficaces que los anti H2 en la protección sobre riesgo de desarrollo de úlceras. Los anti H2 reducen riesgo de úlceras duodenales, pero no tienen efecto sobre úlceras gástricas que son las más frecuentes en los consumidores de AINEs. Dosis dobles de anti H2 tendrían efectos adicionales (*Seager G*).

Es controvertida la influencia del *Helicobacter pylori* en pacientes que consumen AINEs. Sin embargo, un meta análisis sugiere que se desarrollan más complicaciones en presencia de portación de *Helicobacter*. La erradicación de HP reduce riesgo de complicaciones gastrointestinales (*Lazzaroni M Vergara M*)

La presentación clínica de las lesiones por antiinflamatorios puede adoptar distintas formas. El término gastropatía por AINEs abarca un vasto tipo de lesiones desde eritema, erosiones, microsangrado, hasta úlcera péptica (*Hawkey C*). La dispepsia es común, y puede desarrollarse también con los COX 2 selectivos.

Se observan lesiones endoscópicas en muchos pacientes que toman AINEs. Las erosiones se definen como lesiones superficiales que no penetran más allá de la mucosa. Generalmente son pequeñas menores a 3 mm de diámetro y superficiales. Las úlceras son lesiones más profundas que penetran más allá de la submucosa. Su tamaño es más grande que las erosiones y suelen superar los 5 mm de diámetro (*Hawkey C-Ofman JJ*).

La prevención de las complicaciones gastrointestinales puede ser a través de varias opciones.

Misoprostol es un análogo de las prostaglandinas. En estudios comparativos fue más efectivo que los anti H2 y sucralfato en prevención de úlceras duodenales y gástricas. Ha quedado relegado su uso por los efectos adversos y la incomodidad de la posología.

Inhibidores de bomba de protones. Son muy eficaces en la prevención de complicaciones gastrointestinales. No hay diferencias entre el empleo de IBP y la administración de COX 2 selectivos, por lo que serían la estrategia de elección (*Loveless M*).

En pacientes con alto riesgo GI (antecedentes de úlcera péptica complicada o anticoagulados) se debería de ser posible evitar uso de antiinflamatorios. Sería recomendable en estos casos la erradicación del *H. pylori* en estos pacientes de estar presente. Se puede en caso de necesidad indicar un coxib sumado un inhibidor de la bomba de protones (IBP).

En los pacientes con alto riesgo CV alto, se puede elegir naproxeno sumado a la protección de un IBP si existe riesgo GI asociado.

En los pacientes de bajo riesgo digestivo y cardiovascular cualquier AINE puede ser prescripto.

Las complicaciones sobre el tracto gastrointestinal inferior han sido menos investigadas, pero se describen úlcera en intestino delgado, aunque el riesgo es mucho menos que la úlcera gástrica o duodenal. Algunos trabajos parecerían demostrar que los COX 2 selectivos podrían ocasionar menos riesgo de complicaciones digestivas bajas (*Scarpinatto E*).

Efectos cardiovasculares

Los AINES aumentan riesgo cardiovascular, particularmente de infarto (*Salpeter S.-Fitzgerald G*). No parecen aumentar de la misma manera el riesgo de ACV. Esto no es igual para todos los AINES. El estudio VIGOR comparó rofecoxib vs naproxeno en un grupo de 8.076 pacientes con AR, en dosis de rofecoxib 50 mg/día vs naproxeno 1.000 mg/día. Se observó reducción eventos mayores como sangrado o perforación de un 46%, RR 0,54 (IC 0,2 a 0,8). El estudio informe reducción de riesgo de infarto con naproxeno un 80% (RR 0,2 IC 0,1 a 0,7). Sin embargo, la interpretación sería en contrario un aumento del riesgo de IAM en los tratados con Rofecoxib (*Bombardier G*).

El estudio TARGET comparó lumiracoxib vs naproxeno e ibuprofeno. Fue un estudio multicéntrico doble ciego de 52 semanas de duración. Los pacientes reclutados tenían como diagnóstico osteoartritis dolor moderado o severo. El riesgo de complicaciones gastrointestinales se redujo 76%, RR 0,34 (0,22-0,52). Pero en los pacientes que tomaban aspirina los efectos protectores se anularon (RR 0,79 IC 0,40-1,55). Se incrementó el riesgo de eventos cardiovasculares en forma no significativa (RR 1,14 0,78-1,66) (*Schnitzer TJ*).

En un estudio de casos y controles en una cohorte de 486.378 personas, se observó aumento de riesgo de IAM para etoricoxib (RR 2,09 IC 1,10 a 1,37), celecoxib (RR 1,56 IC 1,22 a 2,00) y diclofenac (1,37 IC 1,17 a 1,59) (*Andersson F.*).

En un meta análisis de 138 ECC con 145.373 participantes, la comparación COX-2 vs placebo mostró aumento de riesgo cardiovascular un 42%, RR =1,42(IC: 1,13-1,78 p=0,003), IAM 86 %, RR =1,86 (IC: 1,33-2,59 p=0,0003), pero no aumentó riesgo de ACV (RR =1,02 (IC95: 0,71-1,47 p=0,9) ni muerte CV, (RR = 1,49 (IC95: 0,97-2,29 p=0,07) (*Kearney PM*).

Un estudio casos y controles comparando el riesgo cardiovascular de COX-2 selectivos vs no uso, o uso remoto de AINES, mostró que no solo rofecoxib aumentaba riesgo cardiovascular, sino también lo hacía el diclofenac y en menor medida meloxicam (*McGettigan P*). Trabajos más recientes parecen mostrar también aumento de riesgo para etoricoxib, por ende, podría interpretarse como un efecto de clase extendido a todos los COX2. En este aspecto existen controversias. Celecoxib no aumenta riesgo cardiovascular, cuando se emplea a dosis bajas menores a 200 mg/día. Por otra parte, entre los AINES no selectivos, el naproxeno es el más seguro desde el punto de vista cardiovascular.

El estudio PRECISION en un seguimiento de 10 a 20 meses en 24.081 pacientes mayores de 18 años con AR u osteoartritis comparó celecoxib 200 mg/día, ibuprofeno 600 mg 3 veces por día y naproxeno 375 mg 2 veces por día. La variable primaria fue el primer evento cardiovascular. No hubo diferencias entre las tres drogas en el riesgo cardiovascular, pero hubo menos eventos digestivos en los pacientes tratados con celecoxib (*Nissen S*).

Los AINEs no selectivos interfieren con la actividad de la aspirina. Parece ser que al administrarlos 2 o 3 horas después de la dosis de aspirina este efecto se reduce y parecería que diclofenac y coxibs serían los que menos interferirían, lo cual se contrapone con las evidencias de la mayor inocuidad cardiovascular del naproxeno (*O'Day R*).

En general los AINEs producen aumento de la presión arterial entre 2 a 3 mm Hg en promedio (*O'Day R*).

Alteraciones renales

Los AINES pueden producir varias alteraciones en la función renal vinculadas a la inhibición de las prostaglandinas, entre las cuales podemos mencionar:

- Insuficiencia renal aguda.
- Edema.
- Hipertensión.
- Hiperkalemia.
- Nefritis intersticial aguda.
- Nefritis intersticial crónica.

Se puede desarrollar una insuficiencia renal aguda por mecanismo hemodinámico puro. Es ocasionada por reducción en el flujo sanguíneo y caída en la presión de filtración glomerular. Los pacientes predispuestos tienen condiciones comórbidas como diabetes, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, edad mayor a 60 años o cirrosis hepática. La nefritis intersticial ocasionada por AINEs es menos frecuente.

Los pacientes se presentan con insuficiencia renal aguda, proteinuria de rango nefrótico y, a diferencia de las nefritis por antibióticos, no suelen tener eosinofiliuria. Por la isquemia medular se puede ocasionar necrosis papilar con hematuria y dolor cólico asociado con el esfácelo de las papilas. Hepatitis: se ha observado con los AINEs aumento de las enzimas hepáticas que mejoran con la suspensión del AINE (*Jingjing Zhang*).

Efectos más raros se ha descripto hepatotoxicidad, meningitis aséptico y síndrome de Stevens-Johnson (*Goodman & Gilman's-O'Day R*).

Contraindicaciones

Embarazo, ambas clases de AINEs pueden ocasionar aborto cuando son empleados en el primer trimestre del embarazo. En el último trimestre pueden producir parto prematuro y cierre del ductus. En pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la aspirina u otros AINEs. En pacientes con ICC severa se debe tener precaución en cuadros más leves de fallo de bomba porque pueden producir insuficiencia renal aguda. En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida no se debe emplear AINEs con selectividad por la COX2. No se deben emplear AINEs en pacientes con antecedentes de úlcera péptica y los coxibs tampoco si la enfermedad úlcero-péptica está activa (*Goodman & Gilman's-O'Day R*).

Ibuprofeno

Tiene buena absorción por vía oral con un pico en plasma en 15 a 30 minutos. Tiene alta unión a proteínas plasmáticas. La vida media es de 1-2 horas. Se debe administrar cada 6 a 8 horas. La dosis –cuando se pretende un efecto exclusivamente de analgesia– es de 400 mg cada 4-6. La dosis usual como antiinflamatorio es 1.200 a 1.800 mg/día. La dosis máxima: 2,4 grs/día (*Goodman & Gilman's-O'Day R*).

Naproxeno

Tiene buena absorción por vía oral. Alcanza pico en sangre en 2 a 4 horas. La vida media es de 14 horas. Se administra cada 12 horas. La dosis es 500 mg cada 12 horas. La dosis máxima recomendada es 1.250 mg/día (*Goodman & Gilman's-O'Day R*).

Diclofenac

Tiene buena absorción por vía oral, con un fenómeno de primer paso hepático que limita su biodisponibilidad un 50%. Se concentra en líquido sinovial con niveles a veces mayores que los obtenidos en la circulación sanguínea. La vida media 1-2 horas. La dosis es de 75 a 150 mg dividido en 2 tomas diarias (*Goodman & Gilman's-O'Day R*).

Paracetamol

Es un analgésico puro. No queda del todo claro cuál es la razón de su carencia de acciones antiinflamatoria en los tejidos, pero se postula que es un débil inhibidor de la COX en presencia de peróxidos, como se observa en los procesos inflamatorios. Tiene buena absorción por vía oral con un pico en 30 a 60 minutos. El metabolismo es hepático. La vida media de 2 a 4 horas. La dosis es de 325 a 650 mg cada 4-6 horas con una máxima de 4 gramos/día (*Goodman & Gilman's-O'Day R*).

Indometacina

La absorción por vía oral es buena con un pico en 1 a 2 horas. Se metaboliza en hígado y su vida media es de 3 horas. Los efectos adversos son comunes y se observan en 30 a 50% de los pacientes, en 20% obligan a la suspensión del tratamiento. La dosis recomendada es 50 a 200 mg/día (*Goodman & Gilman's-O'Day R*).

Bibliografía

- Alexandra Hovaguimian, 1 Julie Roth Management of chronic migraine *BMJ* 2022; 379:e067670 | doi: 10.1136/bmj-2021-067670
- Andersson F. Use of first and second generation COX 2 selective And risk of acute myocardial infarction *Circulation* 2006; 113: 1950.
- Bannuru R, MD; Christopher H. Comparative Effectiveness of Pharmacologic Interventions for Knee Osteoarthritis A Systematic Review and Network Meta-analysis *Ann Intern Med*. 2015; 162:46-54. doi:10.7326/M14-1231.
- Bhojani N, Bjazevic J, Wallace B, et al. et al. *Update – 2022 Canadian Urological Association guideline: Evaluation and medical management of the kidney stone patient. Can Urol Assoc J* 2022 March 11; Epub ahead of print. <http://dx.doi.org/10.5489/cuaj.7872>
- Bombardier C, M.D., Loren Laine, M.D., Alise Reicin, M.D., Deborah Shapiro Comparison of Upper Gastrointestinal Toxicity of Rofecoxib and Naproxen in Patients with Rheumatoid Arthritis *N Engl J Med* 2000; 343:1520-1528.
- Bultitude M. Management of renal colic *BMJ* 2012; 345:e5499 doi: 10.1136/bmj.e5499 (Published 29 August 2012)
- Burch R, MD Migraine and Tension-Type Headache Diagnosis and Treatment *Med Clin N Am* - (2018) —<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.003>
- Burkhart S Shoulder pain *JAMA* 2000; 284: 1559.
- Burmester G, Janet E Pope Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis *Lancet* 2017; 389: 2338–48.

- Carragee E. Persistente low back pain N Engl J Med. 2005; 352: 1891-8
- Carrington M. Management of chronic pain in older adults BMJ 2015;350:h532 doi: 10.1136/bmj.h532 (Published 12 February 2015).
- Case JP, Baliunas AJ, Block JA: Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. Arch Intern Med 163:169, 2003
- Cazzasa B. diagnosis and treatment of Acute Low Back Pain American Family Physician 2012; 85: 343.
- Cepeda M; Camargo F; Zea C; Valencia L Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD005522.
- Chakrabarty S Fibromyalgia Am Fam Phys 2007; 2007; 76: 247.
- Chan FKL et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump
- Charles A, Pozo P-Rosich Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy Published Online October 23, 2019 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32504-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32504-8)
- Charles A. Migraine N Engl J Med 2017; 377:553
- Clegg D. Glucosamine, Chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis N Engl J Med 2006; 354: 795.
- Cole C. Plantar fasciitis Am Fam Phys 2005; 72: 2237.
- da Costa B, Stephan Reichenbach*, Noah Keller, Linda Nartey, Simon Wandel, Peter Jüni, Sven Trelle Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis Dalbeth N,1 Bruce Arrol Commentary: controversies in NICE guidance on Osteoarthritis BMJ 2008; 336
- Day Richard. Non Steroidal anti inflammatory drugs bmj; 2013: 346:f3195.
- Devereaux M. Low Back Pain Med Clin N Am 93 (2009) 477–501
- Deyo R, Mirza S. Herniated Lumbar Intervertebral disk N Engl J Med 2016; 374:1763.
- DiMatteo A. Rheumatoid arthritis LANCET Published **Online** October 27, 2023 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01525-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01525-8)
- Doddick M. Migraine Lancet 2018; 391:1315-28
- double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007; 369: 1621–6.
- Dougados M, Dominique Baeten Spondyloarthritis *Lancet* 2011; 377: 2127–37.
- Dubin A. Managing Osteoarthritis and Other Chronic Musculoskeletal Pain Disorders Med Clin N Am 2016; 100: 143.
- Ejnisman B, Andreoli CV, Soares BG, et al. Interventions for tears of the rotator cuff in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2004;(1): CD002758.
- Felson O. Osteoarthritis of the Knee N Eng J Med 2006; 354: 841
- for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004257.
- Fitzgerald G. Coxibs and cardiovascular risk N Engl J Med 2004; 351:1709.
- Glyn-Jones S, A J R Palmer, R Agricola, A J Price, T L Vincent, H Weinans, A J Carr Osteoarthritis Lancet 2015; 386: 376–87.

- Godwin M, Dawes M: Intra-articular steroid injections for painful knees: systematic review with meta-analysis. *Can Fam Physician* 50:241, 2004.
- Goldenberg D management of fibromyalgia *JAMA* 2004; 292: 2388.
- Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Section IV. Inflammation, Immunomodulation, and Hematopoiesis Chapter 34. Anti-inflammatory, Antipyretic, and Analgesic Agents; Pharmacotherapy of Gout.
- Gossec L, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies *Ann Rheum Dis* 2012;**71**:4–12.
- Gregory D, Craig S. Acute Lumbar Disk Pain: Navigating Evaluation and Treatment Choices *Am Fam Physician*. 2008;**78**(7):835-842,
- Hansen P. Ergotamine in the treatment of acute migraine. *Brain* 2000;**123**:9-19
- Harnden K. Rheumatoid arthritis *BMJ* 2016;**352**:i387 doi: 10.1136/bmj.i387 (Published 23 March 2016).
- Harrison Howarth BSc, MBBS , Amit K J Mandal FRCP(Edin), FRCP, FACP , Elena Boyd MD, FRCP , Constantinos G Missouris MD, FRCP , Reversible cerebral vasoconstriction syndrome: perhaps not so reversible?, *The American Journal of Medicine* (2020), doi:<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.12.031>
- Hauser W, Bernardi C, et al. Treatment of Fibromyalgia Syndrome With Antidepressants A Meta-analysis *JAMA* 2009; 301: 198.
- Hawkey C Non Steroidal Antiinflammatory Drugs Gastropathy *Gastroenterology* 2000;**119**:521. *Healthc Patient Saf* 2009; 1: 47–71.
- Hein J. E. M. Janssens, MD A Diagnostic Rule for Acute Gouty Arthritis in Primary Care Without Joint Fluid Analysis *Arch Intern Med*. 2010;**170**(13):1120-1126.
- Henry D. et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis *BMJ* 1996;**312**:1563-156.
- Hernandez S. Association between Non Steroidal Antiinflammatory Drugs and Upper gastrointestinal tract bleeding *Arch. Int. Med*. 2000;**160**:2093.
- Hugger S. Migraine in older adults *Lancet Neurol* 2023; 22: 934–45
- Hunter D, M.B., B.S., Ph.D. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee *N Engl J Med* 2015;**372**:1040-7.
- Hunter D, Sita Bierma-Zeinstra Osteoarthritis *Lancet* 2019; 393: 1745–59
- inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a
- Jackman G Chronic nonmalignant pain *Am Fam Phys* 2008; 78: 1155.
- Jawad Bilal MD , Saad Ullah Malik Psoriasis and Psoriatic Spectrum Disease: A Primer for the Primary Care Physician *The American Journal of Medicine* (2018), doi: 10.1016/j.amjmed.2018.05.013.
- Jingjing Zhang, MD, PhD Adverse Effects of Cyclooxygenase 2 Inhibitors on Renal and rhythmia Events *JAMA*. 2006;**29**.

- Josef S Smolen EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs *Ann Rheum Dis* 2010;**69**:964–975. doi:10.1136/ard.2009.126532.
- Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988-1994 and 2007-2010. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013 Jan;**65**(1):127-32.
- Kasper Søltoft Larsen, MD, PhD Effect of Allopurinol on Cardiovascular Outcomes in Hyperuricemic Patients: A Cohort Study *The American Journal of Medicine* (2016) 129, 299-306.
- Katz J Carpal Tunnel *N Engl J Med* 2002; 346: 1807.
- Kearney PM et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2006; 332: 1302-1305.
- Keith M Updates in the management of Gout *Am J Med* 2007; 120: 22.
- Kelton M. Burbank, MD Chronic Shoulder Pain: Part II. Treatment *Am Fam Phys* 2008; 77: 493.
- Kim L Bennell Management of osteoarthritis of the knee *BMJ* 2012;**345**:e4934 doi: 10.1136/bmj.e4934.
- Kinkade S, Evaluation and Treatment of Acute Low Back Pain *Am Fam Physician* 2007;**75**:1181-8, 1190-2.
- Klareskog L Rheumatoid Arthritis *Lancet* 2009; 373: 659.
- Koes b, Diagnosis and treatment of low back pain *BMJ* 2006;**332**:1430-1434
- Laine L. GI risk and risk factors of NSAIDs. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;**47** Suppl 1:S60---6. *Lancet* 2017; 390: e21–33
- Lane Nancy. Osteoarthritis of the Hip *N Eng J Med* 2007; 357: 1413.
- Lanza F, MD, FACG1 ,2 , Francis K.L. Chan , MD, FRCP, FACG3 , Eamonn M.M. Quigley , MD, FACG4 and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology *Am J Gastroenterology* 2009; 104:728 – 738; doi: 10.1038/ajg.2009.115; published online 24 February 2009.
- Laporte Lean. Upper gastrointestinal bleeding associated with the uses of NSAIDs *Drug Safety* 2004;**27**:411.
- LaValley M; McAlindon T; Felson DT intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2003 Dec 17;**290**(23):3115-21.
- Lawrence RC, Hochberg MC, Kelsey JL, McDuffie FC, Medsger TA Jr, Felts WR, et al. Estimates of the prevalence of selected arthritic and musculoskeletal diseases in the United States. *J Rheumatol* 1989;**16**:427-41.
- Lazzaroni M. and Gabriele Bianchi Porro. Management of NSAID-Induced Gastrointestinal Toxicity *Drugs* 2009; 69 (1): 51-69 0012-6667/09/0001-0051/\$55.55/0.
- Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;**2**(2):CD013273.
- Loren Laine, Sean P Curtis, Byron Cryer, Amarjot Kaur, Christopher P Cannon, for the MEDAL Steering Committee Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac

- in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison *Lancet* 2007; 369: 465–73.
- Loveless M, MD*, Adrielle L. Fry, MD Pharmacologic Therapies in Musculoskeletal Conditions *Med Clin N Am* - (2016) —<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.03.015>. *Med Clin N Am* - (2016).
- Loveless M, MD*, Adrielle L. Fry, MD Pharmacologic Therapies in Musculoskeletal Conditions *Med Clin N Am* - (2016) —<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.03.015>. *Med Clin N Am* - (2016).
- Lurie J, Tomkins C Management of lumbar spinal stenosis Cite this as: *BMJ* 2016;352:h6234 doi: 10.1136/bmj.h6234
- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225. (31 March.)
- management of axial spondyloarthritis *Nature Reviews Rheumatology* | Volume 19 | November 2023 | 724–737
- Mandl L, MD, MPH Relative Efficacy of Knee Osteoarthritis Treatments: Are All Placebos Created Equal? *Ann Intern Med.* 2015;162:71-72. doi:10.7326/M14-2636.
- Manjunath A. Assessment and management of renal colic *BMJ* 2013;346:f985 doi: 10.1136/bmj.f985 (Published 21 February 2013)
- McGettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase. A systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA* 2006; 296: 1633-1644.
- McInnes I, Georg Schett Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid Arthritis *Lancet* 2017; 389: 2328–37.
- McInnes I, Georg Schett Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid Arthritis *Lancet* 2017; 389: 2328–37.
- Messoud Ashina. Migraine. *N Engl J Med* 2020; 383: 1866
- meta-analysis of traditional NSAIDs with gastroprotection and COX-2 inhibitors. *Drug*
- Middleton S. Carpal tunnel syndrome *BMJ* 2014;349:g6437 doi: 10.1136/bmj.g6437 (Published 6 November 2014).
- Mikulis T. Gout. *N Engl J Med* 2022; 387:1877
- Molteni E. Novel insights into the management of rheumatoid arthritis: one year in review 2024. *Clinical experimental Rheumatology* 2024: 947
- Morgan M, Margaret S Pearle Medical management of renal stones Cite this as: *BMJ* 2016;352:i52
- Neogi t, M.D., Ph.D. Gout *N Engl J Med* 2011;364:443-52.
- Nissen S, M.D., Neville D. Yeomans for the PRECISION Trial Investigators* Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis *N Engl J Med* 2016: DOI: 10.1056/NEJMoa1611593
- Nissen S, M.D., Neville D. Yeomans, M.D., Daniel H. Solomon, M.D., M.P.H.,

- O'Dell JR, Mikuls TR, Taylor TH, et al. Therapies for active rheumatoid arthritis after methotrexate failure. *N Engl J Med* 2013;369:307-18.
- Ofman JJ, MacLean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, et al. A metaanalysis of severe upper gastrointestinal complications of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *J Rheumatol*. 2002;29:804–12.
- Ples H.; Florian, I.-A. Migraine: Advances in the Pathogenesis and Treatment. *Neurol. Int.* **2023**, 15, 1052–1105
- Purdy A. Valoración clínica del paciente con Cefalea *Clin. Med. Nort. Am.* 2001;4:781
- Raaschou P, Hagelberg A, Simard J, Askling J. ARTIS Study Group. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden. *BMJ* 2016;352:i262.
- Rahman A. Fibromyalgia *BMJ* 2014; 348:g1244.
- Reichenbach S et al Meta-analysis: condroitin for osteoarthritis of the Knee and Hip *Annals. Int. Med.* 2007; 146: 580-90.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:29-42.
- Richtlin C. Psoriatic arthritis *New Engl J Med* 2017; 376: 957.
- Richy F. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee Osteoarthritis *Arch. Int. Med.* 2003; 163: 1514.
- Robbins M- Diagnosis and management of headache *JAMA* 2020; 325:1874
- Rostom A et al. Prevention of NSAID-related upper gastrointestinal toxicity: a Salpeter S. Meta analysis cardiovascular events associated with anti-inflammatory drugs *Am J Med* 2006; 119: 552-141.-Garratt Fitzgerald Coxibs and cardiovascular disease *N Engl J Med* 2004; 351: 1709.
- Scarpinato E Safe prescribing of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with osteoarthritis – an expert consensus addressing benefits as well as gastrointestinal and cardiovascular risks *BMC Medicine* (2015) 13:55.
- Schnitzer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:665-674.
- Scott DL, Ibrahim F, Farewell V, et al. Tumour necrosis factor inhibitors versus combination intensive therapy with conventional disease modifying anti-rheumatic drugs in established rheumatoid arthritis: TACIT non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ* 2015; 350:h1046.
- Seager G. Indigestion and non steroidal antiinflammatory agents *BMJ* 2001; 323:1236.
- See S. Choosing a Skeletal muscle relaxant *Am Fam Phys* 2008; 78 365
- Silverstein F Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study *JAMA* 2000; 284:1247.
- Silverstein F. Gastrointestinal toxicities with Celecoxib *JAMA* 2000; 284:10/1247.

- Slodovnick A. Colchicine Am J Med 2015; 128: 461.
- Smolen J, Daniel Aletaha, Iain B Mc Innes Rheumatoid arthritis Lancet 2016; 388: 2023–38.
- Smolen J, Daniel Aletaha, Iain B McInnes Rheumatoid arthritis Lancet 2016; 388: 2023–38.
- Sostres C, Gargallo CJ, Arroyo MT, Lanás A. Adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs, aspirin and coxibs) on upper gastrointestinal tract. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2010;24:121---32.
- Suresh E Recent advances in rheumatoid arthritis Postgrad. Med J 2010; 86: 243.
- Sutaria, S, Katbamna R, Underwood M. Effectiveness of interventions for the treatment of acute and prevention of recurrent gout: a systematic review. Rheumatology 2006;10.1093.
- Taurog J, M.D. et al. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis N Engl J Med 2016;374:2563-74.
- Thomas F. Luscher, M.D., Peter Libby, M.D., M. Elaine Husni, M.D., David Y. Graham, M.D., Jeffrey S. Borer, M.D., Lisa M. Wisniewski, R.N., Katherine E. Wolski, M.P.H., Qiuqing Wang, M.S., Venu Menon, M.D., Frank Ruschitzka, M.D., Michael Gaffney, Ph.D., Bruce Beckerman, M.D.,Manuela F. Berger, M.D., Weihang Bao, Ph.D., and A. Michael Lincoff, M.D.,for the PRECISION Trial Investigators* Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis N Engl J Med 2016: DOI: 10.1056/NEJMoa1611593
- Tilo Grosser; Emanuela Ricciotti; Garret A. FitzGerald Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14ed CAPÍTULO 42: Farmacoterapia de la inflamación, fiebre, dolor y gota
- Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, Catton M, Hochberg MC, Wells G. Acetaminophen.
- Turk D. Treatment of chronic non-cancer pain Lancet 2011; 377: 2226–35
- Van de Bosch P. Clinical management of psoriatic arthritis Lancet 2018; 391:2285.
- Van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low back pain. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD004252
- Veal F. Paracetamol should remain the first line option for persistent pain *BMJ* 2015; 350:h2221 doi: 10.1136/bmj.h2221 (Published 28 April 2015).
- Vergara M et al. Meta-analysis: role of *Helicobacter pylori* eradication in the prevention of peptic ulcer in NSAID users. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1411–18..
- Wilson B Pan American League of Associations for Rheumatology recommendations for the
- Wolfe M. Gastrointestinal toxicities of antinflammatory drugs N Engl. J. Med. 1999; 340:24/1888-99.
- Zosia Kmietowicz. Guidance matches osteoarthritis patients to NSAIDs BMJ 2015; 350:h501.

CAPÍTULO 2

Dolor y uso racional de opioides

Eliseo Hernán Ferrari y Gabriel Erasun

Dolor

El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada o similar a la asociada a una lesión tisular real o potencial (*I.A.S.P.*)

El dolor puede ser nociceptivo, que a su vez se subdivide en somático y visceral. **El dolor somático** es producido por injuria de los tejidos, es un dolor constante, intenso, bien localizado, opresivo o punzante, como ejemplos podremos mencionar al dolor de las metástasis óseas. Se produce por activación de receptores situados en la piel, tejido celular subcutáneo, o tejidos profundos.

El **Dolor Visceral** es el ocasionado por la distensión de una serosa o víscera hueca. Este se presenta como cólico, retortijón, profundo cuando se apoya sobre el órgano afectado, y aumenta con la palpación. Puede ser sordo, mal localizado, referido a piel, como ejemplo tendremos las metástasis hepáticas.

El **dolor neuropático**, es un dolor lancinante, quemante, punzante, disestesico, como un hormigueo. Puede ser constante, aunque en ocasiones puede acompañarse de paroxismos punzantes. Como ejemplos tendremos la neuropatía diabética, o las neuralgia del trigémino. En cáncer lo podemos ver por infiltración de los plexos nerviosos como ser tumor de Pancoast o plexo celíaco en cáncer de páncreas.

Fisiopatología

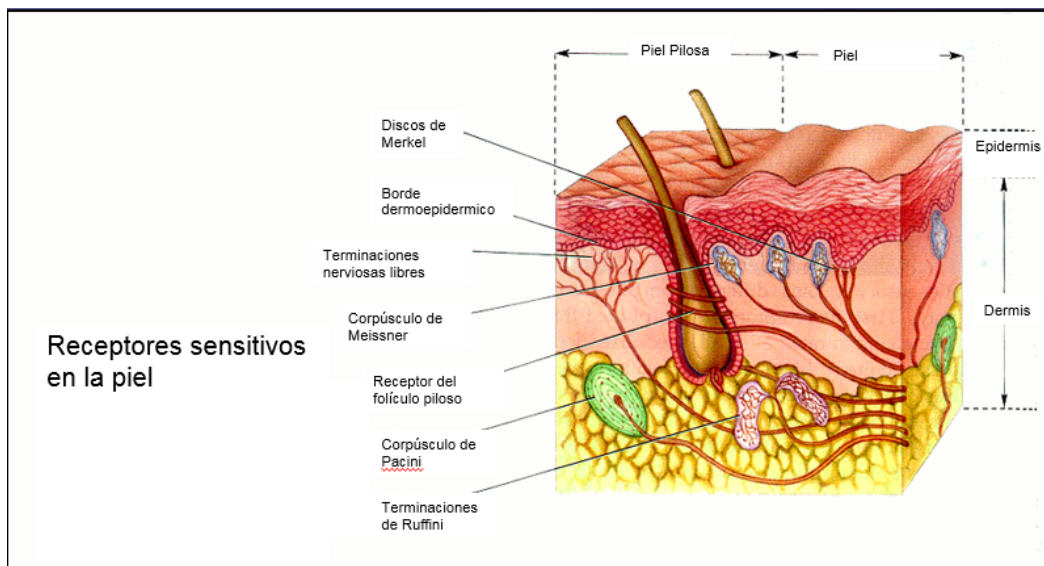
Nocicepción

Se denomina nocicepción a todo el complejo conjunto de hechos, químicos y eléctricos que se inician con una injuria tisular y culminan con la percepción dolorosa por parte de los centros encefálicos superiores. Pese a su complejidad el proceso se puede dividir en cuatro procesos:

- 1) Transducción
- 2) Transmisión
- 3) Percepción-interpretación
- 4) Modulación

Figura 2.1

Receptores de Piel



Transducción

Las terminaciones nerviosas libres de la piel y tejidos denominadas nociceptores, entre los cuales hay varios, como los corpúsculos de *Meissner*, *Pacini*, *Ruffini*, etc, transforman en señales eléctricas los estímulos mecánicos, térmicos y químicos que potencialmente pueden causar lesiones. La información sensorial recogida por estos receptores es enviada al asta posterior de la médula. En el área de la injuria se liberan múltiples mediadores responsables de los signos de inflamación. Entre ellos tenemos las prostaglandinas (PGI₂ y PGE₁₋₂), leucotrienos, bradiquininas, serotonina, histamina, interleuquinas, H⁺, K⁺, sustancia P, péptido relacionado al gen de la calcitonina (PRGC), entre los más importantes.

Algunos de estos mediadores como por ejemplo las PTG aumentan la sensibilidad de los nociceptores, fenómeno conocido como hiperalgia primaria que ocurre en el área de la lesión. Los fenómenos mencionados ocurren en el sitio de lesión, se conocen como sensibilización periférica, pero no alcanzan para explicar toda la hipersensibilidad que se asocia al dolor agudo. Estos fenómenos periféricos junto con otros estímulos nerviosos aferentes generan cambios en el SNC denominados sensibilización central.

A nivel periférico ejercen su principal acción las drogas analgésicas antiinflamatorias no esteroideas (AINEs), al inhibir la producción de prostaglandinas. Sin embargo, otras drogas que actúan sobre algunos de los mediadores como ser los antagonistas de bradiquininas, histamina, serotonina no han demostrado eficacia analgésica probablemente por el hecho que bloquean sólo uno de estos mediadores y no sería suficiente (Ziher LM).

En procesos inflamatorios existe una regulación ascendente de receptores opioides en las terminaciones nerviosas periféricas y en los leucocitos que participan del proceso y se ha demostrado el efecto analgésico periférico de la morfina en situaciones de inflamación, sin embargo, su beneficio clínico no parece ser significativo.

Transmisión

Las fibras nerviosas se clasifican en A Alfa (A_{α}) que son axones gruesos, mielinizados que conducen impulsos a una velocidad de 70 a 120 metros por segundo, conducen señales motoras.

Los axones aferentes primarios activados por los nociceptores que transmiten la señal son las fibras sensitivas de tipo A_{α} poco mielinizadas y principalmente las fibras C no mielínicas que entran en la médula espinal a través de los ganglios de las raíces dorsales para terminar en las neuronas de las astas posteriores, verdadero centro de procesamiento de la información nociceptiva. La velocidad de conducción de las fibras A Delta (A_{δ}) es de 4 a 30 metros por segundo y las fibras C solo 40 cm a 2 metros por segundo.

Una vez que ingresaron a la médula las raíces nerviosas pueden ascender o descender uno o dos segmentos por arriba o por debajo del segmento original. La sustancia gris del asta posterior de la médula se divide en diez capas denominadas láminas de Rexed. Las fibras C terminan principalmente en la lámina II (sustancia gelatinosa) y las fibras A_{α} en las láminas I y V, haciendo sinapsis con interneuronas y neuronas de segundo orden las cuales constituyen las vías ascendentes.

Los neurotransmisores mejor identificados en estas sinapsis han sido la sustancia P y el glutamato.

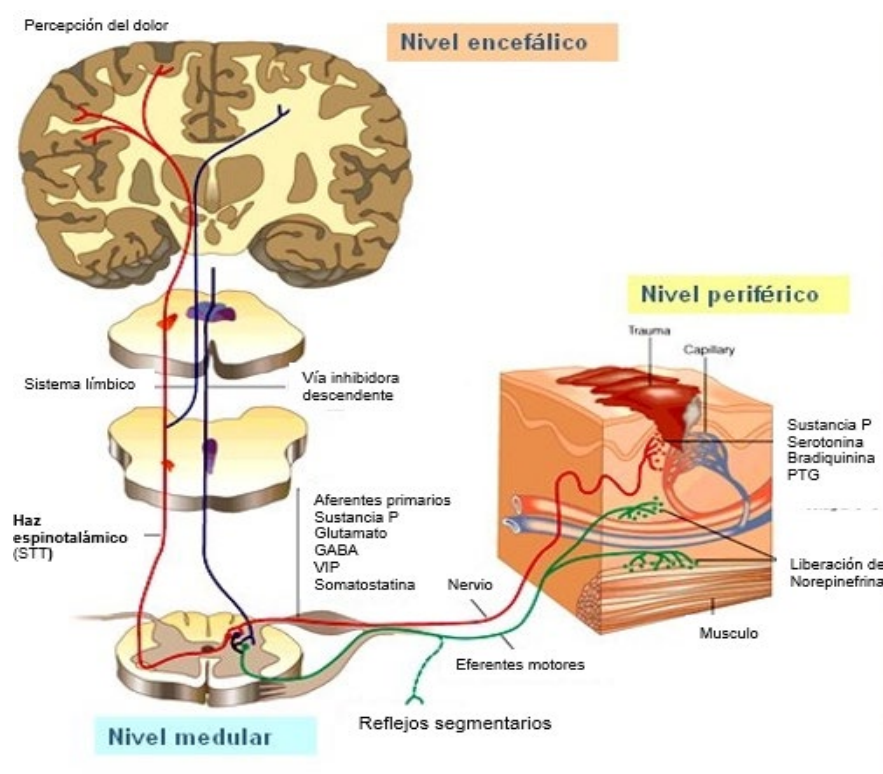
Principalmente a nivel presináptico, pero también postsináptico existen una importante población de receptores opioides que tienen acción inhibitoria y explican parte del efecto analgésico de estos fármacos. Las neuronas de la glía de este segmento pueden generar también efectos moduladores, ya sean, pronociceptivos secretando por ejemplo glutamato,

como antinociceptivos secretando opioides endógenos, endocannabinoides y GABA, como principales mediadores. Este mecanismo se denomina modulación segmentaria.

La transmisión nociceptiva asciende principalmente por el haz espinotalámico, aunque existen otros menos relevantes como el espino hipotalámico, espino-reticular y espino-pontoamigdalino hasta hacer nuevamente sinapsis en los núcleos ventrobasales del tálamo donde neuronas de tercer orden envían axones a la corteza cerebral (Figura 2.2).

Figura 2.2

Vías Nerviosas



La representación de las señales sensitivas es de diferente magnitud de acuerdo con las zonas corporales. Las zonas más extensamente representadas son la cara y las manos como lo representa el Homúnculo sensitivo.

También hay vías hacia otras regiones del cerebro involucradas en las respuestas afectivas al dolor, como el sistema límbico y las respuestas autonómicas como las conexiones con el hipotálamo, que involucran reacciones de estrés y la respuesta sueño-vigilia.

Percepción-Interpretación

A nivel tálamo-cortical el dolor se hace consciente, es decir se presenta la sensación subjetiva del dolor y se realiza la integración de todas las aferencias nociceptivas con los elementos propios del paciente como la personalidad y las experiencias previas con el dolor.

Modulación

Simultáneamente que existe un flujo nervioso ascendente que conduce la información dolorosa hacia centros superiores, existe un sistema descendente modulador inhibitorio.

Los núcleos mesencefálicos (sustancia gris periacueductal), protuberanciales (núcleo cerúleo) y bulbares (rafe magno), envían hacia la médula espinal terminaciones serotoninérgicas y noradrenérgicas que junto con circuitos medulares locales que contienen encefalinas, glicina, GABA, acetilcolina, y adenosina, constituyen un verdadero sistema inhibitorio de la nocicepción. También parecen estar involucrados algunos núcleos talámicos e hipotalámicos.

Opioides

El opio es un narcótico no sintético derivado de la planta de la Amapola (*papaversomniferum*) de donde se extraen muchos compuestos narcóticos como la morfina, la codeína o la heroína.

Se denominan genéricamente opioides a aquellas sustancias derivadas del opio (opiáceos u opioides naturales) o sintetizadas en laboratorio con estructura química y propiedades similares al opio (opioides sintéticos).

El principal uso clínico actual de los opioides es en función a su efecto analgésico, habiendo quedado relegados en algunos otros usos como tratamientos sintomáticos de la tos y la diarrea. La morfina es el opioide más antiguo y mejor estudiado y, aunque, se dispone de fármacos más potentes, la morfina sigue siendo la piedra angular del tratamiento del dolor agudo y crónico (cuando se requiere un opioide).

Mecanismo de acción

Los opioides ejercen sus efectos imitando las acciones de los péptidos opioides endógenos o endorfinas, al interactuar con receptores específicos en el SNC y tejidos periféricos. El sistema opioide endógeno consiste en un grupo de receptores y ligandos endógenos descritos en

especies muy primitivas. Su principal función es proveer respuesta ante amenazas biológicas como el stress y el dolor.

Se describen cuatro tipos de receptores opioides: μ (mu), κ (kappa), δ (delta) el receptor nociceptina/orfaninaFQ (N/OFQ). Estos receptores se hallan distribuidos extensamente en todos los tejidos, mayormente en el SNC, pero también en tejidos periféricos como tubo digestivo, vejiga conductos deferentes etc. Estos receptores activan sistemas de segundos mensajeros acoplados a proteínas G con disminución de la actividad de la adenilciclase, aumento de conductancia de los canales de K^+ y disminución de la entrada de Ca^{2+} ; esto conduce a una hiperpolarización neuronal y a una disminución de liberación de neurotransmisores que da como resultado una inhibición de la conducción nociceptiva (Flores J-Arce Galvez L). Otros efectos post receptor se producen a nivel nuclear por modificación de transcripción génica y también hay generación de mediadores inflamatorios pro nociceptivos, lo que explicaría algunos efectos adversos de los opioides como la hiperalgesia por opioides.

Los principales ligandos endógenos son las encefalinas, las dinorfinas, las endorfinas y las nociceptinas. Los receptores opioides a su vez se dividen en subtipos y cada receptor se encuentra involucrado en la mediación de diferentes respuestas (Figura 2.3).

La estructura del receptor opioides, y las variaciones genéticas que pueden presentar, son un elemento clave para comprender la complejidad de las respuestas, así como también las variaciones interindividuales de respuestas farmacológicas de este grupo. Otro aspecto clave es entender los fenómenos que se producen ante la presencia de un agonista, donde existen dos principales vías de señalización, una a través de una proteína G (subtipo i o 0) y otra a través de la vía de las BETA2 arrestinas. Este hecho es fundamental debido a que gran parte de los efectos adversos de los opioides son principalmente mediados por la vía de las arrestinas, por lo tanto, los fármacos con agonismo sesgado (es decir, fármacos que promueven más una vía que la otra, podrían ser de mayor seguridad).

Finalmente, y para explicar también la complejidad del receptor opioide y sus respuestas, debemos decir que en general se presentan en membrana como estructuras heterodiméricas, es decir, asociados a otros receptores. Un sitio de acción analgésica importante de los **opioides** es la inhibición pre y postsináptica en las astas dorsales sin afectar otras modalidades de conducción nerviosa. Esto ha permitido el uso de opioides por vía peridural y subaracnoidea.

Tabla 2.1*Péptidos opioides endógenos*

PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS				SUBTIPO DE RECEPTOR	FUNCIONES	ALTA AFINIDAD POR...
Familia	Receptores	Localización	Efectos			
Enkefalinas	$\delta > \mu$	Supraespinal / Espinal / Periférica	Analgesia. Depresión respiratoria.	μ (μ)	Analgesia supraespinal. Sedación. Depresión respiratoria. Enlentecimiento del tránsito gastrointestinal. Efecto antiúreico. Bradicardia. Euforia	Endorfinas > Enkefalinas > Dinorfinas
Endorfinas	$\mu, \delta >> \kappa$	Supraespinal / Periférica	Analgesia. Regulación hormonal.	δ (delta)	Analgesia espinal y supraespinal. Depresión respiratoria. Analgesia inducida por estrés. Hipotensión	Enkefalinas > Endorfinas y Dinorfinas
Dinorfinas	$\kappa > \mu$	Espinal / Supraespinal	Analgesia. Disforia. Diuresis.	κ (kappa)	Analgesia espinal y supraespinal en respuesta a estímulos mecánicos y viscerales. Disminuye reflejos visceromotores. Favorece diuresis.	Dinorfinas >> Endorfinas y enkefalinas
Endomorfinas	$\mu >> \kappa$	Espinal / Supraespinal	Analgesia. Depresión cardiovascular.			
Orfaninas FQ	ORL-1	Supraespinal / Espinal	Hiperalgia supraespinal. Analgesia espinal. Diuresis			

Clasificación de los opioides

De acuerdo con el tipo de receptor al que se unen y a su actividad sobre éstos, los opioides pueden clasificarse en:

Agonistas puros

Cuando ejercen su acción principalmente sobre los receptores μ , como morfina, fentanilo y metadona.

Agonistas parciales

Actúan sobre los receptores μ con actividad intrínseca inferior a los agonistas puros. Como ejemplo tenemos la buprenorfina.

Agonistas -antagonistas

Con diferentes grados de actividad sobre los receptores κ y μ en general suelen tener actividad agonista parcial o bien antagonista sobre los receptores. Un ejemplo es nalbufina, que activa los receptores κ y antagoniza los μ .

Antagonistas cuando bloquean todos los receptores como la naloxona.

- Por su Naturaleza se pueden clasificar en:

- Opioides naturales.
- Opioides semi-sintéticos.
- Opioides sintéticos.

Según la potencia se pueden clasificar como:

Opioides débiles: tramadol, codeína, dextropropoxifeno, meperidina.

Opioides potentes: morfina, metadona, oxycodona, buprenorfina, fentanilo, hidrocodona, hidromorfona.

Acciones de los opioides- Sistema Nervioso Central

Analgesia

Producen analgesia sin afectación de la conciencia. El efecto analgésico de los opioides debe a su acción sobre receptores μ y en menor medida sobre los κ y los N/OFQ a diferentes niveles del SNC. Actúan sobre los estímulos aferentes en las neuronas del asta posterior, haz espinotalámico, sustancia gris periacuedutal, y núcleos del tálamo. Sobre el sistema eferente los opioides activan un sistema inhibitor descendente desde la sustancia gris periacuedutal sobre las neuronas del asta posterior. Sobre el sistema límbico y cortical los opioides producen supresión de la sensibilidad dolorosa y de la percepción de tipo desagradable que esto produce. Por lo tanto, los opioides afectan la percepción y la respuesta afectiva, de tal manera que mejoran la percepción del dolor como sensación y como sufrimiento.

Los dolores de tipo somático y visceral tienen buena respuesta a la administración de opioides a diferencia del dolor neuropático cuya respuesta es menor.

Los opioides potentes no tienen techo analgésico (lo que sí ocurre con AINEs) y puede incrementarse su dosis en la medida que el dolor del paciente lo exija. Si hay descripto efecto techo para los opioides débiles.

Si bien, los opioides tienen un efecto relativamente selectivo sobre las vías nociceptivas y las otras modalidades sensoriales no se ven afectadas, a dosis terapéuticas suele observarse sedación, somnolencia, embotamiento mental y más raramente euforia. En los tratamientos con opioides es útil monitorear el grado de sedación, debido a que en paciente profundamente sedados puede sobrevenir la depresión respiratoria.

Tos

Los opioides deprimen el reflejo tusígeno y presentan un buen efecto antitusivo al actuar sobre el centro bulbar de la tos. Históricamente, se ha utilizado la codeína con el fin de tratar la tos, aunque hoy se dispone de fármacos con igual eficacia y posiblemente menor incidencia de efectos adversos como el dextrometorfán.

Farmacología de los opioides

Opioides débiles

Meperidina

La meperidina es un opioide débil (aproximadamente 10 veces menos potente que la morfina) liposoluble que puede ser utilizado por muchas vías de administración, aunque su uso más común es la vía endovenosa. Por vía oral presenta primer paso hepático. Es metabolizada extensamente en pulmón e hígado, siendo su principal metabolito, la normeperidina, la cual posee una conocida toxicidad para el S.N.C. La normeperidina es conjugada y eliminada por riñón, por lo que se puede acumular en pacientes con deterioro de función renal.

Presenta acción corta y dentro de sus características farmacodinámicas hay que mencionar el bloqueo de canales de sodio además de su agonismo por receptores opioides. A los efectos adversos de los mecanismos opioides se debe agregar el potencial efecto pro convulsivante de la normeperidina, por lo que, debido a la posibilidad de acumulación, no se recomienda su uso para tratamientos crónicos.

Dextropropoxifeno

Es un opioide débil que integra el grupo de opioides atípicos debido a que dentro de su mecanismo de acción se encuentra el bloqueo directo de canales de potasio y N.M.D.A.

Debido a las advertencias de farmacovigilancia acerca de la generación de arritmias graves, fue retirado del mercado en el año 2009 por alerta de la F.D.A

Nalbufina

Es un opioide débil de gran liposolubilidad con muy pobre biodisponibilidad por vía oral que presenta la característica farmacodinámica de ser agonista de receptores KOR antagonistas de receptores MOR, lo que le otorga la ventaja de menor posibilidad de depresión respiratoria.

El gran efecto disforizante y su gran potencial abusivo han hecho que caiga prácticamente en desuso, aunque recientes reportes lo colocan como una opción para el manejo del dolor en pacientes pediátricos.

Codeína

Es un opioide natural que prácticamente carece de actividad farmacológica (considerado por mucho autores como profármaco) y que al ser metabolizado a nivel hepático por el citocromo P2D6, se transforma en uno de sus principales metabolitos activos, la morfina. Presenta buena absorción oral.

Reportes de muerte por depresión respiratoria en pacientes pediátricos asociado al uso de codeína para analgesia postoperatoria llevo a determinar una gran variabilidad de expresión en el citocromo P2D6, llevando a clasificar a la población en 4 tipo: metabolizadores pobres o nulos (no transforman codeína en morfina por lo que no tienen efecto farmacológico), metabolizadores intermedios (con baja tasa de metabolización), metabolizadores extensos (con

tasa de metabolización normal de aproximadamente 10%) y metabolizadores ultrarrápidos (siendo de este grupo, los pacientes que tienen una gran tasa de conversión de codeína a morfina y la mayor posibilidad de generación de efectos adversos entre ellos la depresión respiratoria). La variabilidad metabolizadora presenta características étnicas. Por todo esto, la FDA, ha recomendado el no uso de codeína en la población menor a 18 años, así como también en periodos de lactancia.

Tramadol

Es un opioide débil conocido también por sus propiedades atípicas debido a que tiene una débil afinidad por el receptor MOR, y una acción de inhibición de recaptación de serotonina y noradrenalina. Presenta muy buena biodisponibilidad oral y al igual que la codeína, se comporta como pro fármaco, siendo la forma o desmetilada (metabolito M1) su forma activa, 4 veces más potente que el fármaco original. Presenta una forma racémica dentro de lo cual, la forma R tiene más efecto sobre la recaptación de serotonina y agonismo MOR, y la forma L, más inhibición sobre la recaptación de noradrenalina.

Opioides potentes

Morfina

Es un agonista μ que ocasiona por lo tanto reducción de la neurotransmisión excitatoria. Tiene acciones más débiles excitatorias de los receptores kappa y lambda. Es un opioide potente con un perfil de hidrosolubilidad mayor al grupo de los opioides. Presenta una baja biodisponibilidad oral (1/3 comparado con la administración endovenosa) debido a un alto primer paso hepático. Este dato es muy importante tener en cuenta a la hora de rotar morfina de vía endovenosa a oral o viceversa, debido que la dosis debe ser multiplicada por 3 o dividida por 3 respectivamente.

La morfina presenta una gran variedad de formas de presentación, desde jarabes de preparación magistral a fórmulas de liberación inmediata y prolongada. Debe tenerse en cuenta que, debido a la vida media extremadamente corta, la pauta de administración de la morfina es cada 4 horas, con excepción de los compuestos de liberación prolongada.

Las formas de liberación rápida de morfina inician su efecto analgésico en 30 minutos y alcanzan una duración de 4 horas. Se inicia con una dosis de 15 a 30 mg cada 4-6 horas por vía oral y no a demanda. Si el dolor retorna más rápidamente la dosis debe elevarse, hasta lograr el control. Habitualmente se incrementa 25 a 50 % por día. En casos de necesidad se planean dosis de rescate cuantas veces sea necesario. Las dosis de rescate no deben ser mayores que el 10 % de la dosis diaria del paciente (*Yaksh TL, Wallace MS*).

Existen formas de liberación lenta que comienzan a actuar en 60 minutos, alcanzan el pico en 2 a 3 horas y se agotan en 12 horas. En este caso las dosis de inicio son de 30 mg cada 12

horas. La mayor parte de las veces el dolor puede ser controlado con 240 mg día de dosis total, pero en casos puntuales se necesitan emplear dosis más altas (*Yaksh TL, Wallace MS*).

Oxicodona

Es un opioide potente con buena biodisponibilidad oral. Su equipotencia es similar a la morfina (1,5-2 veces más potente que la morfina). Se destaca un rápido inicio de acción. Su vida media de 8 hs aproximadamente, permite pautas terapéuticas de 12 horas. En su metabolismo se reconocen metabolitos activos como oximorfona (aproximadamente 10 % de sus metabolitos, mediado por el citocromo P2D6) y noroximorfona que podrían contribuir a su acción analgésica (se hipotetiza además que estos metabolitos tendrían acción en receptores Kor y Mor fundamentalmente periféricos y viscerales). A pesar de esto, su principal metabolito es la noroxicodona con débil afinidad por los receptores Mor. Cerca del 20% de la oxicodona es eliminada sin cambios en orina.

Comercialmente existe una presentación de liberación rápida y una de liberación sostenida.

Metadona

Es un opioide potente de buena biodisponibilidad oral y que se caracteriza por una vida media muy prolongada (15-40 horas, incluso hasta 72 hs en algunos contextos según algunos autores).

Farmacodinamicamente la metadona se caracteriza por además de poseer agonismo sobre receptores opioides, fundamentalmente Mor, actuar bloqueando receptores N.M.D.A y canales de potasio, fundamentalmente.

Debido a la gran complejidad en el manejo y la baja seguridad de la metadona, todas las guías recomiendan que el manejo sea hecho por profesionales con capacitación y experiencia en su uso.

Uno de sus principales efectos adversos es la prolongación del segmento QT, por lo que hay fuertes recomendaciones en controlar este aspecto previamente en pacientes a los que se les va a indicar metadona así como también, controles posteriores al uso para evaluar y eventualmente suspender el fármaco en caso de prolongarse por sobre valores normales.

Uno de sus usos además de como analgésico, fue para el tratamiento sustitutivo en pacientes adictos a los opioides, aunque debido a su perfil de seguridad, actualmente ha sido reemplazada por la morfina.

Buprenorfina

Es un opioide potente de gran liposolubilidad, por lo que sufre de gran primer paso hepático por vía oral. Es 25-50 veces más potente que la morfina. Es metabolizada a norbuprenorfina por el citocromo P3A4.

Farmacodinamicamente presenta un agonismo parcial Mor, con agonismo inverso Kor antagonismo Dor y agonismo parcial Orl.

La gran afinidad por el receptor y la posibilidad de provocar agonismo sesgado, explicarían su gran potencia entre otros efectos de la buprenorfina (mejor perfil de seguridad comparado a otros opioides potentes).

Su presentación principales en parches. También existen presentaciones para uso intranasal. Además de la posibilidad de utilizarlo como analgésico, su uso para tratamiento sustitutivo en pacientes adictos a opioides a cobrado gran importancia.

Fentanilo

Es un opioides potente de gran liposolubilidad. Tiene baja biodisponibilidad oral. Posee un rapido inicio de efecto y una corta duración. Es 100 veces más potente que la morfina. Se puede emplear en forma de parches de aplicación dérmica. Se indicaría ante intolerancia a la morfina por vía oral. Las dosis son de 50 ug cada 72 horas. Su comienzo de acción es en 12 horas, alcanzan el pico en 24 a 48 horas y se agotan en 72 horas aproximadamente (*Yaksh TL, Wallace MS*). En dolor crónico generalmente se usa en parches transdérmicos. También hay disponibles presentaciones para uso intranasal o transmucosa bucal.

Otros opioides no disponibles en Argentina son: hidromorfona, oximorfona, hidrocodona, oliceridina y cebranopadol (siendo estos dos últimos moléculas aprobadas en los últimos años).

No se recomienda el uso de meperidina por su corta vida media y acumulación de su metabolito normeperidina de vida media 5 veces mayor que su predecesor y que provoca efectos tóxicos sobre el SNC. Tampoco se recomienda la utilización los opioides de acción mixta, como nalbufina. Tiene como desventaja un efecto techo en la acción analgésica y pueden precipitar un síndrome de abstinencia en paciente con opiáceos fuertes.

Usos -indicaciones

El uso clínico de opioides con objetivos analgésicos es una situación que requiere un pormenorizado análisis debido a que:

La eficacia y seguridad de los opioides varía en diferentes situaciones clínicas de dolor (dolor oncológico, dolor neuropático, dolor crónico no oncológico.)

- Los opioides no tienen toda la misma eficacia.

- Los opioides no tienen toda la misma seguridad.

- Las variables que determinan los diferentes aspectos de eficacia y seguridad son múltiples y complejas (diferentes orígenes, diferentes estructuras químicas, diferentes mecanismos de acción, diferentes potencias, diferentes formulaciones comerciales, diferentes vías de metabolización, diferentes polimorfismos metabolizadores, diferentes metabolitos, variaciones de respuestas inter e intraindividual).

Por todo esto es importante resaltar que el tratamiento debe ser individualizado, tanto en cuanto al paciente como a la selección del fármaco.

Opioides en dolor agudo

Las situaciones de dolor agudo que requieren el uso de opioides (por ejemplo: dolor post operatorio), pueden ser frecuentes, donde la evaluación del fármaco a utilizar será hecha por el profesional a cargo en base a variables como intensidad del dolor (donde tendremos la posibilidad de utilizar opioides débiles o potentes según corresponda). Esta decisión debe basarse en el actual esquema de ascensor propuesto por el Dr. Torres Morera en el 2002, para reemplazar el esquema de uso por escalera. Esto implica que la decisión de utilizar un opioides débil o potente, puede hacerse desde el inicio del esquema terapéutico, y no necesariamente iniciar el tratamiento con un opioide débil y ante el fracaso terapéutico del mismo, pasar a un tercer escalón de opioides potentes como propone el modelo es escalera analgésica de 1986 propuesto por la O.M.S, y que ha quedado relegado para situaciones de dolor crónico.

Analizando la segunda variable de selección, la seguridad, debemos tener en cuenta que en dolor agudo (basado en la definición, es decir un dolor que es autolimitado), el uso de opioides va a ser por corto plazo, por lo tanto, efectos adversos como supresión de ejes endócrinos, inmunosupresión o adicción probablemente no sean tan relevantes, aunque debemos tener presentes que eso no significa que no tengan ningún tipo de incidencia. En este contexto, los efectos adversos más comunes serán las náuseas, los vómitos, los mareos, la retención urinaria (efecto que se da particularmente con mayor incidencia cuando los opioides son utilizados por vía neuroaxial), y algunos menos frecuentes, pero potencialmente importantes como la hiperalgesia o la depresión respiratoria.

Dolor crónico no oncológico

Se define como dolor crónico aquel que persiste más allá de 3 meses (*Warner E-Reid CM-Turk D-Rajput K-Kang Y*). El dolor crónico no oncológico, motivo frecuente de consulta ambulatoria, acarrea consumo de medicamentos, deterioro de la calidad de vida y gastos en salud. Afecta entre el 10 a 25% de la población general según las distintas fuentes consultadas. El dolor crónico no oncológico tiene una prevalencia más elevada en pacientes ancianos, a tal punto que en algunas casuísticas llega la hasta el 79% de los pacientes mayores de 85 años (*BaumbauerK-Malek M-Rajput K*). El dolor crónico en el anciano colabora con el desarrollo de síndrome de fragilidad, inestabilidad y caídas (*Warner E-Jackman R*).

El dolor crónico puede ser vinculado a estimulación de receptores nociceptivos, como ser el dolor de tipo musculo esquelético. Entre ellos tenemos el dolor vinculado a osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis, entre otros(*Loveless M*). Otros dolores no tienen componente inflamatorio y su origen es menos claro, como ser fibromialgia y dolor miofascial. Otro tipo de dolor, como el de origen neuropático tiene pobre respuesta a AINEs en general. En esta

categoría se hallan el dolor de la neuropatía diabética, neuralgia post herpética, neuralgia del trigémino y canal medula estrecho.

Cuando el dolor crónico no oncológico obedece fisiopatológicamente a causas de dolor nociceptivo fundamentalmente (es decir, la estructura fundamental en la génesis es el nociceptor, por ejemplo, artrosis), los opioides son eficaces, no así cuando la causa es diferente (por ejemplo, dolor nociplásticos como la fibromialgia), los opioides no tienen evidencia y no son fármacos de primera línea.

Se ha incrementado el consumo de opioides en este grupo de pacientes, sin embargo, se debería racionalizar el uso crónico porque hay incremento de efectos adversos y mortalidad. En casos de dolor moderado o severo que no responde a analgésicos comunes los opioides son una opción (*Hutzing A-Ballanatyne J-Freyhagen R*). Mejoran en dolor, aunque más de la mitad de los pacientes mayores los deben suspender por efectos adversos (*Reid CM*).

Se debe tener precaución en indicar opioides pacientes con enfermedades psiquiátricas, antecedentes de abuso o trastornos de conducta previa (*Hutzing A-Freyhagen R*).

Se ha incrementado el consumo de opioides por dolor crónico en Estados Unidos los últimos años (*Barnett D-Daunn KM*). Recientes estudios muestran aumento de mortalidad cardiovascular y de otras causas en ancianos que emplean opioides para dolor crónico, con un riesgo mayor para codeína, por lo que se debería ser cuidadoso con su uso crónico y limitar lo más posible con adecuada selección de cada caso (*Hutzing A-Freyhagen R*).

El primer escalón de tratamiento podría ser paracetamol, en dosis de hasta 3 a 4 gramos diarios. Aunque recientes recomendaciones serían limitar la dosis máxima, para evitar posibilidad de sobredosis accidental (*Warner E*).

Los AINEs se pueden recomendar como una segunda línea de tratamiento por lapsos breves por el riesgo de toxicidad digestiva, renal y cardiovascular (*Warner E*).

Ante falta de respuesta, debemos tener en cuenta si el contexto del dolor crónico amerita la elección de un opioide como tratamiento analgésico. De ser así, en este caso, la selección en primer lugar va a estar enfocada en un opioide débil como primera intención.

El segundo aspecto a analizar una vez que decidimos utilizar un opioide va a ser el criterio de seguridad, donde en este contexto, aparece un efecto adverso muy temido que es la adicción. A diferencia del dolor agudo donde presumimos que el uso del fármaco va a ser en un corto plazo, aquí el tratamiento probablemente sea de larga duración e incluso durante toda la vida. Debido a esto, a los efectos adversos usuales de los opioides como náuseas, vómitos, mareos constipación, depresión respiratoria, se les suma la posibilidad más cierta de que el paciente tenga trastornos en el eje endócrino, inmunosupresión y fundamentalmente adicción.

La adicción se define como el uso compulsivo del fármaco y debe diferenciarse de situaciones no patológicas como el síndrome de abstinencia o la tolerancia (debemos recordar que la mayor parte de los efectos de los opioides sufre tolerancia, y entre ellos está el dolor).

La adicción a opioides se ha transformado en una importante problemática de salud (definida como epidemia de opioides) de tal manera que países como EE. UU, Canadá, España, entre otros han tomado cartas en el asunto generando una gran cantidad de recomendaciones

y guías para el uso racional, mostrando con preocupación el aumento exponencial de uso de estos fármacos, tanto por prescripción médica como en forma recreacional (*Kiang M*).

El punto crítico de análisis de estas guías coincide en que la educación de los profesionales de la salud en la selección criteriosa de estos fármacos es clave para frenar y/o evitar la epidemia de opioides (*Samet J*).

Las guías establecen el uso de opioides en algunos aspectos fundamentales, analizar críticamente en riesgo beneficio, si el paciente con dolor crónico no oncológico que consulta tiene indicación de un opioide, si es así, analizar críticamente si el paciente es un paciente de riesgo para el uso abusivo del opioide, en caso de que el opioide esté indicado y el paciente sea de bajo riesgo de potencial abusivo, se deberá analizar críticamente con que opioide iniciaremos el tratamiento, y finalmente, una vez iniciado el tratamiento, debemos tener en cuenta pautas de seguimiento y de alarma que pueden alertarnos que el paciente está haciendo un mal uso de la medicación (*Rajput K*).

Las variables que implican riesgo de potencial abuso son múltiples dentro de las que se destacan: edad (más frecuentes en paciente jóvenes), antecedentes de abusos de otros fármacos o drogas, entorno social complejo (familia disfuncional, antecedentes de abusos familiares, agresividad en entorno familiar, etc), tipo de dolor (es más frecuente en dolores crónicos no oncológicos que en oncológicos, aunque estos últimos no están exentos), tipo de opioide utilizado (más frecuente con opioides potentes, aunque no está exento con los débiles), indicación, entre otras.

Dolor neuropático

Se definen a las Neuropatías como trastorno del nervio periférico. Generalmente, el término de neuropatía, neuropatía periférica y polineuropatía son generalmente usados como sinónimos, pero son distintos. La prevalencia es elevada y llega a 2,4% de la población y puede llegar a 8% en los mayores de 55 años (*England J-HendAzhary-Barrell K-Dworking R*).

Se distinguen por su distribución topográfica diferentes entidades (*England J*).

-Mononeuropatía que implica la afectación focal de un único tronco nervioso. Las causas más habituales son los traumatismos directos, la compresión y el atrapamiento.

-Polineuropatía son procesos de instalación gradual, que afectan a múltiples troncos nerviosos, en forma simétrica y generalizada, con afectación preferentemente distal.

-Mononeuropatía múltiple con compromiso sucesivo y asimétrico de varios nervios periféricos no contiguos, con evolución de días o años. El proceso patológico subyacente afecta a los nervios periféricos de una forma multifocal y aleatoria.

Después del daño del nervio periférico, se produce una cascada de eventos de regulación de expresión de canales de membrana en las neuronas nociceptivas del ganglio de la raíz dorsal. Se produce transcripción y transporte axonal de canales de sodio al sitio de la lesión, con atenuación concomitante de los canales de potasio. Se desarrolla hiper excitabilidad y

generación de actividad ectópica, responsables de la génesis del dolor espontáneo y paroxístico.

En el cuerpo de la primera neurona aferente en el ganglio de la raíz dorsal, los axones simpáticos en crecimiento forman redes entrelazadas alrededor de los cuerpos neuronales, causando dolor exagerado. Las proyecciones de las neuronas nociceptivas del ganglio de la raíz dorsal a las interneuronas de la médula producen liberación de la sustancia P, proteína relacionada con el gen de la calcitonina y glutamato (por reflejo axoaxónico), las cuales son responsables de estimular otros nociceptores, aumentar la inflamación local y producir la sensibilización.

La segunda neurona en la médula es inducida a gatillar espontáneamente (sensibilización central) a través de Receptor NMDA. Esto aumenta el calcio intracelular y activación de cinasas que fosforilan proteínas como el Receptor del N Metil D aspartato (NMDA), lo cual contribuye a mantener el dolor neuropático.

Hay una disminución o pérdida de la inhibición de la segunda neurona por disminución de los estímulos GABA por “*downregulation*” de Receptores GABA.

También hay crecimiento de terminales centrales de neuronas no nociceptivas (mecano receptores) en la raíz dorsal (fibras A beta), que expresan sustancias nociceptivas, contribuyendo a la hiperalgesia y alodinia táctil.

En la polineuropatía una de las primeras manifestaciones clínicas son disestesias referidas como una sensación de hormigueo, quemazón o pinchazo, que inicialmente aparecen a nivel distal en los miembros y con carácter simétrico. La progresión de los síntomas se hace centrípeta, con distribución de los defectos en “guante o calcetín”, luego aparecen en las puntas de las manos. Puede haber hiperpatía en áreas hipoestésicas desencadenado por estímulos de baja intensidad.

Cuando el trastorno sensitivo alcanza los codos y la parte media del muslo, se puede demostrar la presencia de una zona de hipoestesia con forma de tienda de campaña en la parte inferior del abdomen. Dicha zona se extiende luego en sentido rostral hacia el esternón. La afectación del componente propioceptivo determina una inestabilidad de la marcha superior a la esperada por los defectos motores (ataxia sensitiva o periférica: se debe a la imposibilidad de los estímulos propioceptivos de alcanzar el SNC. No suele acompañarse de signo de Romberg. Cuando ello sucede, se la denomina seudotabes periférica porque el cuadro se asemeja al tabes dorsal.

Pueden aparecer en el curso evolutivo trastornos motores, como ser pérdida de reflejos aquileo y debilidad para la dorsiflexión del pie, más intensa en el dedo gordo. Se pueden evidenciar dificultades para caminar sobre los talones y pueden golpear con los pies al hacerlo (por compromiso de los músculos inervados por el ciático poplíteo externo). Luego desaparece el reflejo rotuliano y se hace más evidente el pie péndulo. La amiotrofia y debilidad muscular son más evidentes en los músculos extensores.

El dolor suele ser una de las manifestaciones más difíciles de manejar en los pacientes con neuropatía. Hay características del dolor neuropático como ser la sensibilización: proceso por el

cual la fibra aferente aumenta la intensidad de la respuesta, disminuye el umbral de excitación y descarga espontáneamente.

Consecuencia: es la hiperalgesia que es un aumento de la sensibilidad y percepción del dolor, es decir, que estímulos nociceptivos producen más dolor de lo normal y la alodinia, donde estímulos inocuos no nociceptivos generan dolor como el simple roce de la piel.

Hiperalgesia primaria: por sensibilización de los nociceptores en el sitio de la lesión por liberación de sustancias químicas.

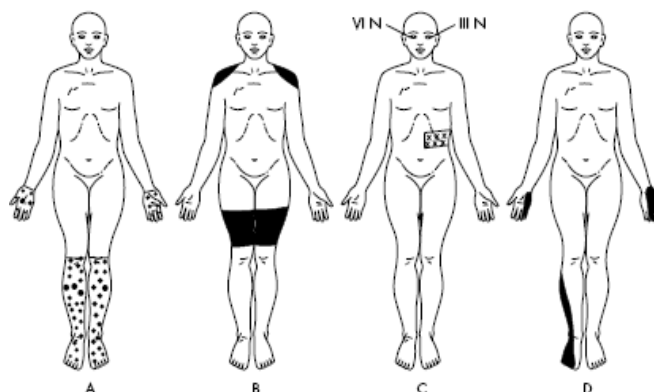
Hiperalgesia secundaria: en la zona que rodea a la lesión, donde los estímulos inocuos mecánicos, pero no térmicos provocan dolor (alodinia). Se produce por sensibilización local (descargas antidrómicas que viajan por ramificaciones del aferente primario a las zonas no lesionadas) y sensibilización central (de neuronas del asta posterior).

Neuropatía de fibras finas:

Se afectan las fibras mielínicas finas (A delta) y las fibras no mielinizadas finas (C). Representa la causa más frecuente de neuropatía en pacientes mayores de 50 años. Es subdiagnosticada y en la mayoría de los casos no se encuentra la causa. Es lo primero que se afecta. Se produce alteración de la sensibilidad superficial (termoanalgesia) Su afectación da síntomas. Hay una dramática disociación entre los síntomas y los defectos neurológicos observados. El examen físico: muestra reflejos normales, la fuerza muscular normal. La sensibilidad vibratoria y propioceptiva normales. La sensibilidad termo analgésica disminuida (variable afectación táctil). El EMG y estudios de conducción suelen ser normales. La biopsia de piel puede ser anormal, pero requiere técnicas especializadas muchas veces no disponibles.

Las causas más comunes de polineuropatía son:

- Diabetes
- Insuficiencia renal crónica
- Alcoholismo
- Para neoplásicas
- Gamopatías monoclonales

Figura 2.3*Tipos de neuropatía diabética*

- A. Neuropatía distal
- B. Neuropatía proximal
- C. Neuropatía de tronco y craneal
- D. Mononeuropatía múltiple

La más común es la forma distal, que en algunos casos es dolorosa y de difícil manejo. Existen otras causas de dolor neuropático como la neuralgia post herpética y la neuralgia del trigémino.

Manejo del dolor neuropático

El dolor neuropático, definido por la I.A.S.P como el dolor producido por lesión o disfunción del sistema somatosensorial periférico o central, engloba, de acuerdo a lo que se desprende de tal definición, circunstancias variables como por ejemplo la neuropatía diabética o neuralgia post herpética (disfunción periférica del sistema somatosensorial), por ejemplo una avulsión plexual (lesión periférica del sistema somatosensorial), o por ejemplo un dolor por afectación isquémica del tálamo (lesión central del sistema somatosensorial). En todos estos contextos, se producen mecanismos fisiopatológicos variables por lo que es esperable que la respuesta farmacológica sea distinta en cada uno de ellos, sin embargo, los opioides, como mencionamos anteriormente, no son primera elección en ninguno de ellos.

Podemos decir que ninguna guía en la actualidad ubica a los opioides como fármacos de primera elección en dolor neuropático.

Todas las guías publicadas en la actualidad colocan a los bloqueantes cálcicos gabapentinoides (gabapentin, pregabalina y análogos), los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina) y los antidepresivos duales inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina) como primer escalón de enfoque terapéutico en el dolor neuropático. Debemos mencionar que, en la neuralgia del trigémino, la carbamazepina es el fármaco de elección. En algunas situaciones de dolor neuropático metamérico, por ejemplo, neuralgia post herpética, las guías mencionan los parches de lidocaína y de capsaicina, como una opción de tratamiento tópico. Todas estas guías coinciden que un opioide en particular, el tramadol, debería ser el segundo escalón de opción de tratamiento y en un tercer escalón de tratamiento aparecen los opioides potentes (exceptuando las guías canadienses que en un tercer escalón ubican cannabinoides y recién en un tercer escalón, los opioides potentes).

Los trabajos de investigación han publicado diferentes hipótesis (metilación de receptores opioides, pérdida de receptores opioides en modelos de lesión nerviosa, desensibilización, entre otros) para intentar explicar la falta de respuesta clínica que ocurre en los pacientes con dolor neuropático al tratamiento opioide.

Algunas publicaciones mencionan que la respuesta sería menor cuando la fisiopatología del dolor involucra zonas centrales (por ejemplo, dolor talámico) que cuando se involucra zonas periféricas (por ejemplo, neuralgia posherpética) (*Dworking R-Barrel K-Lindsay T-Kaur H*).

Se sugiere una mejoría de al menos un 50% del dolor como objetivo terapéutico en los pacientes con dolor neuropático. La eficacia de las drogas para dolor neuropático es pobre y se halla exagerada por la interpretación de los estudios clínicos. La mejoría obtenida por duloxetina en dolor de la neuropatía diabética es con un NNT de 4 a 6, lo que implica que hay que tratar 4 a 6 personas para obtener una mejoría de 50% del dolor. Esto es una sobrestimación del efecto, pues en la práctica implica que solo un 15 a 25 % de los pacientes responderán al medicamento (*Kalso E-Dworking R-Lindsay T-Griebeler ML-Wang V*).

La mejoría del dolor es rápida, observado algún beneficio en 1 a 2 semanas, y se considera falta de mejoría la persistencia a las 2 a 4 semanas.

Las terapias combinadas tienen beneficios modestos y están poco evaluadas (*Kalso E*). Como contrapartida se puede desarrollar somnolencia y mareos en 15 a 30 % de los pacientes. La sequedad bucal y constipación son efectos comunes a los antidepresivos tricíclicos, pero también se desarrollan con duloxetina (*Kalso E-Barrel K*).

-Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Actúan por bloqueo de recaptación de serotonina y noradrenalina, antagonismo del receptor NMDA y bloqueo de canales de Na. Producen mejoría del dolor actuando a nivel central. Tardan en comenzar a actuar alrededor de 6 semanas y las dosis recomendadas son menores a las antidepresivas. Se hallan evaluados en pacientes con depresión y dolor, pero menos evaluados en dolor neuropático puro (*Kalso E-Mendell J-Wang V*). Una de las formas de evaluar el grado de respuesta es el NNT, en este caso referido como número de pacientes a tratar para obtener una mejoría de al menos 50 %. Sin embargo, esta forma de evaluación

implica un beneficio tal vez exagerado, porque significa que solo un 15 a 25 de los tratados tuvieron una mejoría. Uno de los mayores inconvenientes de los ATC es la intolerancia. Se desarrolla xerostomía en 2% a 89%, somnolencia 4% a 69%, fatiga, cefalea, mareos, insomnio 35%, hipotensión ortostática, anorexia, náuseas, retención urinaria, estreñimiento, visión borrosa, midriasis y aumento de peso.

Se inicia con una dosis de 10 a 25 mg antes de acostarse y se progresa hasta llegar a 50 a 75 mg día.

-Duloxetina es un antidepresivo inhibidor de recaptación de serotonina. En un estudio comparativo con amitriptilina mostro la misma eficacia ⁴¹. Los IRS pueden desarrollar náuseas (10% -32%), somnolencia (8% -28%), mareos (6% -25%), estreñimiento (7% -19%), dispepsia (9% -18%), diarrea, xerostomía, anorexia, dolor de cabeza, diaforesis, insomnio, fatiga y disminución de la libido.

Duloxetina se inicia con dosis de 30 a 60 mg, la dosis máxima es 60 mg 2 veces por día.

-Pregabalina al igual que gabapentin se une a canales de calcio de la subunidad $\alpha_2\delta$ y α_1 e inhiben la neurotransmisión. Pregabalina se inicia en dosis de 75 mg 2 veces por día y se progresa según tolerancia y respuesta, hasta llegar a 150 mg 2 veces por día. La dosis máxima es 600 mg día ³⁸. Su eficacia comparada a placebo parece similar a las otras opciones presentadas. Parecería ofrecer mejor tolerancias que ATC, aunque depende de la dosis. Se puede desarrollar somnolencia (5% -40%), mareos en 5% a 38%, edema periférico en 4% a 17%, cefalea 2% a 13%, ataxia, fatiga, xerostomía y ganancia de peso. Hay que tener en cuenta que en dolor ciático no mostro beneficios (*Mathieson S*).

Otra de las opciones es gabapentin que se inicia con dosis de 100 a 300 mg en tres tomas diarias y se aumenta según respuesta hasta la dosis máxima de ser necesario, 1200 mg 3 veces por día

Tramadol 50 mg 2 veces por día, se aumenta en forma paulatina hasta llegar a la dosis máxima de 400 mg día.

Hay otras formas de dolor neuropático como ser:

- Dolor neuropático por compresión cordal
- Dolor neuropatía diabética
- Neuralgia herpética

-En la neuralgia del trigémino la droga de elección es la carbamazepina que obtiene mejoría en el 70% de los casos(*Zarkrzewska J-Cruccu G-Wang V*).

Dolor post operatorio

Dolor que aparece como consecuencia del acto quirúrgico. Se propone un abordaje escalonado del manejo del dolor, en el cual se tiene en consideración la intensidad del dolor expresada en escala EVA, las comorbilidades, el tipo de procedimiento quirúrgico. Indica analgesia en un

procedimiento escalonado. El primer paso es el empleo de analgésicos como paracetamol o AINEs. Un segundo escalón lo ocupan los opioides menores.

Otras posibilidades son el bloqueo nervioso periférico

Analgesia controlada por el paciente

Analgesia peridural

Dolor de origen dentario se puede optar por un AINE inicialmente eventualmente asociado a paracetamol, hasta tanto se resuelva el proceso causal

Dolor por cáncer

El dolor se presenta de una u otra forma en 90 % de los pacientes con cáncer en el último año de su vida. Puede ser controlado con un tratamiento simple en la mayor parte de los casos o requiere manejo multidisciplinario en 20 % restante (*Bruera E*). Por mucho tiempo los opioides han sido piedra angular en el tratamiento del dolor oncológico. Una publicación de Cochrane realizada por Moore, Wiffen y colaboradores, concluye que, si bien es difícil establecer la eficacia en forma concluyente, 19 de 20 pacientes oncológicos encuentran alivio con el uso de opioides. Recordemos que el 80 % de los pacientes oncológicos, estadísticamente tiene dolor y de ellos, el 80 % es intenso y de difícil tratamiento.

El dolor en los pacientes oncológicos puede responder a varios orígenes. Puede ser de tipo nociceptivo, originado por activación de nociceptores situados en piel, tejido celular subcutáneo, o tejidos profundos. Este a su vez, a su vez puede ser somático o visceral (*Vazquez de las Torre ML*). El dolor somático producido por injuria de los tejidos es un dolor constante, intenso, bien localizado, opresivo o punzante, como ejemplos podremos mencionar al dolor de las metástasis óseas. El dolor visceral es constante, sordo, mal localizado, referido a piel, como ejemplo tendremos las metástasis hepáticas.

El dolor de tipo neuropático es un dolor lancinante, quemante, punzante, disestésico, como un hormigueo. Puede ser constante, aunque en ocasiones puede acompañarse de paroxismos punzantes. Como ejemplos tendremos la infiltración de los plexos nerviosos braquial (Cáncer de mama o tumor de Pancoast) o celiaco (Cáncer de páncreas o gástrico) (*Vazquez de las Torre ML*).

Dolor por efecto directo del tumor

Metástasis óseas

El dolor de origen oncológico suele ser consecuencia del desarrollo de metástasis. Los tumores primarios que causan con mayor frecuencia metástasis óseas son los de mama, riñón, pulmón, tiroides y próstata, representando alrededor de 80% de los casos (*Kane C*). Los tumores que más frecuentemente metastatizan en huesos son mama, próstata, pulmón y mieloma. En el desarrollo de dolor se superponen varios mecanismos. Por un lado, hay dolor por un

mecanismo inflamatorio desencadenado por la invasión neoplásica. En otras ocasiones es de origen neuropático pues la invasión de los tejidos por células neoplásicas produce destrucción de terminaciones nerviosas y crea un medio ácido que resulta irritativo para las mismas (*Riccio A-Kane C-Wilkinson A-Roodman D*).

Las metástasis generan un dolor sordo, constante, intenso, profundo, que aumenta por la noche o con los movimientos de carga. El dolor se localiza en la columna lumbar y dorsal baja, pelvis, huesos largos y costillas (*Riccio A-Kane C*).

Dolor por compresión o infiltración del tejido nervioso

Síndrome de compresión cordal

Compresión medular el primer síntoma suele ser el dolor dorsal, o lumbar presente en 83 a 95 % de los casos. La afección radicular se halla presente en 95 %, con síntomas como debilidad o parestesias en el territorio de la raíz comprometida. Son comunes los trastornos esfinterianos (*Byrne T-Ropper A*).

Desde que aparece el déficit neurológico el paciente puede evolucionar a paraparesia o paraplejía en cuestión de horas o días, convirtiendo al síndrome compresión cordal en una emergencia médica. Las metástasis localizan en columna dorsal en 60-70 %, lumbar 20 % y cervical 10 %, además se localizan en su mayor parte en el cuerpo vertebral, con invasión cordal.

Los tumores más frecuentemente implicados son los de mama, pulmón, próstata, linfomas y mieloma.

El síndrome de compresión cordal es una emergencia médica. Junto con el alivio del dolor se deben indicar corticoides en dosis altas. Se proponían dosis altas de dexametasona 100 mg EV en bolo y luego continuar con 24 mg cada 6 horas las primeras 72 horas. Se ha criticado este protocolo de dosis altas, mostrando que dosis menores son igualmente efectivas y con menos efectos adversos. Las dosis recomendadas son 6 a 10mg cada 6 horas. Mientras tanto se deben arbitrar los medios para estabilizar la lesión por medio de una intervención quirúrgica con o sin radioterapia asociada (*Byrne T-Abraham J-Qurashi N*).

Otras formas de dolor por compresión nerviosa:

Plexopatía braquial neoplásica, como ser la invasión del plexo braquial en el tumor de Pancoast y más raramente en cáncer de mama o linfomas. Ocasiona dolor en hombro que se irradia a la mano del lado cubital.

Plexopatía lumbosacra, como tumores de recto o carcinomas ginecológicos. El tipo de dolor es localizado en la espalda, con irradiación a la pierna ipsilateral.

Dolor visceral

Por irritación del peritoneo parietal, obstrucción de vísceras huecas, distensión capsular, irritación química, isquemia aguda. Entre estos tenemos el dolor pelviano generado por los carcinomas ginecológicos o de intestino grueso, de características a veces viscerales y a veces neuropáticas por invasión plexual.

Dolor como consecuencia del tratamiento

Dolor post toracotomía que puede ser por recurrencia o por lesión nerviosa luego de la intervención quirúrgica sobre la pared torácica. El dolor es de tipo neuropático (neuralgia) intercostal (*Vazquez de La Torre M*).

Dolor postmastectomía, que se observa en el 5 % de las mujeres luego de una mastectomía radical, sobre todo con vaciamiento axilar. Se debe a la lesión del nervio intercostobraquial, rama del nervio intercostal T1-2. Se manifiesta como un dolor de tipo neuropático en la cara anterior del tórax, que lleva a inmovilizar el hombro afecto, incluso desencadenando un hombro congelado. Otros ejemplos menos comunes son dolor por disección radical cervical, dolor post amputación. Dolor post nefrectomía por lesión de la rama cutánea de la raíz del nervio lumbar L1 y se manifiesta por disestesias en la región lumbar y cara anterior del abdomen e ingle. Polineuropatía dolorosa se puede presentar como consecuencia del tratamiento con vincristina y más rara tras el tratamiento con cisplatino o paclitaxel. Suele ser mixta y dosis dependiente (*Vazquez de La Torre M*).

Abordaje del paciente con Dolor por cáncer

Si bien no es fácil cuantificar el dolor una medida del mismo es tomar una escala numérica de 1 a 10. Se toma el valor cero como ausencia de dolor y el valor diez como un dolor incapacitante. Entre medio considera 1 a 3 como dolor leve, 4 a 7 moderado y más de 8 severo (*Levy M-Bruera E*).

Se considera que un dolor leve (1 a 3 puntos) puede ser manejado inicialmente con AINE o paracetamol. Si no mejora o en la escala la puntuación corresponde a un valor de 4 o 6 se combinan opiáceos débiles como tramadol o codeína. Para un dolor severo (8 a 10 puntos) directamente se inicia con morfina (*Levy M*).

El uso de opioides en dolor oncológico puede hacerse guiado por un esquema similar al de la escalera analgésica propuesta por la O.M.S en 1986 donde en un primer escalón aparecen como grupos los Aines y Anops (paracetamol y dipirone), en un segundo escalón los opioides débiles (tramadol y codeína) y en un tercer escalón los opioides potentes. Debemos destacar que en cualquier escalón, ante la sospecha de que el dolor involucra un componente

neuropático, el tratamiento debe ser realizado sumando algún fármaco para el control del mismo, es decir antidepresivos tricíclicos, antidepresivos duales y/o bloqueantes cálcicos. Actualmente, con el auge de técnicas intervencionistas mínimamente invasivas para el control del dolor, el concepto de escalera clásica ha sido modificado, donde se coloca una baranda que representa esta opción intervencionista, dando la imagen que este recurso puede ser utilizado no solo en etapas tardías sino también en etapas tempranas de la situación clínica.

Primer escalón

Implican el uso de DAINE. Todos actúan a nivel periférico en las propias terminaciones nerviosas con disminución de la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la ciclooxigenasa. Sus desventajas son las de tener un techo en su efecto, y sus efectos adversos derivados de la misma inhibición de las prostaglandinas. Tienen escaso efecto sobre el dolor visceral, pero su eficacia es mucho mayor para el tratamiento del dolor por metástasis óseas, o el dolor ocasionado por serositis. Así como también en el tratamiento del dolor oncológico de carácter leve a moderado (*Levy M*).

El uso de drogas de acción adyuvante forma parte del tratamiento en todos sus escalones como veremos más adelante.

Segundo escalón

Si no hay mejoría en 48 a 72 horas se pasa al uso de opiáceos menores como ser codeína o tramadol. El tramadol tiene como ventaja la ruta oral, aunque tiene un techo analgésico en sus efectos. Sus dosis usuales son de 50 mg cada 6-8 horas. Su equivalencia de dosis es 50 mg de tramadol a 60 mg de codeína o 30 mg de codeína más 650 mg de paracetamol.

La codeína tiene como ventajas una excelente relación de eficacia por vía oral, aproximadamente de 60 %, pero como desventaja, las dosis mayores a 1,5 mg/kg ocasionan invariablemente efectos adversos. Generalmente se requieren dosis mayores 60 a 120 mg cada 4-6 horas. Su uso asociado a antiinflamatorios o analgésicos como el paracetamol tiene una acción aditiva.

Otras alternativa podría ser oxicodona: 7.5 a 10 mg cada 4 horas, aunque es más costosa. Comienza a actuar en 15 a 30 minutos. La dosis puede llegar a a 20 mg cada 4 a 6 horas. El uso de drogas adyuvantes ocupa un lugar similar al mencionado en el primer escalón.

Tercer escalón

El tratamiento con opiáceos mayores se debe iniciar ante la falta de mejoría con los opiáceos menores antes mencionados, asociados a DAINE y/o medicación adyuvante utilizados en el segundo escalón. Los opiáceos se deben emplear en una dosis fija de manera de evitar la aparición de dolor. En los casos que el dolor se anticipa a la dosis se administra una dosis de rescate, tantas veces como sea necesario. En esta fase la droga de primera línea es la morfina. Otras opciones son oxicodona, metadona o fentanilo (*Levy M*).

Aunque debido a la falta de opciones de fármacos analgésicos para el control del dolor oncológico y la eficacia aceptable de los opioides han mantenido a este grupo como la principal opción, actuales publicaciones los han puesto en el centro del debate por algunos aspectos de seguridad, puntualmente, la acción inmunosupresora de estos fármacos mediada tanto por mecanismos centrales como periféricos que potencialmente podrían ser un factor de empeoramiento del cuadro clínico de base.

Seguridad opioides

Como se observa en la figura los efectos adversos de los opioides están en relación directa con sus acciones farmacológicas. Como mencionamos anteriormente, el receptor opioide, debido a diferentes variables (heterodimerización, polimorfismo genético, respuesta mediada por proteína G y B arrestinas, subtipos con diferencial funcionales), tiene un rol protagónico en lo que respecta a la seguridad de los opioides.

Pueden producir sedación, somnolencia y alteración de la capacidad de concentración, aunque se suele desarrollar tolerancia con la repetición de las dosis. En casos de necesidad se puede administrar cafeína o metilfenidato para contrarrestar este efecto (*Flores J*).

Se puede producir convulsiones, aunque son excepcionales con las dosis usuales de opioides. Se pueden desarrollar con dosis muy altas. La meperidina tiene un metabolito tóxico para el SNC la normeperidina que puede acumularse en paciente con alteración de la función renal y originar convulsiones en las dosis terapéuticas. Miosis: los opioides producen una miosis puntiforme característica, por efecto excitador sobre el nervio para simpático que inerva la pupila. Este efecto no desarrolla tolerancia y si bien no tiene mucha trascendencia clínica en la mayoría de las situaciones, es útil para determinar el correcto plano analgésico en una anestesia general y en caso de intoxicación por opioides que llegue al coma, se transforma en un signo patognomónico.

Los opioides pueden ocasionar depresión respiratoria actuando sobre receptores μ sobre todo κ y deprimen los centros respiratorios del tronco del encéfalo originando menor frecuencia respiratoria, menor volumen minuto, hipercapnia, hipoxia pudiendo llegar a la apnea. En dosis equianalgésicas todos los agonistas opioides producen similar grado de depresión respiratoria, que puede ser revertida por la naloxona. El riesgo de depresión respiratoria aumenta con el uso simultáneo de otros depresores del SNC como benzodiacepinas, alcohol, neurolépticos y su asociación debería evitarse. En pacientes con enfermedades pulmonares deben emplearse con precaución y a dosis bajas. Si bien la depresión respiratoria no es frecuente cuando los opioides son utilizados correctamente, las consecuencias pueden ser sumamente grave.

Náuseas y vómitos son consecuencia de la estimulación directa de la zona quimiorreceptora gatillo del centro del vómito. En los pacientes en cama las náuseas y vómitos son menos frecuentes que en los pacientes ambulatorios lo que sugiere la participación vestibular en su

producción. En dosis equianalgésicas no hay mayores diferencias en la incidencia de náuseas y vómitos con el uso de los diferentes agonistas opioides. Es uno de los efectos adversos más frecuente y a su vez, que más rápidamente suele desarrollar tolerancia, aunque a veces es necesario recurrir a la rotación de opioides.

Alteraciones endocrinas: los opioides pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de hormona luteinizante, hormona folículo estimulante, hormona adrenocorticotrófica, testosterona, cortisol y endorfinas por un efecto inhibitorio a nivel hipotalámico, y pueden incrementar la prolactina plasmática, sin embargo, no está claro el impacto clínico de estos hallazgos en el tratamiento prolongado

Aparato cardiovascular

Los opioides producen vasodilatación arterial y venosa, que puede ocasionar hipotensión. Se atribuye a inhibición de los reflejos baroreceptores, lo que es más marcado con los opioides liberadores de histamina como la morfina. Este efecto tiene relevancia clínica en pacientes con alteraciones hemodinámicas previas y especialmente con el uso de la vía endovenosa. En estos casos puede elegirse otro opioide como el fentanilo que no libera histamina. En pacientes con angina de pecho o infarto miocárdico la morfina reduce el consumo de oxígeno, la presión diastólica final del ventrículo izquierdo y el trabajo cardíaco. La metadona puede prolongar el QT y se han reportado casos de arritmias ventriculares.

Aparato digestivo

El efecto característico y más frecuente de los opioides sobre el tubo digestivo es la constipación, presente en la mayoría de los pacientes que reciben estos fármacos. Se debe a la disminución de la motilidad intestinal propulsora. Los efectos digestivos son mediados por receptores μ en el intestino, sin embargo, también participa un efecto sobre el SNC. Las secreciones de todo el tracto digestivo disminuyen lo que contribuye a la desecación de las heces y al estreñimiento. Desde la antigüedad se han utilizado los opioides para tratar la diarrea. No es recomendable incrementar la ingesta de fibras porque en pacientes debilitados se puede inducir un fecaloma. Se puede prevenir con la administración de laxantes, como ser bisacodilo 10 mg al acostarse. Se debe tratar de lograr una deposición por lo menos una vez cada 2 días. Se puede aumentar la dosis de bisacodilo a 10 mg 3 veces al día según necesidad y respuesta. Como alternativas tenemos 30 a 60 ml de leche de magnesia, o 15 ml de aceite mineral (vaselina) una o dos veces al día.

Hoy, contamos con derivados opioides como la loperamida y el difenoxilato con buena eficacia antidiarreica y menor riesgo de efectos sobre el SNC. Los opioides retrasan el

vaciamiento gástrico lo que puede enlentecer la absorción de fármacos administrados por vía oral. Aumentan el tono del esfínter de Oddi y la presión en la vía biliar.

La constipación es un efecto adverso frecuente (particularmente con algunos opioides como la oxycodona, lo cual ha llevado a la industria farmacéutica a elaborar asociaciones comerciales de oxycodona-naloxona para evitar este efecto) y que muchas veces requiere la rotación del opioides si no se puede manejar con las medidas antes mencionadas, debido a que desarrolla muy escasa tolerancia.

Aparato urinario

Los opioides pueden producir retención urinaria que a veces obliga a la colocación de una sonda vesical. Se debe a que inhiben el reflejo de micción y a un aumento del tono del esfínter vesical externo. Afortunadamente se desarrolla tolerancia a este efecto adverso.

Piel

Es frecuente la aparición de prurito, que en ocasiones puede ser muy molesto, tras la administración de opioides por cualquier vía, especialmente la peridural y la subaracnoidea. Si bien, puede ser atribuido a la liberación de histamina por ciertos opioides como morfina y meperidina, un mecanismo neural en el asta posterior de la médula que responde al antagonismo por naloxona parece ser el más importante. Dependencia física cuando aparecen síntomas de retiro como temblor, sudoración, dolor abdominal, rinorrea y lagrimeo.

Hasta una cuarta parte de los pacientes pueden desarrollar dependencia a opioides.

Tolerancia, dependencia y adicción

Es actualmente considerado uno de los principales riesgos de los opioides sobre todo en países que se han visto fuertemente afectados por lo que se conoce como epidemia de opioides (EEUU, Canadá, España, entre otros).

Múltiples guías han sido desarrolladas por las sociedades científicas de los países más afectados para establecer lineamientos a la hora de indicar un opioide. Todas coinciden que los aspectos claves a la hora de prescribir un opioide son en primer lugar, asegurarse de que en el contexto clínico de situación de salud del paciente, los opioides estén indicados, en segundo lugar, hacer un screening del paciente evaluando si es candidato a poder usar correctamente un opioide o presenta factores de riesgo para un potencial uso abusivo (por ejemplo antecedente de adicciones, edad joven, entorno social complejo, sexo femenino, son algunos de los datos que se han identificado con mayor riesgo de adicción), en tercer lugar la selección

del opioide, si bien todos los opioides tienen potencial abusivo, algunos conllevan más riesgo, y finalmente si uno decide iniciar el tratamiento, debería tener herramientas de control de como el paciente está manejando el opioide, estas herramientas van desde controles sencillos de términos que han sido descriptos como “*doctor shopping*” o “*farmacy shopping*”, es decir pacientes que deambulan por diferentes especialistas o incluso farmacias buscando la rápida prescripción del fármaco, hasta medidas más complejas como por ejemplo el screening urinario de opioides.

Es importante recalcar que todas las guías señalan la importancia de que los opioides sean manejados por profesionales con conocimiento y experiencia en dicho manejo. En el contexto de la epidemia de opioides la CDC impuso una regla práctica que llega nuestros días “empezar despacio, avanzar lento”.

Con el uso continuado de estos fármacos se desarrolla tolerancia a su efecto analgésico, a la depresión respiratoria y a la sedación. No hay tolerancia a la constipación y la miosis. Suelen desarrollar dependencia física, la cual consiste en el desarrollo de un síndrome de abstinencia si se suspenden de manera brusca los opioides o si se administra un antagonista. El síndrome de abstinencia consiste típicamente en ansiedad, inquietud, agitación e irritabilidad. Pueden desarrollar síntomas de hiperactividad autónoma como pilo erección, taquicardia, elevación de la presión arterial, sudoración, acompañados de diarrea, dolor difuso, alteraciones de la temperatura y dilatación pupilar. Se desarrolla de manera rápida en 2 o 3 semanas de uso. Los síntomas de retiro aparecen alrededor de 8 a 24 horas de la última dosis en casos de opioides de acción corta, pero pueden demorar 24 a 72 horas en los opioides de acción prolongada (*Kavita B*). Los síntomas de retiro pueden persistir por 7 a 10 días (*Blanco C*).

Inmunosupresión

Es un efecto bien demostrado para este grupo farmacológico. En primer lugar, debemos mencionar que, en base a este efecto, tenemos opioides con potente acción inmunosupresora, como el fentanilo y la morfina, opioides con débil actividad inmunosupresora como la buprenorfina e incluso en el caso del tramadol, se menciona una actividad inmuno estimuladora.

El mecanismo inmunosupresor, puede ser explicado por fenómenos periféricos y centrales. Dentro de los primeros está la acción directa sobre receptores M.O.R 3 de los linfocitos. A nivel central, varios mecanismos explican la actividad inmunosupresora de los opioides, por un lado, la activación de la sustancia gris periacueductal activa en forma secundaria al sistema simpático lo cual conlleva a mayor actividad de órganos como el bazo provocando menor producción linfocítica, especialmente líneas natural killer, en segundo lugar, la activación del eje suprarrenal puede llevar a aumentos en los niveles de cortisol con su actividad inmunosupresora consecuente. En el caso de la morfina particularmente se ha descripto,

además, a través de una activación dopaminérgica, el incremento del neuropéptido Y (NPY) que reduce también la producción linfopoyética a nivel esplénico.

Si bien estos son efectos farmacológicos bien demostrados, no contamos hoy en día con un nivel de evidencia importante para poder determinar el impacto clínico que estos efectos tienen en los pacientes.

Intoxicación aguda por opioides

Los opioides pueden causar una intoxicación aguda por sobredosis accidental o no que pone en el peligro la vida y puede causar la muerte. Se caracteriza por la siguiente tríada depresión respiratoria coma miosis.

Se ha incrementado la mortalidad por sobredosis no intencional y los ingresos a las salas de emergencias por abuso e intoxicaciones debido a opioides de prescripción. Las consultas a las salas de emergencias por abuso de opioides se duplicaron entre 2004 y 2008. Los opioides de prescripción médica son la segunda causa de abuso de drogas después de la marihuana en USA. Paralelamente, el uso médico de opioides se incrementó más de 10 veces desde 1990 y esto se debe en parte al tratamiento del dolor crónico no oncológico (*Paulozzi L-Dart R*)

Hiperalgesia

Este cuadro se describe como una reacción paradójica que implica un dolor generalizado, mal definido, con alodinia y frecuentemente de mucha intensidad que se produce con el uso de opioides. Si bien el cuadro fue descrito con el uso agudo, actualmente se lo reconoce con el uso crónico también. Opioides como la morfina y el remifentanilo han sido más comúnmente relacionados con este cuadro, mientras que otros como la metadona, no se mencionan como potenciales desencadenantes.

Fisiopatológicamente existen muchas hipótesis que explicarían este fenómeno, como los procesos de sensibilizantes que sufre el receptor ante la aparición de un agonista, la actividad pro nociceptiva de los opioides que implica generación de moléculas como prostaglandinas y otros intermediarios pro nociceptivos, el metabolito inactivo M3G en el caso de la morfina e incluso algunos vehículos (glicina) que se encuentran en presentaciones comerciales de remifentanilo.

El cuadro puede verse desencadenado más frecuentemente cuando se utilizan dosis altas o se hacen escaladas muy rápidas de dosis.

Dentro del tratamiento se sugiere la rápida suspensión del opioide, la rotación del mismo, la hidratación, y si es necesario la utilización de fármacos anti hiperalgésicos como la lidocaína o bloqueadores del receptor N.M.D.A (ketamina).

Conveniencia

La morfina se absorbe muy bien por vía oral, pero tiene un efecto primer paso en su pasaje por el hígado que limita su biodisponibilidad a un 25%. También se absorbe muy bien por vía intramuscular y subcutánea. La morfina en solución acuosa alcanza su máxima concentración en 30 minutos, pero en comprimidos demora 1 a 2 horas.

La morfina es metabolizada en hígado y conjugada con ácido glucurónico formando dos principales metabolitos, el morfina 3 glucurónido (45-55%) y morfina 6 glucurónido (10-15%). El metabolito M3G es inactivo, aunque tiene afinidad por el receptor Mor, por lo que podría comportarse como antagonista y explicar algunos efectos adversos asociados a este fármaco, como la hiperalgesia en el contexto de uso de morfina (se debe tener en cuenta que otros opioides también se asocian a este efecto, por lo que no sería la única hipótesis que explica este fenómeno), efectos excitatorios y la tolerancia. Los efectos clínicos del M3G son controversiales. El metabolito M6G es activo, posee mayor vida media que la morfina y es de eliminación renal por lo que puede acumularse en situaciones como las fallas renales, por ejemplo. Aproximadamente el 10% de la morfina es excretada sin cambios, y una pequeña porción entra en circulación enterohepática.

Existen formas de liberación lenta que comienzan a actuar en 60 minutos, alcanzan el pico en 2 a 3 horas y se agotan en 12 horas (*Flores J-Yaksh TL-Zieher*).

Puede ser administrada por otras vías como ser rectal, que no constituye una alternativa cómoda, sublingual o parenteral. Las formas de liberación lenta permiten una posología más cómoda con una dosis cada 12 horas.

La dosis de inicio es 15 a 30 mg cada 4-6 horas por vía oral y no a demanda. Si el dolor retorna más rápidamente la dosis debe elevarse, hasta lograr el control. Habitualmente se incrementa 25 a 50 % por día. En casos de necesidad se planean dosis de rescate cuantas veces sea necesario. Las dosis de rescate no deben ser mayores que el 10 % de la dosis diaria del paciente. En este caso las dosis de inicio son de 30 mg cada 12 horas. La mayor parte de las veces el dolor puede ser controlado con 240 mg día de dosis total, pero en casos puntuales se necesitan emplear dosis más altas (*Levy M-Flores J-Yaksh TL-Zieher*).

La vía intravenosa (IV) presenta un rápido alivio del dolor, 1 a 10 minutos, dependiendo de la liposolubilidad del opioide y, por lo tanto, de la velocidad de pasaje de la barrera hematoencefálica; puede ser útil en pacientes internados que presenten un acceso venoso. Pequeñas cantidades de morfina o fentanilo administrados por vía subaracnoidea o peridural alcanzan rápidamente los receptores opioides del asta posterior y producen una excelente analgesia muy utilizada en el manejo del dolor perioperatorio.

Metadona

Por vía oral su absorción es buena con una biodisponibilidad de 90%. Alcanza su máxima concentración en entre 1 y 5 horas. Se une a proteínas plasmáticas en 60-90% y se distribuye

ampliamente por los tejidos, donde llega a acumularse como reservorio. Se metaboliza por desmetilación y reducción en hígado. Se excreta principalmente por vía renal (entre el 15 y el 60%).

La vida media es 18 horas, pero la duración de la analgesia es de 4-6 horas. Con el empleo crónico puede aumentar por acumulación en los tejidos, y la duración de la acción analgésica se prolonga en el uso crónico 6 a 12 h o más.

Por vía oral o intramuscular: empezar con 5-10 mg cada 6-8 h, y modificarse según respuesta y tolerancia, etc.

Cuando se cambia de una vía parenteral (IV, SC o IM) a la vía oral o viceversa, debemos recordar la baja biodisponibilidad de la morfina y hacer el ajuste correspondiente en la dosis; se ha establecido una relación equianalgésica parenteral/oral de 1/3 es decir que 10 mg IV son equivalentes a 30 mg orales (Flores J-Yaksh TL-Zieher).

Fentanilo

Tiene una potencia es 50 a 150 veces mayor que la morfina. Es de mucha utilidad en el manejo del dolor agudo postoperatorio y en unidades críticas. Tiene una cinética tricompartmental. El compartimento central está formado por los órganos más vascularizados como cerebro, corazón, pulmón, hígado y riñón. El compartimento más periférico son los tejidos muscular y adiposo. Luego de la administración endovenosa penetra con gran rapidez en el SNC y alcanza el máximo efecto en 4 a 5 minutos. Se distribuye en plasma y tejidos muscular y adiposo donde se acumula. De estos depósitos puede difundir en función de los gradientes. La analgesia desaparece en 30 minutos, pero con dosis sucesivas los efectos son más duraderos. Se metaboliza por N-desalquilación (norfentanilo), hidrólisis del grupo amida, diversas hidroxilaciones y conjugación. No se han observado modificaciones farmacocinéticas en pacientes cirróticos, con insuficiencia renal o ancianos. Otras vías de administración posibles pueden ser por vía epidural, transmucosa oral o transdérmica en parches. El fentanilo transdérmico produce menos constipación que la morfina oral y es una opción de tratamiento en dolores crónicos estables, pero su elevado costo lo convierte en una opción poco costo/efectiva.

La dosis como analgésico por vía intravenosa es de 100-200 µg y como anestésico de 50-150 µg/kg. Por vía epidural la dosis analgésica es de 100 µg y por vía transdérmica las dosis varían entre 25 y 100 µg/h³.

Tramadol

Es menos eficaz que la morfina. Tiene buena absorción por vía oral con una biodisponibilidad de 68%. Se distribuye por los tejidos de manera rápida. Se une a proteínas plasmáticas en 20%, y pasa la barrera placentaria. Se metaboliza por desmetilación y posterior conjugación. Uno de sus metabolitos tiene actividad, el O-desmetiltramadol.

El tramadol puede provocar náuseas, vómitos, sedación, sequedad de boca, irritación nerviosa, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. Es infrecuente la depresión respiratoria, la retención urinaria o estreñimiento. De forma ocasional se han

descrito reacciones anafilácticas y convulsiones que pueden ser más frecuentes en pacientes predispuestos

La dosis Oral: 50-100 mg cada 6 horas. Niños: 1-1,5 mg/kg/día

Precauciones. Contraindicaciones

En pacientes con alteración de la función renal, de la función hepática, en ancianos y en menores de 6 meses el aclaramiento de morfina y otros opioides está disminuido, lo que obliga a realizar un cuidadoso ajuste en la dosificación. De igual manera en pacientes con trastornos de la función respiratoria como EPOC, asma, obesidad marcada la depresión respiratoria puede ser severa y se deben administrar con suma precaución.

Si bien, las lesiones cerebrales no son en sí mismas contraindicaciones, la depresión respiratoria que pueden originar y el consiguiente aumento de P_{CO_2} , vasodilatación cerebral y aumento de la presión intracraneal (PIC) demandan ser muy cautelosos en todos los pacientes con ventilación espontánea donde el aumento de la PIC represente un riesgo (en pacientes bajo asistencia respiratoria mecánica esto no representa un inconveniente). Debido al riesgo de depresión respiratoria neonatal deben utilizarse con extrema precaución en la analgesia del parto. También se debe ser muy cauteloso en pacientes con hipotiroidismo y enfermedad de Addison.

Terapia adyuvante

Son medicamentos que sin ser analgésicos directos colaboran con la analgesia por efectos indirectos propios y tienen un efecto aditivo con el tratamiento de base que se debe considerar en todos los casos.

Para el control del dolor ocasionado por infiltración de tejidos blandos, metástasis óseas, serositis o artritis se puede emplear antiinflamatorios, como ibuprofeno 800 mg cada 8 horas, o naproxeno 500 mg cada 8 a 12 horas.

El uso de bifosfonatos endovenosos es una alternativa excelente analgésica en pacientes con metástasis óseas que permite reducir la dosis de analgésicos entre un 25 a 50% (*Hortobagay G-Ross JR-Gainford M*).

Denosumab es AC monoclonal dirigido contra el receptor RANK-L, es otra de las opciones recientemente aprobado por la FDA para el manejo de las metástasis óseas. Reduce el tiempo primer evento un 18 %, pero no modifica sobrevida global. Los efectos adversos fueron similares entre ambos brazos del tratamiento. Su costo es mucho mayor (*Fornier M-lipton A*).

Para el dolor por infiltración de tejidos blandos o Hipertensión endocraneana, se puede utilizar dexametasona 4 a 8 mg cada 8 a 12 horas por vía oral, Metilprednisona 16 a 32 mg cada 8 a 12 horas o 20 a 40 mg cada 12 horas de prednisona.

El Dolor neuropático requiere de uso de Antidepresivos tricíclicos, gabapentin, Pregabalina (Moore DC).

La Injurias espinal aguda o severa Hipertensión endocraneana Dexametasona 10 a 20 mg EV cada 6 horas.

Bibliografía

- Abraham J. Management of pain and spinal cord compression *Ann. Int. Med.* 1999; 131: 37-45.
- Abraham J. Spinal Cord Compression in Patients With Advanced Metastatic Cancer. *JAMA*, February 27, 2008—Vol 299, No. 8 937
- Arce Galvez L. *Rev. Chil. Anest.* 2024; 53 (2): 91-93
- Azhary H. Peripheral neuropathy *Am Fam Phys* 2010; 81: 887
- Ballanatyne J. Opioid therapy for chronic pain *N Engl J Med.* 2003; 349: 1943
- Barnett, M.D., Andrew R. Olenski, B.S., and Anupam B. Jena, M.D., Ph.D. Opioid-Prescribing Patterns of Emergency Physicians and Risk of Long-Term Use *N Engl J Med* 2017;376:663-73.
- Barrel K. Peripheral neuropathy *Med Clin N Am* - (2018)
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.10.00>
- Baumbauer k, PhD, Erin E. Young, PhD Managing Chronic Pain in Special Populations with Emphasis on Pediatric, Geriatric, and Drug Abuser Populations *Med Clin N Am* 100 (2016) 183–197
- Benefits and harms of drugs for “neuropathic” pain ther. Letter September - October 2015.
- Blanco C, Nora D Volkow Management of opioid use disorder in the USA: present status and future directions Published Online March 13, 2019 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)33078-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)33078-2)
- Bohnert A, Ph.D., and Mark A. Ilgen, Ph.D. Understanding Links among Opioid Use, Overdose, and Suicide *N Engl J Med* 2019;380:71-9.
- Bruera E. Cancer pain *JAMA* 2003; 290: 2476
- Busse J, DC, PhD; LiWang, PhD; Mostafa Kamaleldin, MB BCh; Samantha Craigie, Opioids for Chronic Noncancer Pain A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA*. 2018;320(23):2448-2460.
- Byrne T. Spinal cord compression *New E.J.Med.* 1992;327:9/614-23.
- Cornelius A Thiels. Chronic use of tramadol after acute pain episode: cohort study Cite this as: *BMJ* 2019;365:l1849 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1849>
- Cruccu G. Trigeminal Neuralgia. *N Engl J Med* 2020; 383:754-52
- Dart R, M.D., Ph.D., Hilary Trends in Opioid Analgesic Abuse *N Engl J Med* 2015;372:241-8. DOI: 10.1056/NEJMsa1406143.
- Dubin A. Managing Osteoarthritis and Other Chronic Musculoskeletal Pain Disorders *Med Clin N Am* 2016; 100: 143

- Dunn KM et al. Opioid prescriptions for chronic pain and overdose: cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:85-92.
- Dworking R. Recommendations for the Pharmacological Management of Neuropathic Pain: An Overview and Literature Update *Mayo ClinProc.* 2010;85(3)(suppl):S3-S14
- England J, Arthur K Asbury Peripheral neuropathy *Lancet* 2004; 363: 2151–61
- Flores J. Fármacos analgésicos Opioides capítulo 26 pagina 526. En *Manual de Farmacología* Jesús Flores 5ta edición.
- Fornier M, Denosumab: SecondChapter in ControllingBoneMetastasesor a New Book? *JCO* 2010;28:5127
- Freyenhagen R. Opioids for chronic non cancer pain *BMJ* 2013; 346:f2937
- Gainford MC, Dranitsaris GD, Clemons M. Recent developments in bisphosphonates for patients with metastatic breast cancer. *BMJ* 2005;330:769-73.
- Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, Phung OJ, Montori VM, Murad MH. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy: An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(9):639
- Hall AJ et al. Patterns of abuse among unintentional pharmaceutical overdose fatalities. *JAMA* 2008; 300:2613-20.
- Hortobagay G. Efficacy of Pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast Cancer *New E.J.Med.* 1996; 335:1785-91.
- Hutzing A Guidelines for the use of opioid therapy *Am Fam Phys* 2009;80:1315
- Jackman R. Chronic nonmalignant pain in primary care *Am Fam Phys* 2010; 78:1115
- Jeevendra Martyn, M.D., Jianren Mao, M.D., Ph.D., Opioid Tolerance in Critical Illness **N Engl J Med 2019;380:365-78.**
- Kalso E. Drugs for neuropathic pain *BMJ* 2013;347:f7339 doi: 10.1136/bmj.f7339 (Published 19 December 2013)
- Kane C. Cancer induced bone pain *BMJ* 2015;350:h315 doi: 10.1136/bmj.h315 (Published 29 January 2015)
- Jang Y. Dolor crónico. *BMJ* (Ed. español) volume 7 numero 5: página 20
- Kavita M. Babu, M.D., Jeffrey Brent, M.D., Ph.D., and David N. Juurlink, M.D., Ph.D. Prevention of Opioid Overdose *N Engl J Med* 2019;380:2246-55.
- Kiang M. Opioid prescribing patterns among medical providers in the United States, 2003-17: retrospective, observational study. Cite this as: *BMJ* 2020;368:l6968
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l6968>
- Levy M. Pharmacological treatment of Cancer Pain *N Engl.J.Med.* 1996; 335: 1124-1130
- Lindsay T, et al. Treating Diabetic Peripheral Neuropathic Pain *Am Fam Physician.* 2010; 82(2):151-158
- Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al: Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* 2012; 48(16):3082-3092.

- Loveless M. Pharmacologic Therapies in Musculoskeletal Conditions Med Clin N Am - (2016)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.03.015>
- Malec M, Joseph W. Shega, MD,*Pain Management in the Elderly Med Clin N Am 99 (2015)
 337–350
- Marc A. Schuckit, M.D. Treatment of Opioid-Use Disorders N Engl J Med 2016;375:357-68.
- Mathieson S, Maher CG, McLachlan AJ, et al. Trial of pregabalin for acute and chronic sciatica.
 N Engl J Med 2017; 376:1111- 20
- Mendell J, and Zarife Sahenk. Painful Sensory Neuropathy N Engl J Med 2003; 348:1243-55.
- Moore A, DSc; Sheena Derry, MA; Philip Wiffen, MSc Gabapentin for Chronic Neuropathic Pain
 JAMA 2018;319:818.
- Okie S. A flood of opioids, a rising tide of deaths N Engl J Med 2010;363:1981-85.
- Paulozzi L. Opioid analgesics and rates of fatal drug poisoning in United States. Am J PrevMed
 2006;31:506-11.
- Qurashi N. Metastatic Spinal Cord Compression BMJ 2011;342:d2402
- Rajput K. Pain Management in the Elderly: A Narrative Review Anesthesiology Clin 41 (2023)
 671–691
- Reid C. Management of chronic pain in older adultsBMJ 2015;350:h532 doi: 10.1136/bmj.h532
 (Published 12 February 2015)
- Riccio A. Metastatic carcinoma of long bones Am Fam Phys 2007; 76: 1489
- Roodman D. Mechanism of bone metastasis. N Engl J Med 2004; 350: 1655
- Ropper A. Acute spinal compression. N Engl J Med 2017; 376: 1358-69.
- Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, Patel S, Broadley KE, Johnston SR. Systematic review of
 role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer [Published correction
 appears in BMJ 2003; 327:469
- Sammet J. Community-Based Cluster-Randomized Trialto Reduce Opioid Overdose Deaths.N
 Engl J Med 2024;391:989-1001.
- Turk D. Treatment of chronic non cancer pain Lancet 2011; 377: 2226
- Vazquez De la Torre M.L. Dolor Oncológico. Rev. Clin. Esp. 1995; 195: 205-213.
- Wang CPain Neurology. The American Journal of Medicine (2020) 133:273–280
- Warner E. Opioids for the treatment of Chronic nonmalignant pain Am J Med 2012; 125: 1155
- Wilkinson A. managing skeletal related events resulting from bone metastases BMJ 2008; 337: 1101
- Wooddock J. Pain management and drug safety N Engl J Med 2010; 361:2015
- Yaksh TL, Wallace MS. Opioids, analgesia, and pain management. In: Brunton L, Chabner B,
 Knollman B, eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 13th ed.
 New York: McGraw-Hill, 2018: 355
- Zarkrzewska J. Trigeminal Neuralgia BMJ 2014; 348:g474
- Zieher L.M, Farmacología de La Inflamación y el Dolor. 2da reimpresión.

CAPÍTULO 3

Inmunosupresores y corticoides

Eliseo Hernán Ferrari y Laura Clivio

Medicamentos inmunosupresores

Son un grupo de medicamentos que tienen por objetivo disminuir la respuesta inmunológica, en el marco del tratamiento de enfermedades autoinmunes y trasplante de órganos.

Los principales grupos son:

1. Glucocorticoides.
2. INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA.
3. ANTIPROLIFERATIVOS/ANTIMETABOLITOS.
4. AGENTES BIOLÓGICOS.

Glucocorticoides

Los esteroides adrenales se utilizan solos o en combinación para el tratamiento de las enfermedades de origen autoinmune y juegan un rol mayor en el manejo agudo y crónico del rechazo de trasplantes. Los corticoides tienen efectos antiinflamatorios, que permiten un uso extensivo en enfermedades donde la inflamación juega un rol mayor. Se calcula que en Estados Unidos son empleados por alrededor de 1% de adultos, pero podría llegar a 3-10% entre 70 a 79 años (*Chen S-Oberman R- Laugessen K*).

Efectos de los corticoides

Los corticoides se unen a receptores intracelulares. Una vez que penetran en la célula se unen al receptor GR, que se halla en el citoplasma inactivo, unido a proteínas de transporte denominadas HP. Es transportado al núcleo de la célula donde se une a secuencias

específicas del DNA, generando una respuesta que se expresa en síntesis de distintas proteínas con varias acciones(*Rhen T-Schimmer B*).

La producción diaria de cortisol es de 5,7 a 9,9 mg día, pero puede llegar a incrementarse en situaciones de estrés a más de 100 mg/día. El cortisol es transportado en circulación unido a una proteína denominada CBG. Solo un 5% se halla libre(*Chen S*).

A grandes rasgos podemos considerar que los corticoides tienen efectos glucocorticoides y mineralocorticoides (Figura 3.1).

Los **efectos fisiológicos glucocorticoides** tienen como objetivo mantener los tejidos dependientes de glucosa, sobre todo cerebro y corazón. En el hígado ocasionan aumento de la gluconeogénesis y reducción de la captación glucosa por los tejidos. En el tejido adiposo activan lipólisis y producen reducción de la captación de la glucosa.

Sobre el aparato cardiovascular regulan el tono vascular. Tiene un efecto permisivo de las catecolaminas sobre los vasos sanguíneos. De manera adicional inhiben producción de óxido nítrico y prostaciclina. Regulan hacia arriba la actividad del receptor de la angiotensina II y aumentan la afinidad del receptor α_1 . Incrementan la contractilidad cardíaca(*Chen S-Schimmer B*).

Sobre el sistema nervioso central mantienen en forma indirecta el estado de alerta. Producen efectos directos en la conducta como sensación de bienestar, euforia, insomnio e inquietud.

Los **efectos mineralocorticoides** ocasionan aumento de la reabsorción de sodio, que promueve un balance positivo, con desarrollo de edema y aumento de presión arterial. Facilitan la eliminación de potasio, con desarrollo de hipokalemia y alcalosis metabólica.

Efectos antiinflamatorios

Los corticoides se unen a un receptor intracelular y producen secreción de proteínas con efecto antiinflamatorio, lo que se denomina **transcripción** y a su vez inhiben síntesis de proteínas inflamatorias, lo que se denomina **transrepresión**.

Inhiben actividad de los macrófagos, inhiben la actividad de la ciclooxigenasa 2 (COX 2) y, por ende, la vía de las prostaglandinas. Reducen la actividad fagocítica y la producción de interleucinas (IL 1 –IL 6) y factor de necrosis tumoral (TNF). De esta forma neutrófilos y macrófagos, despliegan una pobre actividad quimiotáctica y disminuyen su actividad lisosómica(*Schimmer B-Cos M*).

Reducen la adherencia de los neutrófilos al endotelio e inhiben las proteínas de adherencia de los leucocitos ELAM 1 e ICAM. Sobre los linfocitos inhiben las citoquinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-, GM-CSF, interferón gamma)(*Boumpass D*).

Reducen la actividad de los eosinófilos, e inhiben desgranulación de los mastocitos, por lo cual juegan un rol mayor en el tratamiento de las enfermedades alérgicas y el asma (*Boumpass D*). Reducen actividad de los fibroblastos suprimiendo la actividad del factor de crecimiento de macrófagos a nivel tisular(*Boumpass D*). Inducen activación de la anexina que ejerce acciones antiinflamatorias por inhibir la fosfolipasa A II (*Rhen T*).

Efectos inmunosupresores

Los efectos inmunosupresores son ampliamente conocidos, pero todavía permanecen sin esclarecerse algunos de los mecanismos por los cuales son producidos. Producen redistribución de los linfocitos, lo cual provoca un rápido y transitorio descenso del recuento en sangre periférica. Los efectos más retardados implican su unión a receptores intracelulares induciendo la síntesis de determinadas proteínas y regulando la transcripción de ciertos genes. Inhiben la actividad de las células dendríticas y la producción de citoquinas derivadas de ellas como IL-12 y TNF. También provocan la activación del factor de necrosis KB el cual incrementa la apoptosis de células activadas, y disminuye la síntesis de citoquinas proinflamatorias como IL-1 e IL-6. Las células T son inhibidas gracias a la síntesis reducida por corticoides de IL-2, lo cual disminuye la proliferación de células T activadas. Los corticoides inhiben la interacción entre las células presentadoras de antígeno con el linfocito bloqueando la liberación de IL-1, IL-6 y TNF. En ausencia de IL-1, se reduce la capacidad del linfocito T para liberar IL-2, que es necesaria para facilitar la activación de los linfocitos B, linfocitos T y células NK. Los glucocorticoides inducen apoptosis en diferentes fases de la diferenciación linfocitaria. Disminuyen la actividad de la inmunidad celular, con poco efecto sobre la inmunidad humoral (*Rhen T*).

Los corticoides se utilizan en combinación con otros agentes para evitar el rechazo de trasplante y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes tales como LES, AR, psoriasis, vasculitis, enfermedad inflamatoria intestinal y alergias. En altas dosis (en pulsos) se utilizan para revertir el rechazo agudo y en exacerbaciones agudas de enfermedades autoinmunes (*Schimmer B*).

Principales Indicaciones de corticoides

- Lupus.
- Vasculitis
- Artritis reumatoidea.
- Polimiositis y dermatomiositis.
- Enfermedad de Sjogren con afección sistémica.
- Enfermedad mixta del tejido conectivo.
- Esclerosis sistémica.

LUPUS

El lupus es una enfermedad de etiología desconocida y patogenia autoinmune de naturaleza mixta, que se caracteriza por producir lesiones inflamatorias del tejido colágeno-vascular en múltiples órganos y sistemas, que cursa con agudizaciones que ponen en riesgo la vida. Es el prototipo de las enfermedades autoinmunes (*Crow M-Morand E-Fava A*).

Es una enfermedad crónica, multisistémica con manifestaciones proteiformes y repetidos episodios de exacerbación. No tiene un cuadro clínico característico, más bien existe una enorme variabilidad de patrones de expresión y diferentes subgrupos clínicos. Desde el punto de vista práctico podemos mencionar que hay formas de presentación graves que ameritan tratamiento inmunosupresor (*Cruz D-Rahman I-Morand E-Kiriakidou M*).

Hay formas clínicas de lupus de carácter leve que son aquellas con afección cutánea, articular o serosa. Los pacientes pueden presentarse con poliartritis o artritis migratoria. Pueden aparecer ruptura tendinosa espontánea o necrosis aséptica de cabeza de fémur. Las manifestaciones cutáneas son comunes, se hallan presentes en 70 a 90% de los pacientes (*Fava A-Kiriakidou M*). En las formas leves, el compromiso cutáneo afecta menos del 9% de la superficie corporal. Hay formas de lupus con compromiso exclusivo en piel y esto, en general, indica un mejor pronóstico. El lupus cutáneo puede ser de evolución aguda, subaguda o crónica. La forma crónica forma placas induradas, que cicatrizan con despigmentación y pueden producir atrofia cutánea. Las placas son bien delimitadas y se llaman lupus discoide, en menos de 3 a 5% de los casos pueden progresar a formas diseminadas de lupus (*Worm M-O'Kane D-Cruz D-Rahman I-Kiriakidou M-Fanouriakis A-Morand E*). Otra forma leve puede ser la serositis sin otra afección visceral.

En formas leves se emplea hidroxiquina en dosis de 5 mg/kg, o 200 a 400 mg/día. También son útiles los antiinflamatorios (AINEs) para control sintomático (*Fanouriakis A*). La hidroxiquina actúa como inmunomodulador. Es eficaz en el mantenimiento de la remisión, y no solo en el control de manifestaciones menores. Tendría además propiedades antiaterogénicas, antitrombóticas y reduce la mortalidad en los pacientes con lupus, por lo que debería formar parte del tratamiento usual de la enfermedad en todos los estadios de severidad (*Kiriakidou M-Rojas Rivera-Ruiz G-Fanouriakis A-Morand E-Kostopoulou M*).

Para las formas cutáneas localizadas, se pueden emplear tratamientos tópicos con corticoides, tacrolimus o pimecrolimus (*Worm M*).

Las manifestaciones articulares se pueden tratar con corticoides en dosis bajas, definidas como menores a 5-7 mg/día de prednisona. La hidroxiquina es eficaz en las formas articulares e incluso el metotrexato se ha ensayado con éxito (*Kiriakidou M*).

Manifestaciones mayores lupus severo

Son aquellas donde hay afección parenquimatosa, capaz de poner en riesgo la vida del paciente. Se entiende como tal el compromiso de parénquimas nobles entre los cuales tenemos (*Monrad E*):

- Riñón.
- Hematológico.
- Sistema nervioso.
- Pulmón.
- Compromiso cutáneo extenso, definido como mayor al 18%.

El lupus puede pasar por etapas de remisión clínica, puede ser clínicamente activa o comportarse con remisiones y reagudizaciones. Un 80% de los pacientes tienen enfermedad persistente y sufren reagudizaciones frecuentes (*Kiriakidou M*).

Los pacientes pueden tener manifestaciones generales que son indistinguibles de otra enfermedad, tales como astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre. La fiebre es una manifestación muy frecuente del LES activo presente en 80-97% en algún momento. La fatiga en 80% de los pacientes (*Cruz D-Rahman I-Kiriakidou M-Monrad E*).

Las formas severas de lupus requieren corticoides en dosis inmunosupresoras. En casos muy severos se puede emplear la terapia en pulsos por vía endovenosa. En estudios publicados hace algunos años los corticoides parecen reducir la mortalidad por lupus. Sin embargo, son responsables de efectos adversos serios a largo plazo. Por esta razón se trata de emplear las menores dosis posibles o por menos tiempo (*Fanouriakis A-Monrad E*).

Las formas severas de compromiso renal –como la nefritis lúpica proliferativa focal (grado III) y nefritis proliferativa difusa (grado IV)– deben ser tratadas agresivamente para preservar la función renal. Se pueden emplear en casos muy activos pulsos de metilprednisolona por vía endovenosa en dosis de 250 a 1.000 mg por día administrados en 30 minutos cada día por 3 días consecutivos, seguido luego de prednisona por vía oral. Se ha propuesto reducir la dosis de oral de 1 a 2 mg/kg a 0,6 mg/kg con buenos resultados (*Beck L-Chan TM-Fanouriakis A-Rojas J-Takhare S*).

Se emplean inmunosupresores como ciclofosfamida combinados con corticoides en la etapa de inducción de remisión. La ciclofosfamida se puede administrar por vía oral o por vía endovenosa en pulsos. Se ha mostrado muy efectiva en controlar el curso de la nefritis lúpica. En estudios publicados hace varios años por el Instituto Nacional de la Salud en Estados Unidos (NIH) la ciclofosfamida logró preservar la función renal en forma más eficaz que otras opciones empleadas (*Illei G*). Las dosis recomendadas durante la fase de inducción de la remisión son de 0,5 a 1 gr/m² por mes por 6 meses. Más recientemente se ha demostrado que dosis más bajas obtienen los mismos beneficios y son mejor toleradas (*Rojas J-Durcan L*). Este esquema es sugerido también por las guías *KDIGO*. En el protocolo *EUROLUPUS* se emplean dosis de 500 mg cada 2 semanas por 6 ciclos (*Beck L*).

Lograda la remisión, otra opción para mejorar la tolerancia podría ser emplear como inmunosupresores micofenolato o azatioprina de mantenimiento (*Rojas J-Chan TM-Durcan L*).

Se han ensayado otros inmunosupresores para casos refractarios como tacrolimus o ciclosporina.

Otras manifestaciones mayores que pueden requerir terapia en pulsos son las neuropsiquiátricas, aunque en este caso las recomendaciones son más empíricas.

Se han ensayado con éxito distintas terapias biológicas en lupus, con la finalidad de reducir la dosis de corticoides y mejorar el control de la enfermedad. Han mostrado eficacia en casos severos, pero la limitante mayor son los costos elevados. Entre ellas tenemos:

Belimumab es un anticuerpo monoclonal que actúa sobre la citoquina BLyS que tiene efecto estimulador de linfocitos B, al bloquear esta citoquina reduce los niveles de la población de

linfocitos CD20. Se puede indicar en lupus cutáneo severo o nefritis lúpica como alternativa a los tratamientos inmunosupresores (*Rojas J-Chan TM-Durcan L-Monrad E*).

Otras alternativas posibles son

- Rituximab
- Anifrolumab
- Inhibidores de Jak quinasas como baricitinib
- Voclosporina

Vasculitis

Define un proceso clínico-patológico caracterizado por la inflamación de los vasos sanguíneos, generalmente acompañado de necrosis de la pared vascular, lo que provoca como consecuencia oclusión e isquemia de los tejidos afectados. En la mayoría de los casos, su etiología es incierta. Es un proceso de orden multifactorial, en el que intervienen distintos mecanismos patogénicos que corresponden a finales de la lesión de las células endoteliales. Es posible que varios de ellos actúen de manera asociada en el desarrollo de un síndrome en particular. Los vasos pueden afectarse por distintos mecanismos. Estrechamiento progresivo de la luz, oclusión por trombosis o embolias o debilitamiento de la pared con o sin aneurismas o rupturas (*Misrha K*).

Las vasculitis pueden ser consecuencia de depósito de inmunocomplejos circulantes, anticuerpos contra las células endoteliales, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), daño vascular mediado por linfocitos T (granulomas) o daño provocado por infecciones, anticuerpos antifosfolípidos, anticuerpos anticolágeno, producción de crioglobulinas o moléculas de adhesión y/o citoquinas.

La vasculitis puede ser **primaria** cuando la etiología es desconocida y no existe enfermedad concomitante, o **secundaria** cuando son la expresión clínica de una enfermedad subyacente de origen infeccioso, autoinmune o neoplásico. Otra forma de clasificarlas es de acuerdo con el aspecto histológico. Así se pueden reconocer vasculitis granulomatosas, de células gigantes, leucocitoclásticas, eosinofílicas y linfocíticas (*Misrha K*).

Vasculitis de pequeños vasos

Si bien existe un grado importante de superposición entre las diferentes entidades, debe considerarse que las vasculitis que comprometen vasos de menor calibre (arteriolas, vénulas y capilares) son responsables de una variedad proteiforme de manifestaciones y síndromes clínicos, como ser síndrome riñón-pulmón, o cutáneo-renal entre otros, por la extensión y diversidad de su afección orgánica. Abarcan varias entidades (*Hunter R*).

Granulomatosis con poliangéitis, (GPA) o granulomatosis de Wegener

Es una vasculitis necrotizante granulomatosa de vasos de mediano y pequeño tamaño. Afecta predominantemente el tracto respiratorio superior, inferior y el riñón. Existen formas localizadas sin compromiso renal al comienzo de la enfermedad, aunque pueden progresar a formas generalizadas. Es una de las causas del denominado síndrome de riñón-pulmón (*Jennette C-Mishra K*). El daño renal define la presencia de enfermedad grave. Se presenta con proteinuria, deterioro de la función renal y sedimento activo (hematíes crenados) con cilindros hemáticos. En la histología suele observarse glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria. Pueden encontrarse granulomas. Puede progresar rápidamente a insuficiencia renal crónica de evolución rápidamente progresiva.

Otras formas de presentación de vasculitis de pequeños vasos son:

- Poliangeitis microscópica (PAN micro).
- Granulomatosis eosinofílica con Poliangeitis (Churg-Strauss), EGPA.
- La poliarteritis o panarteritis nudosa (PAN) es el prototipo de las vasculitis necrotizantes sistémicas. Compromete los vasos de mediano y pequeño tamaño (Figura 1). Comparte múltiples manifestaciones clínicas de las vasculitis de pequeños vasos.
- Vasculitis cutánea limitada a piel o vasculitis leucocitoclástica.
- Síndrome de Schölein Henoch.
- Vasculitis por crioglobulinemia.

Desde el punto de vista del manejo las vasculitis de pequeños vasos se pueden dividir en aquellas que por su grado de compromiso ponen en riesgo la vida y otras formas más leves.

Las formas graves se definen por la presencia de uno o más de los siguientes síntomas atribuidos a la actividad de la vasculitis:

- Glomerulonefritis activa.
- Hemorragia pulmonar.
- Vasculitis del sistema nervioso.
- Neuropatía progresiva craneana.
- Seudotumor orbitario.
- Miocarditis.
- Insuficiencia renal asociada a vasculitis o bien elevación de creatinina mayor a 2,5 mg/dl.

En las vasculitis de pequeños vasos se suelen encontrar anticuerpos dirigidos contra los neutrófilos. Se denomina con la sigla ANCA. Hay un subtipo P ANCA, de patrón perinuclear. Tiene como antígenos mieloperoxidasa, elastasa y lactoferrina. Otro patrón es el c ANCA o citoplásmico, que reconoce a una proteasa serina soluble de cadena simple llamada proteinasa 3 en los gránulos azurófilos de neutrófilos y en los gránulos lisosomales de los monocitos. El patrón c ANCA o citoplasmático es muy sugestivo de granulomatosis de Wegener, o enfermedades relacionadas (PAN, GNF idiopática progresiva rápidamente evolutiva). El patrón ANCA-P es de significado incierto, aunque su presencia sugiere algunas vasculitis idiopáticas,

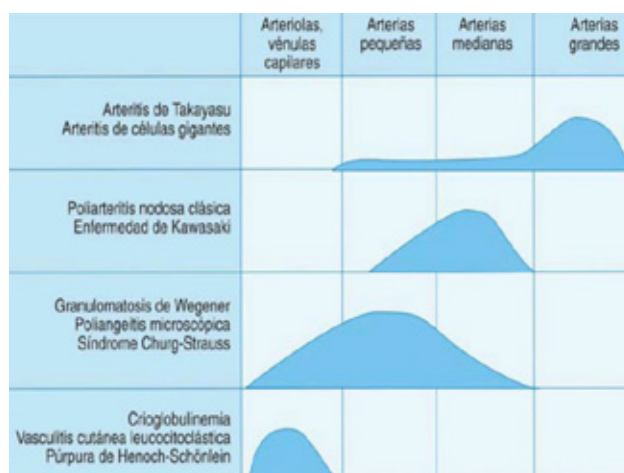
pero puede encontrarse en otras enfermedades. Cabe acotar que la ausencia de ANCA no descarta el diagnóstico de ninguna vasculitis y los ANCA no sustituyen el diagnóstico histológico (*Hunter R-Bosch X-Schirmer J*).

En los pacientes con granulomatosis de Wegener los ANCA C son positivos en 70 a 80% de los casos con una especificidad de 98% (*Hunter R-Mishka R*).

En la granulomatosis de Wegener se debe iniciar una terapia que tiene por objetivo la remisión del cuadro clínico, y luego una terapia de mantenimiento para evitar las recaídas. Las formas graves de vasculitis graves, si no son tratadas, tienen una mortalidad que llega a 90% en 2 años.

Tabla 3.1

Clasificación de acuerdo con el tamaño del vaso afectado



La terapia de inducción de la remisión se puede realizar con ciclofosfamida por vía oral 1,5 a 2 mg/kg. Aunque en general se prefiere la vía endovenosa, en forma de pulsos. Si bien la eficacia es similar por ambas vías, la vía EV tiene como ventaja que expone al paciente a menores dosis acumulativas y habría menor riesgo de neutropenia (*Schirmer J, SanchezAlamo B- Jayne D, Rasmussen N*).

En forma concomitante se administran corticoides. Se suele iniciar con terapia en pulsos de metilprednisolona a razón de 1.000 mg/día por 3 días y luego se continúa con 1 mg/kg por 4 semanas por vía oral. A partir del mes se inicia la reducción (*"tapering"*) de la dosis de corticoides.

Otra opción igualmente válida para lograr la remisión es rituximab, un anticuerpo monoclonal antiCD 20 en dosis de 375 mg/m² cada semana por 4 dosis (*Schirmer J, SanchezAlamo B*). Las tasas de remisión obtenidas son de 70 a 80% de los casos. Lograda la misma a los 6 meses, se pasa a un régimen de mantenimiento para lo cual existen varias alternativas.

Una de las opciones es la azatioprina –que se mostró igual de efectiva que ciclofosfamida– pero con menos riesgo de toxicidad a largo plazo. El estudio EUVAS comparó azatioprina con

micofenolato en mantenimiento de la remisión. Fue un estudio de diseño abierto. La azatioprina se mostró más eficaz que micofenolato. La tasa de recaídas a 39 meses fue mayor con micofenolato RR 1.69 (IC 1.06 a 2.70; P =.03). No hubo diferencias en toxicidad entre ambos regímenes RR 0.53 (IC 0.23 a 1.18; P = 0,12) (*Pagnoux C*).

Se ha ensayado el empleo de metotrexato con la idea de que podría ser una alternativa menos tóxica que azatioprina. Es una opción a tener en cuenta en dosis más bajas 20 a 25 mg en formas limitadas de la enfermedad.

Una comparación entre azatioprina y rituximab, mostró menos eficacia para la primera opción. Pero como objeción al estudio, emplearon dosis subóptimas de azatioprina.

Poliangeítis microscópica (PAN micro)

En el consenso de Chappel-Hill (1994) se propuso una distinción dentro de esta patología. Esta diferenciación estaría dada por la presencia o ausencia de vasos de pequeño calibre (arteriolas, capilares y vénulas). Hoy la poliangeítis microscópica es considerada una enfermedad distinta a la PAN clásica y la diferencia entre ambas estaría dada por el respeto de los vasos pequeños en la PAN clásica. Que, de esta manera, es considerada una entidad poco frecuente (*Wolf L-Jeannette C*).

El compromiso renal en la PAN micro es muy común y marca el pronóstico. Adopta la forma de una glomerulonefritis necrotizante focal y segmentaria con formación de semilunas, rápidamente evolutiva y con deterioro de la función renal. Se presenta con hematuria, proteinuria, hipertensión y disminución de la función renal. Siempre es necesaria la biopsia renal. La mayoría de los pacientes debe considerarse de pronóstico reservado, no solo por el compromiso renal, sino también por la gran toxicidad de las drogas y la alta frecuencia de recaídas. Una de las complicaciones más temidas de la PAN micro es la capilaritis pulmonar con hemorragia pulmonar. Esto puede desencadenar el síndrome riñón-pulmón, que se define como la combinación de hemorragia alveolar difusa y glomerulonefritis aguda (*Bosch X-Hunter R*). Es muy frecuente en la PAN micro el compromiso cutáneo con aparición de púrpura palpable, úlceras, gangrena o *livedoreticularis*. En el laboratorio se observa anemia y elevación de los reactantes de fase aguda, el sedimento de orina es claramente patológico con cilindruria y la función renal se halla alterada, al igual que el hepatograma.

A nivel inmunológico los anticuerpos ANCA-P son positivos en 40-80%. La presencia de ANCA-P positivo + glomerulonefritis rápidamente evolutiva hace diagnóstico de PAN micro en 99% de los casos(*Bosch X*).

La terapia de inducción de la remisión es similar a la GPA. Se emplea ciclofosfamida en pulsos y corticoides.

Una vez lograda la remisión se pasa a una terapia de mantenimiento, necesaria ya que 1/3 de los pacientes sufren recaídas en 5 años. Se debe descender la dosis de corticoides de acuerdo con la evolución clínica. Se puede luego continuar con ciclofosfamida EV cada 3

meses por 2 años o sustituir por azatioprina (100mg /día) o MTX. Otra opción es micofenolato. La duración de la terapia depende del caso clínico, pues las recaídas son muy comunes.

Granulomatosis eosinofílica con poliangéitis - Vasculitis de Churg Strauss

Es una vasculitis necrotizante sistémica que afecta a vasos de pequeño y mediano calibre. El compromiso vascular pulmonar es usual y determina formación de granulomas necrotizantes intra y extravasculares. Se asocia con asma y eosinofilia periférica. La enfermedad evoluciona en fases, que pueden solaparse o estar separadas. En el período prodrómico de duración variable, a veces de varios años, los pacientes presentan episodios de rinitis alérgica, poliposis nasal, pansinusitis recurrente e historia de asma. Es común la presencia de eosinofilia periférica acompañada de manifestaciones pulmonares. La vasculitis sistémica compromete a dos o más órganos (*Emmi G*).

En el pulmón se pueden hallar infiltrados pulmonares en parches, transitorios, que pueden ser fugaces. A veces nódulos múltiples bilaterales y no cavitados a diferencias de la granulomatosis de Wegener.

En piel púrpura, nódulos subcutáneos, necrosis, o úlceras: es común el compromiso del sistema nervioso periférico con neuropatía periférica y mononeuritis múltiple.

En las formas severas se sugiere emplear corticoides en pulsos y ciclofosfamida de manera similar a la granulomatosis de Wegener (*Emmi G*).

Vasculitis cutánea limitada a piel - Vasculitis leucocitoclástica

Se refiere a un grupo de vasculitis limitada a piel, por ende, sin compromiso renal. Es un término que genera alguna confusión, pues define una descripción morfológica de la biopsia. Incluye la presencia de necrosis fibrinoide de la pared del vaso afectado con infiltración de polimorfos nucleares, algunos de los cuales muestran fragmentación de sus núcleos en los tejidos. Se denomina leucocitoclasia o polivillo nuclear a este hallazgo de biopsia de los núcleos y por esa denominación se conoce este tipo de vasculitis. Este patrón es inespecífico, ya que se describe en múltiples vasculitis, como así también en procesos no vasculíticos como son las picaduras de insectos.

Las formas limitadas, muchas veces son autolimitadas, por lo que no necesitan tratamiento inmunosupresor.

Sin embargo, hay formas de vasculitis cutánea donde puede haber compromiso sistémico que requiere tratamiento. Son elementos de alarma el compromiso de uno más de los siguientes:

- Afectación renal con presencia de proteinuria mayor a 1g/24hs o creatinina > a 1,5 mg/dl).
- Afectación digestiva (principalmente vasculitis intestinal).
- Afectación cardíaca.
- Afectación SNC.

Entre las vasculitis con afección cutánea, que pueden tener compromiso sistémico, tenemos la PAN micro, granulomatosis de Wegener, vasculitis Ig A o púrpura de Henoch Schölein y crioglobulinemia.

Polimialgia reumática

Es una enfermedad de etiología desconocida, de carácter inflamatorio que ocurre en personas mayores de 50 años. La incidencia es de 50/100 mil por encima de los 50 años (*Espigol G*). Los pacientes se presentan con dolor difuso localizado en la cintura escapular, cuello y cintura pelviana. Se acompaña de rigidez matinal. Suelen tener dolor en hombros, caderas y cuello. Pueden desarrollar síntomas sistémicos como fiebre, malestar general, anorexia, pérdida de peso. Menos comunes puede aparecer artritis periférica en las manos. Se observa edema en el dorso de las manos que no forma Godet(*Espigol G-Salvarini C-Buttgereit F*).

En el laboratorio se destaca la presencia de anemia secundaria a enfermedades crónicas, ERS elevada, generalmente mayor a 40 mm. Otros marcadores de enfermedad inflamatoria se hallan elevados como ser la PCR.

La polimialgia reumática se asocia a arteritis temporal en 16 a 21% de los casos. Por otra parte, 30 a 50% de los pacientes con arteritis temporal tienen polimialgia asociada. Es tan fuerte la asociación entre ambas entidades que hay quienes consideran a ambas enfermedades como una misma entidad con distintas formas de presentación (*Salvarini C*).

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, aunque algunas veces la ecografía articular, la resonancia o hasta el PET pueden aportar elementos ante la duda (*Espigol G-Salvarini C*).

Los corticoides son muy efectivos y la respuesta es rápida a tal punto que se considera que la mejoría es un dato a favor del diagnóstico. Las dosis iniciales son de 10 a 20 mg, si bien se han ensayado dosis más bajas. La dosis de inicio se debe mantener por 2 a 4 semanas y luego disminuir 10% la dosis cada 1 a 2 semanas, hasta llegar a 10 mg/día. La reducción subsiguiente recomendada es de 1 mg por mes hasta la discontinuación. El tratamiento de mantenimiento se puede sostener por 1 año, con dosis de 2 mg/día. Las recaídas son frecuentes (*Espigol G-Hernandez J-Salvarini C*).

Arteritis temporal

Es una vasculitis sistémica primaria que compromete vasos de calibre mediano y grande, con predilección por ramas extracraneales de la arteria carótida (*Salvarini C-Cantini F*). Compromete principalmente a las arterias temporales y porción cervical de las arterias vertebrales. También afecta la arteria oftálmica, arterias ciliares posteriores y, en raros casos, carótida interna, arterias intracraneales o intraoculares. Raramente arterias linguales, maxilares, auricular posterior, occipitales, aorta y coronarias.

Es una de las formas de vasculitis primarias más frecuentes en países occidentales. Predomina en el sexo femenino en relación 2-3 /1 generalmente en pacientes mayores de 50 años (*Salvarini C*).

Los corticoides son muy efectivos y se inicia con una dosis de 40 a 60 mg/día de prednisona o equivalente (*Salvarini C, Cantini F-Hernandez J*).

Los pulsos de metilprednisolona se reservan para pacientes con disturbios visuales. Sin embargo, en estudios observacionales y randomizados no demostraron superioridad sobre la terapia esteroide oral en prevenir complicaciones isquémicas.

La duración del tratamiento es de 1-2 años, aunque algunos requieren tratamiento más prolongado, sobre todo aquellos con PMR asociada (*Buttgereit F*).

Miopatías autoinmunes

Son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares, de etiología desconocida y patogenia inmune, caracterizadas por hallazgos histológicos compatibles con necrosis y fenómenos inflamatorios en biopsia muscular (*Lieder L-Amato M*).

Hay diferentes clasificaciones. Se reconocen diferentes subgrupos: dermatomiositis, polimiositis, miositis necrotizante y miositis por cuerpos de inclusión (*Dalakas M*).

El tratamiento se inicia con corticoides. Los corticoides no han sido testeados en ensayos clínicos randomizados y controlados, aunque mejoran la fuerza muscular y preservan la función. La dosis sugerida de prednisona es 0,5 a 1,5 mg/kg de inicio, hasta la normalización de las enzimas, lo que suele ocurrir en 4 a 6 semanas. La mejoría de la fuerza muscular progresa hasta 2-3 meses. Una vez alcanzada la máxima respuesta, se inicia un progresivo descenso de dosis controlando los síntomas y evolución de las enzimas. La reducción de dosis puede ser 5 mg por semana hasta llegar a la dosis de 20 mg/día. A partir de este momento, la dosis de descenso sugerida es de 2,5 mg cada 2 semanas hasta la dosis de 10 mg/día y luego se reduce 1 mg por mes hasta la suspensión (*Marinos C*).

Se debe hacer diagnóstico diferencial con la miopatía esteroidea, donde se suele hallar debilidad, aunque las enzimas son normales. En este caso hay que disminuir la dosis de corticoides y evaluar la fuerza muscular.

Como ahorradores de esteroides se emplea la azatioprina, micofenolato y metotrexato. La azatioprina tarda en comenzar a actuar algunos meses.

Otras opciones para casos de difícil manejo que se han ensayado son: rituximab y gammaglobulinas endovenosas (*Dalakas M-Bronner IM*).

Nefrología

Enfermedades glomerulares

Las glomerulopatías son un grupo heterogéneo de enfermedades que afectan el glomérulo renal y tienen un comportamiento variable. Se pueden presentar con proteinuria aislada, síndrome nefrótico, síndrome nefrítico, hematuria aislada o deterioro abrupto de la función renal

o bien distintas combinaciones de estos síndromes. Se pueden considerar que existen diferentes formas de clasificarlas. La forma clásica ha sido basada por años en el patrón histológico, complementado por la inmunofluorescencia (*Romagnani P*). Otra forma es por la fisiopatología, que permite a su vez plantear una aproximación terapéutica. Hay formas de presentación secundarias a infecciones como la glomerulonefritis difusa aguda post estreptocócica, aunque hay otros agentes involucrados. En estos casos el tratamiento estaría dirigido a resolver la infección (*Romagnani P*).

El manejo de las glomerulopatías es altamente especializado y queda en manos de nefrólogos que deben decidir la necesidad y el grado de inmunosupresión a aplicar a cada caso dependiendo de la severidad y presentación clínica.

Síndrome nefrítico

La GDA postestreptocócica es la forma más representativa del síndrome nefrítico. En las formas infantiles suele tener recuperación completa dentro de las primeras semanas. El tratamiento es de sostén de las eventuales complicaciones en el período agudo (*Beck L-Coser G*).

La Glomerulopatía mesangial Ig A es la glomerulopatía más frecuente del mundo. Los pacientes pueden tener hematuria macroscópica recurrente luego de infecciones respiratorias o digestivas. En otros casos la hematuria es microscópica con o sin proteinuria subnefrótica. Suelen tener estabilidad a lo largo de los años, la progresión se desarrolla en 15 a 40% y el riesgo de insuficiencia renal crónica es de 10 a 20%, en 20 años de seguimiento (*Beck L*). El tratamiento es de soporte. En pacientes proteinúricos, con pérdida mayor a 0,5 a 1 gramo día, se pueden emplear corticoides. En pacientes con deterioro funcional, clase funcional 3 se pueden agregar inmunosupresores como micofenolato, ciclofosfamida o azatioprina (*Beck L-Donadio J*).

Se define a la Glomerulonefritis rápidamente evolutiva (GRE) como aquellas glomerulopatías que tienen una declinación rápida de la función renal mayor a 50% en menos de 3 meses (*Hricik D*). El fenotipo histológico es una respuesta proliferativa celular fuera del ovillo glomerular pero dentro de la cápsula de Bowman –que en una sección transversal tiene forma de semiluna (“crescent”) (Figura). Se distinguen dentro de ellas diferentes patrones de presentación:

- Glomerulonefritis por inmunocomplejos: en este caso se distinguen por inmunofluorescencia un patrón granular de depósitos inmunes en la membrana basal. Pueden ser secundarias a lupus, glomerulonefritis por estreptocócicas o nefropatía mesangial Ig A.

- Glomerulonefritis antimembrana basal glomerular (MBG): donde se forman anticuerpos dirigidos contra la MBG y forman un patrón de depósito lineal. Se suelen asociar a depósitos similares en la membrana basal pulmonar y ocasionan hemorragia pulmonar. Es el síndrome Goodpasture.

- Glomerulonefritis pauci inmune: En este caso no se encuentran depósitos inmunes. Suelen tener presencia de anticuerpos anticitoplasma neutrófilo (ANCA). Entre ellas tenemos la granulomatosis de Wegener y la PAN microscópica (*Beck L*).

En los pacientes con GRE el daño glomerular puede ser tan brusco y severo que la función renal se deteriora en días o semanas. Pueden presentarse con síndrome nefrítico, pero a diferencia de la glomerulonefritis difusa aguda postestreptocócica, el curso no es autolimitado.

Se debe indicar rápidamente tratamiento a fin de preservar la función renal.

La terapia de inducción tiene como finalidad lograr la remisión del cuadro clínico. Se emplean para ellos pulsos de esteroides en dosis de 500 a 1.000 mg diarios por 3 días. Se asocian inmunosupresores como ciclofosfamida, usualmente en pulsos. Los esquemas son similares a los mencionados en vasculitis (*Beck L*).

En la terapia de mantenimiento se suele continuar con corticoides por vía oral en dosis descendentes de acuerdo con la respuesta e inmunosupresores.

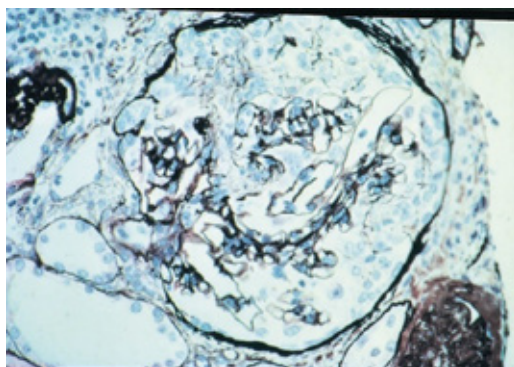
Síndrome nefrótico

Los pacientes se pueden presentar con síndrome nefrótico puede ser primario o secundario. En el caso del síndrome nefrótico la proteinuria es mayor a 3,5 gramos día, sumado a hipoalbuminemia, edemas e hiperlipidemia (Hull R).

La nefropatía a cambios mínimos es la forma más común de síndrome nefrótico en pediatría, representando el 90% de los casos. En adultos es menos común y representa 10 a 15% de los casos. Los pacientes suelen responder a prednisona en dosis de 1 mg/kg. La dosis se mantiene por, al menos, 1 o 2 meses, con lo cual se obtiene remisión en 80 a 95% de los casos, sobre todo en niños. Los adultos suelen tener menor respuesta. La dosis se reduce en los 2 a 6 meses siguientes. Con la suspensión se pueden producir recaídas en 40% de los casos. Si se tornan corticodependientes para mantener la remisión se puede emplear ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus o micofenolato (*Beck L*).

Figura 3.1

Glomerulonefritis rápidamente evolutiva con semilunas



La Glomeruloesclerosis focal y segmentaria es una de las causas más comunes de síndrome nefrótico en adultos. En formas activas con proteinuria de rango nefrótico, se indica tratamiento con prednisona 1 mg/kg por 2 a 3 meses hasta lograr la remisión, aunque la tasa de respuestas es menor que la nefropatía a cambios mínimos y llega a 40 a 50% de los casos.

Ante falta de respuesta se puede emplear ciclosporina u otros inmunosupresores, aunque están menos evaluados (*Beck L-Chun L*).

La Glomerulopatía membranosa es la causa más común de síndrome nefrótico en adultos, representando un 70% de las causas. La glomerulopatía membranosa es idiopática en alrededor del 80% de los casos. En otras ocasiones puede ser secundaria a tumores de mama y pulmón. También puede ser causada por infecciones por virus B - virus C - malaria, drogas como penicilamida – AINEs –captopril - sales de oro. También puede ser secundaria a enfermedades inmunológicas como lupus y AR(*Fervenza FC*).

La glomerulopatía membranosa puede tener un curso estable y el empleo de terapia inmunosupresora puede ser desaconsejado en estos casos. En casos de mayor riesgo de progresión, por la presencia de proteinuria elevada, deterioro de la función renal, se puede indicar tratamiento inmunosupresor. En tal caso el tratamiento es con prednisona 0,5 a 1 mg/kg asociado a ciclofosfamida. La remisión completa de la proteinuria se produce en 5 a 30 por ciento a los cinco años. La remisión parcial espontánea (≤ 2 g de proteinuria por día) ocurre en un 25 a 40% a los cinco años. La incidencia de enfermedad renal terminal en pacientes no tratados es de aproximadamente 14% a los cinco años, 35% a los 10 años y 41% a los 15 años(*Fervenza FC*).

Rituximab no demostró beneficios en primera línea, pero sí fue eficaz en un estudio en pacientes no respondedores a otros inmunosupresores. Logró la remisión en la mitad de los casos.

Otras opciones ante fracaso a ciclosporina podrían ser tacrolimus o micofenolato.

Síndrome de riñón-pulmón

Incluye causas muy diversas que pueden ser inmunológicas, tóxicas, hemodinámicas o infecciosas, que causan fallo respiratorio e insuficiencia renal. Combina la presencia de hemorragia pulmonar sumado a la presencia de glomerulonefritis. Se destacan entre las principales causas:

Síndrome de Goodpasture.

Glomerulonefritis rápidamente progresiva, y hemorragia alveolar por granulomatosis de Wegener, vasculitis, LES, síndrome de Churg Strauss, enfermedad de Behcet.

Se indica tratamiento inmunosupresor.

Pulsos de metilprednisolona 500 a 1.000 mg por 3 a 5 días.

Pulsos de ciclofosfamida 500 a 1.000 mg/m².

Se puede combinar con plasmaféresis.

Este esquema puede lograr remisiones en alrededor de 85% de los casos(*SpirosPapis*).

Neurología

Los corticoides tienen un amplio uso en enfermedades neurológicas con componente autoinmune. Entre las más comunes tenemos (*Foster M-Rubib D*).

- Miastenia gravis.
- Polineuritis desmielinizante crónica.
- Neurosarcoidosis.
- Vasculitis del Sistema Nervioso Central.
- Neuromielitis óptica.
- Reagudizaciones de esclerosis múltiple.

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor de la acetilcolina en la unión neuromuscular. Como consecuencia, se desarrolla debilidad muscular, que se acentúa con el ejercicio. Esta debilidad puede ser generalizada o localizada en grupos musculares. Es muy común la afección de la musculatura ocular con diplopía y ptosis palpebral. La afección muscular generalizada predomina en músculos proximales.

El tratamiento inicial es piridostigmina. Aunque brinda alivio sintomático, no suele ser suficiente y se requiere tratamiento inmunosupresor.

Se emplean corticoides como prednisona por vía oral en dosis de 60 mg/día.

Los inmunosupresores se añaden como ahorradores de corticoides como micofenolato, azatioprina o ciclofosfamida (*Gilhus N-Foster M*).

Gastroenterología - hepatología

Colitis ulcerosa

La enfermedad inflamatoria crónica del tubo digestivo es una enfermedad de etiología desconocida en la cual participan una susceptibilidad genética, factores ambientales, microbiológicos e inmunológicos. Se incluyen en este grupo la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn y cuadros de superposición (*Ford A-Gross B-Riviere P*).

La CU afecta la mucosa del colon con distintos grados de extensión. Pueden determinar formas localizadas en recto (proctitis ulcerosa), sigmoides o colon izquierdo o bien formas extensas que afecta todo el colon: son las denominadas pancolitis. La afección suele ser continua de manera que no existen zonas de la mucosa colónica respetadas, y en esto se diferencia de la enfermedad de Crohn que suele afectar sectores y dejar zonas respetadas, es decir ocasiona un compromiso en parches.

La severidad se suele clasificar adoptando el sistema de puntuación de *Truelove* modificada por *Wittis* que se elabora adoptando una serie de parámetros clínicos y de laboratorio (Figura

2). Otro sistema de evaluación es la clasificación de Montreal cuyos parámetros son similares. Un brote leve tiene 7 a 10 puntos, brote moderado: 11 a 14 puntos y severo 15 a 18 puntos.

En la forma leve los pacientes tienen cuatro o menos deposiciones por día con o sin sangre, sin signos de toxicidad sistémica y con ERS normal. Pueden tener dolor cólico leve y tenesmo (*Ford A-Gross B-Mozdiak E*).

En las formas leves o moderadas la primera línea de tratamiento son los compuestos de 5 Amino salicilato (5-ASA), que ejercen una actividad antiinflamatoria en el intestino. Entre ellos tenemos la sulfasalazina, que es una combinación entre un antibiótico sulfamídico, la sulfapiridina unido por un puente azo con un salicilato la mesalamina o 5-ASA. La sulfasalazina es pobremente absorbida en el tracto digestivo y en el intestino sufre el ataque de las bacterias intestinales que rompen la unión azo, por actividad de enzimas azoreductasas, y liberan el componente activo 5 amino salicilato (5-ASA) en intestino (*Hanauer S*). El amino salicilato inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos a nivel local. El componente sulfamídico no sería necesario en la actividad sobre la enfermedad inflamatoria, pero es absorbido y es responsable de parte de la intolerancia de la droga. Con dosis altas de sulfasalazina como 4 gramos, los efectos adversos aparecen en 30% de los pacientes dificultando la adherencia (*Hanauer S-Ford A*).

Los efectos adversos de la sulfasalazina son cefalea, náuseas, fatiga que a veces mejoran con la reducción de la dosis. Pueden aparecer reacciones de hipersensibilidad como fiebre, rash cutáneo y hasta síndrome de Steven-Johnson. La sulfasalazina puede comprometer la absorción de ácido fólico y desarrollar anemia secundaria.

Las dosis de sulfasalazina son de 500 mg cada 12 horas al inicio, y se aumentan paulatinamente hasta llegar a 2 a 4 gramos diarios. Una opción para evitar los efectos adversos de la sulfasalazina es emplear el componente activo de misma, que es mesalazina en dosis de 800 a 4800 mg en la fase de ataque (*Hanauer S-Ford A*).

Tabla 3.2*Índice de actividad de Truelove y Wittis*

Variables	Leve: 1 punto	Moderada: 2 puntos	Grave: 3 puntos
Nº de deposiciones por día.	< 4	4-5	> 6
Presencia de sangre en heces.	-/-	-/+	+/+
Frecuencia cardíaca.	< 80	80 A 100	>100
Temperatura axilar.	< 37 °C	37-38 °C	> 38 °C
Hemoglobina Hombres (grs/dl). Mujeres (grs/dl).	> 14 > 12	10 y 14 10 y 12	< 10 < 10
Eritrosedimentación	<15	15 y 30	> 30

S0: Enfermedad inactiva: ≤ 6 puntos**S1: Brote leve: 7 a 10 puntos****S2: Brote moderado: 11 a 14 puntos****S3: Brote severo: 15 a 18 puntos**

La tasa de remisiones con estos compuestos suele ser de 40 a 80% de los casos.

En formas focalizadas hasta 20 cm del ano, se puede emplear tratamiento local con supositorios de mesalazina. Una opción es la budesonida oral que tiene efectos locales tópicos con mínima biodisponibilidad sistémica (*Hanauer S-Ford A-Riviere P*).

En brotes graves se emplean los corticoides por vía sistémica, como prednisona 40 a 60 mg/día por vía oral o bien hidrocortisona EV 300 a 600 mg /día. Responden hasta el 80% de los pacientes. La respuesta se obtiene en 5 a 7 días. Una vez obtenida la respuesta se debe reducir la dosis. El esquema usual es de reducción de 5 a 10 mg por semana, hasta llegar a 20 mg/día. Luego continua con una reducción de 2,5 a 5 mg por semana (*Hanauer S-Ford A*).

Se define como la recidiva del brote al disminuir o retirar los corticoides, o la necesidad de tratamiento con corticoides en 2 ocasiones en 6 meses o en 3 ocasiones en 1 año. Si bien los pacientes responden a los corticoides, se exponen a los efectos adversos de los mismos, por ende, se debe pensar en añadir inmunosupresores como azatioprina 2 a 3 mg/kg. Otra opción es la 6 mercaptopurina 1 a 2 mg/kg. Tienen como inconveniente que tardan varias semanas en comenzar a actuar.

En los brotes severos, si los pacientes no responden al tratamiento con corticoides EV a dosis máximas por 5 a 10 días, se deben plantear otras alternativas de tratamiento médico antes de recurrir a la cirugía.

Se puede realizar tratamiento con ciclosporina, 6 mercaptopurina o infliximab. Otros agentes biológicos con actividad anti TNF, han sido aprobados para CU severa no respondedora como adalimumab y golimumab(*Nielssen O-Tripathi K*). Todos son igualmente efectivos y hasta la fecha no hay datos suficientes que determinen cuál de estos tres tratamientos es más efectivo (*Riviere P*). Ciclosporina endovenosa (EV) en dosis de 2 a 4 mg/kg es muy efectiva en

pacientes que no responden a corticoides EV y permite reducir el riesgo de colectomía por falta de respuesta un 60% (*Ford A-Tripathi K-Riviere P*). Otras opciones de tratamiento biológico han surgido los últimos años, aunque sus costos son muy elevados. Entre ellas tenemos los inhibidores de integrinas, que reducen la migración leucocitaria en los capilares del intestino. El vedolizumab se ha mostrado efectivo en lograr y mantener la remisión en pacientes con CU activa (*Tripathi K*).

Antes de inmunosuprimir a un paciente con AZA o 6MP debemos pedir: radiografía de tórax, PPD, serología para HIV, VHB y VHC. Es recomendable vacunar contra la gripe, neumococo y VHB.

En algunos casos se debe recurrir a la indicación de cirugía ante fracaso del tratamiento médico o bien como profilaxis o tratamiento del cáncer colorrectal en pacientes que han desarrollado displasia de alto grado.

A lo largo de la enfermedad 10 a 40% de los pacientes pueden requerir intervención quirúrgica (*Gulliford S*). A veces la cirugía se debe indicar de urgencia por perforación, hemorragia masiva, obstrucción, shock séptico, colitis fulminante o megacolon tóxico, que no responde al tratamiento médico.

Enfermedad de Crohn

Es una enfermedad inflamatoria intestinal de origen desconocido que tiene algunas características que la diferencian de la colitis ulcerosa. A diferencia de la colitis ulcerosa suele tener compromiso más profundo y penetrante. Forma úlceras serpiginosas, que se extienden en forma profunda y pueden desarrollar fístulas y penetración en órganos vecinos, que tiene peor pronóstico. Su afección es a saltos dejando muchas veces sectores respetados del tubo digestivo, pero a diferencia de la CU, puede afectar otros sectores del aparato digestivo y no quedar limitada a la mucosa del colon (*Kalla R-Feld L-Dolinger M*).

El grado de actividad se puede evaluar empleando la escala de Truelove con el agregado de algunas variables:

Forma leve: malestar abdominal, albúmina mayor a 35 grs/l, pérdida de peso menor a 5%.

Forma moderada: presencia de dolor abdominal, albúmina entre 30 a 35 grs/l, pérdida de peso de 5-10%.

Forma severa: dolor abdominal que no permite descansar al paciente, albúmina menor a 30grs/l, y pérdida de peso mayor a 10%, presencia de obstrucción, masa abdominal, absceso, fístula o perforación.

La enfermedad de Crohn ileocolónica o colónica leve a moderada se puede tratar con sulfasalazina 2 a 6 gramos día o mesalazina 2 a 4 gramos día. La budesonida por vía oral es una opción eficaz en las formas ileocolónicas (*Kalla R-Feld L-Dolinger M*).

Las formas severas se tratan con corticoides sistémicos. Las formas fistulizantes son de manejo más difícil y requieren empleo de inmunosupresores como azatioprina, 6 mercaptopurina o terapia biológica (*Kalla R-Feld L-Dolinger M*).

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune es una enfermedad inflamatoria crónica del hígado, de carácter progresivo, aunque puede tener un curso fluctuante con episodios de remisión y otros de actividad. No tratada con inmunosupresores progresa a cirrosis e insuficiencia hepática. Existen cuadros de superposición con otras enfermedades hepáticas también inmunes, como ser colangitis esclerosante o bien cirrosis biliar primaria (*Krawitt E-Decok S*).

El tratamiento se inicia con prednisona en dosis iniciales de 20 a 60 mg/día más azatioprina 50 a 100 mg/día, con ello se logra remisión en 60 a 70% de los casos. Luego se procede a una reducción paulatina de la dosis de corticoides. Los corticoides se suelen mantener por 1 o 2 años, la azatioprina por 2 años más. El mantenimiento por alrededor de 48 meses permite reducir la tasa de recaídas de manera significativa (*Krawitt E-Decok S*).

Otras opciones de tratamiento inmunosupresor son el micofenolato y la ciclosporina.

La sobrevida a 10 años es de 90% y puede llegar en pacientes sin cirrosis a 80% a 20 años. Las recaídas son frecuentes y se producen en 20 a 90% de los casos.

Hematología

Púrpura trombocitopénica inmune (PTI)

Es una enfermedad de etiología autoinmune, caracterizada por un bajo conteo plaquetario, menor a 100.000 mm^3 , desencadenada por el desarrollo de anticuerpos dirigidos, sobre todo, contra la glicoproteína II b IIIa, y, en menor medida, a GLIb-IX, GP Ia-IIa, GP IV y V de las plaquetas.

Se describe una forma aguda que se desarrolla mayormente en la infancia y una forma crónica cuya duración es mayor a 6 meses, más común en los adultos. La forma de presentación crónica tiene un curso prolongado con frecuentes recaídas al suspender el tratamiento.

El tratamiento se sugiere cuando los niveles de plaquetas son menores a 30.000 por mm^3 , dado que el sangrado es poco común con niveles mayores. En general el riesgo de sangrado ante una trombocitopenia suele ser menor en pacientes con PTI que en aquellos casos donde la trombocitopenia es secundaria a anemia aplásica o quimioterapia.

La respuesta a corticoides es de 70 a 90% aunque las recaídas son muy comunes durante la etapa de reducción de dosis (*tapering*) y llegan a producirse en 30 a 70% de los pacientes (*Cooper N*).

Otras alternativas han sido menos evaluadas y se han empleado por extrapolación de otras enfermedades autoinmunes. Como alternativas tenemos azatioprina, o micofenolato (*Douglas B-Kobt R*). Otra opción es rituximab, un anticuerpo monoclonal antiCD 20, que obtiene tasas de respuesta de 60%, pero con tendencia a reducirse en el tiempo (*Ghanima T*).

La esplenectomía ofrece una tasa de respuestas de 80%, aunque muchos pacientes recaen luego de algunos años, pero suelen persistir con valores más elevados de plaquetas (*Kojouri K-Vianelli M*).

Han surgido dos nuevas drogas para el tratamiento de la PTI refractaria: romiplostin es un péptido de fusión con actividad estimulante del receptor del factor de crecimiento plaquetario, y eltrombopag que actúa sobre el mismo receptor. Ambos logran remisiones prolongadas que, en la fase abierta de los estudios pivotaes, se sostuvieron hasta 3 años, aunque se desarrolló TEP como complicación en 2% de los casos. La seguridad a largo plazo no se conoce y el costo es muy elevado (*Militelu A-Cooper N*).

Anemia hemolítica

Se describen varias formas, pero la más común es la producida por anticuerpos (Ac) calientes incompletos. Son Ac de tipo IgG, se fijan a la membrana del glóbulo rojo y facilitan su secuestro y destrucción en el bazo, por lo que la hemólisis es extravascular (*Loriamini G*). La prednisona en dosis de 1 mg/kg/día por 3 semanas obtiene respuestas en 80 a 90% de los pacientes. La reacción de Coombs se negativiza en 2-3 semanas del inicio de tratamiento.

En situaciones de hemólisis crítica, se emplean altas dosis de metilprednisolona: 250-1.000 mg/d por hasta 3 a 5 días o gammaglobulina EV.

Cuando se alcanzan valores estables de Hb (10 g/dl o más), se disminuye gradualmente la dosis de corticoides (*Naik R-Brodsky R*).

Dermatología

El pénfigo es una enfermedad autoinmune desencadenada por anticuerpos dirigidos, sobre todo, contra la desmogleina, una cadherina que actúa como cemento intercelular entre los queratinocitos. Por lo tanto, los anticuerpos tienen un rol patogénico mayor. Dado que se afectan las uniones intercelulares, se produce de manera secundaria despegamiento de las células epidérmicas, lo que se denomina acantólisis (*Sitaru M*).

Se forman ampollas flácidas superficiales que se rompen fácilmente en tronco, cara, extremidades y axilas, predominantemente. Se disecan sin dejar cicatriz, aunque sí queda una pigmentación epidérmica. Suelen ocasionar compromiso de las mucosas con desarrollo, entre otras cosas, de úlceras orales (*Sitaru M-Martin LK*).

Responden corticoides orales a dosis inmunosupresoras, prednisona 1 mg/kg de inicio. Los corticoides lograron reducir la mortalidad del pénfigo desde su advenimiento, pero incrementaron los efectos adversos vinculados al uso crónico. Por esta razón se asocian azatioprina 4 mg/kg. Otra opción es micofenolato 2 grs/día. Rituximab se ha mostrado promisorio (*Sitaru M-Martin LK-Schmith E*).

Neumonología

En la Crisis asmática los corticoides se emplean en las crisis severas. Son extremadamente efectivos en reducir la inflamación de la vía aérea. Requieren entre 6 a 24 horas para comenzar a actuar, por lo que deben ser administrados rápidamente a todo paciente con crisis de asma moderada a severa. Los corticoides disminuyen la necesidad de hospitalización (reduciendo significativamente el número de recaídas después del alta en la emergencia) y probablemente disminuyen la muerte por asma.

La vía oral o endovenosa parece ser equivalente, por lo que se reserva la vía parenteral para pacientes que no son capaces de tomar o absorber la medicación oral.

Una dosis diaria de 40 mg de prednisona durante un período de 7 días sería efectiva y segura y permite una reducción de las recaídas. No hay diferencias entre dosis altas y dosis más bajas en el tratamiento de la crisis (*Krishnan J-GIN ASTHMA 2023*).

En las exacerbaciones del EPOC los corticoides reducen la estadía hospitalaria y logran una mejoría más rápida. Se puede emplear prednisona a dosis de 40 mg/d o equivalentes. No se demostró beneficio adicional con dosis mayores.

Tanto la vía oral como EV pueden ser utilizadas. El lapso de tratamiento es de, al menos, 5 días, que han demostrado la misma eficacia que prolongarlo 10 a 14 días (*Aaron S - Niewhowehner D*).

Emergencias

En Reacciones anafilácticas. La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica, seria y potencialmente fatal, que aparece en forma súbita e inesperada, causada por la liberación rápida y masiva de potentes mediadores, como la histamina, de los mastocitos tisulares y los basófilos circulantes después del contacto con una sustancia causante de alergia (*Simons E*).

Tabla 3.3

Causas de anafilaxia

Alimentos 1/3	DROGAS	Insectos	Medios de contraste
Moluscos	AAS	Abejas	
Bananas	Penicilina	Avispas	
Pescado	Ciprofloxacina	Hormigas	
Te	Tetraciclinas		Latex
Sésamo	Nitrofurantoina		
Frutas secas	Amfotericina		

Frecuentemente, pero no siempre, existe por un mecanismo mediado por Ig E. La anafilaxia de mecanismo inmunológico, no-mediado por Ig E, también puede ocurrir. La anafilaxia no

alérgica, llamada anafilactoidea o reacciones pseudoalérgicas, a veces pueden ser por AINEs, IECA o medios de contraste.

Las reacciones anafilácticas son una emergencia médica ante la cual hay que proceder, en primer lugar, a cuidar la permeabilidad de la vía aérea si está comprometida por edema de glotis.

Se debe proceder a expansión de volumen con administración de fluidos endovenosos, como solución fisiológica 10 a 20 ml/kg según la presión arterial. Puede ser necesario adoptar posición decúbito y elevar los miembros inferiores.⁷⁵

Se debe administrar en primera instancia adrenalina 1:1000 de dilución, en dosis de 1 mg in 1 ml por vía IM. La dosis se puede repetir en 5 a 15 minutos de ser necesario. Luego se procede a administrar difenhidramina 50 mg EV y meprednisona 1 a 2 mg/kg o hidrocortisona (*Simons E-Fromer L*).

Compresión cordal

En síndromes de compresión cordal. Las metástasis óseas evolucionan en algún momento en la mitad de los pacientes con cáncer. Muchas de ellas asientan en columna vertebral y pueden ocasionar fracturas patológicas capaces de producir aplastamiento vertebral y compresión medular.

Las metástasis vertebrales se localizan en la columna dorsal en 60 a 70% de los casos, seguidas de la columna lumbar 20% y cervical 10%. Se presentan con dolor lumbar en 83-95% antes del diagnóstico y afección radicular en 95%.

Se deben administrar corticoides, pues reducen la inflamación local e inhiben la oxidación y síntesis de prostanoïdes. La dosis no está establecida. En forma usual se recomendaban las dosis altas de 100 mg por vía EV de dexametasona, seguidos de 24 mg cada 6 horas por tres días, aunque no hay estudios randomizados que hayan comparado distintas posologías. El riesgo de emplear dosis tan elevadas es significativo y pueden desarrollar brotes de psicosis, hiperglucemia e infecciones. Parecería que dosis menores, como ser una carga de 10 mg seguidos de 4 a 6 mg cada 6 horas de dexametasona podrían ser igualmente efectivas.

El objetivo es preservar la función neurológica hasta tanto se brinde una solución definitiva a la compresión cordal a través de estabilización vertebral o radioterapia dependiendo del tipo de tumor y el pronóstico.

Hay otras causas de compresión cordal como ser absceso epidural, hematoma epidural o compresión traumática en las cuales los corticoides no han mostrado claros beneficios y no se recomiendan, aunque el caso más controversial ha sido el de origen traumático (*Abraham J-Ropper E*).

Metástasis cerebrales

Aparecen en 20 a 40% de los pacientes con cáncer. El origen suele ser de cáncer pulmón en 16 a 20%, cáncer de mama 5%, melanoma 7%, riñón 7-10% y colon 1-2%. El pronóstico es

malo con una sobrevida media de 2 a 7 meses. El control del edema vasogénico se obtiene con glucocorticoides, prefiriéndose la dexametasona por carecer de efectos mineralocorticoides. Las dosis recomendadas son de 10 mg EV en bolo y luego 4 mg cada 6 horas u 8 mg cada 12 horas. La dosis de mantenimiento es de 2 mg cada 12 horas. Los pacientes obtienen una rápida mejoría en el edema en 4 a 6 horas y en las imágenes por RNM en 48 a 72 horas (*Barnholtz J.-Vecht J*).

Trasplante de órganos

Trasplante de riñón

Entre los receptores de trasplante de riñón, al igual que cualquier otro órgano, la sobrevida del tejido es el principal objetivo a expensas de la depleción de las defensas. Esto expone a los pacientes a distintas infecciones oportunistas o incremento de riesgo enfermedades neoplásicas a largo plazo. En última instancia, la sobrevida de los pacientes trasplantados está ligada a la sobrevida del injerto, y en estudios de seguimiento los pacientes trasplantados –aun con todas las consecuencias de la inmunosupresión– tienen mayor sobrevida que los dializados(*Halloran P-Nieto T*). Los últimos años se ha obtenido una mejora en la sobrevida del órgano y sobrevida global. La sobrevida del riñón llega a 55 a 60% a los 10 años, lo que es un importante progreso respecto al 35 a 40% que se lograba en décadas anteriores (*Hariharan S*).

El rechazo puede ser debido a la inmunidad humoral o celular. También se puede clasificar de acuerdo con el momento de su aparición en agudo y crónico (*Seijas M*).

El rechazo agudo se ha reducido a menos del 10%, y puede llegar a un 15% dentro del año, gracias a los regímenes de inducción potentes que se emplean actualmente(*Goldberg R-Nieto T*).

El rechazo se puede desarrollar en 5 a 10% de los pacientes. Puede ser de origen celular, que ha mermado los últimos años merced a una mejoría en los regímenes inmunosupresores. El rechazo humoral se mantiene estable. Se atribuye a anticuerpos dirigidos contra el sistema HLA del trasplante. El diagnóstico es histológico y se emplea la clasificación histológica de BANFF (*Seija M-Loupy A*).

La terapia en los pacientes con trasplante de riñón y otros órganos sólidos se subdivide en terapia de inducción y de mantenimiento.

La **terapia de inducción** se define como la terapia inmunosupresora intensiva que se administra al momento del trasplante renal para reducir el riesgo de rechazo agudo. En general, las estrategias inmunosupresoras suelen ser de dos tipos diferentes. Una estrategia se basa en altas dosis de agentes inmunosupresores convencionales, mientras que la otra utiliza anticuerpos dirigidos contra antígenos de células T en combinación con dosis más bajas de agentes convencionales.

Entre las terapias con anticuerpos dirigidos, tenemos la globulina antimocito de conejo o bien los anticuerpos dirigidos contra la interleukina 2 como ser basiliximab. Otras opciones empleadas en esta instancia serían daclizumab, rituximab o alemtuzumab(*Hariharan S-Halloran P*).

La **terapia de mantenimiento** puede ser terapia triple con la asociación de corticoides, inhibidores de calcineurina e inmunosupresores(*Nieto T-Seijas M-Matas AJ-Wong W*).

En presencia de rechazo, se debe hacer biopsia. El rechazo puede ser celular, en tal caso se administran corticoides en pulsos, con lo que se obtiene respuesta en 60 a 70% de los casos. Si el rechazo es humoral se puede plantear la remoción de los anticuerpos circulantes con plasmaféresis. Otra opción son Inmunoglobulinas EV (*Seija M*).

Los pacientes trasplantados tienen mayor riesgo de infecciones oportunistas, sobre todo el primer año. También tienen mayor riesgo cardiovascular y de desarrollo de neoplasias secundarias. También tienen aumento de riesgo de diabetes, que se puede desarrollar en 24% de los pacientes dentro de los 3 años del trasplante(*Hariharan S-Halloran P*).

Reemplazo

En este caso los corticoides se emplean para tratamiento de insuficiencia suprarrenal. La insuficiencia suprarrenal puede ser primaria o secundaria. La forma más común dentro de las causas primarias es la adrenalitis autoinmune en alrededor de 80 a 90% de los casos, que puede ser aislada (40%) o asociada a otras endocrinopatías, formando parte de un síndrome poliglandular autoinmune o poliendocrinopatía (60%). La forma más frecuente es la coexistencia de hipotiroidismo autoinmune, lo que se denomina síndrome de Schmidt. Otras causas menos comunes son: tuberculosis, adrenoleucodistrofia, blastomycosis, histoplasmosis, criptococosis, SIDA Infecciones oportunistas CMV, carcinoma metastásico de pulmón, mama o linfoma(*Anjali A*).

Para el tratamiento de la enfermedad de Addison es recomendable la educación del paciente con portación de medallas identificadoras. Además, se indica una dieta rica en sodio. El tratamiento farmacológico de reemplazo se hace con hidrocortisona 15-25 mg/día repartidos en dos tomas en una proporción de 2/3 a la mañana y 1/3 a la tarde emulando la secreción fisiológica de la glándula adrenal. Una posibilidad es distribuir la toma en 10-15 mg y 5-10 mg respectivamente a la mañana y la tarde. Las sucesivas dosis se ajustarán de acuerdo con el control clínico y el peso corporal. Para el manejo de los síntomas de carencia de mineralocorticoides se aconseja fludrocortisona en dosis de 0,05 0,2 mg/día (*Wiebke A-Chakera A*).

Seguridad de los corticoides

Los corticoides producen una amplia gama de efectos adversos que limitan su uso. Los efectos adversos tienen relación directa con la dosis. Las dosis bajas, menores a 7,5 mg de prednisona o equivalentes, producirían menos efectos adversos, pero no queda claro si hay un umbral seguro(*Buchanan A-Van derGoes*), de hecho hay estudios que demuestran que en pacientes

que reciben por tiempo prolongado dosis inferiores a 7,5 mg de prednisona por día presentaron mayor riesgo de presentar Diabetes Mellitus, osteoporosis, HTA, enfermedad cardiovascular e infecciones severas.

A nivel cutáneo los corticoides pueden producir acné, adelgazamiento de la piel que facilita fragilidad capilar y equimosis. Pueden aparecer estrías de color rojo vinoso. También hipertrichosis y acantosis nigricans.

A nivel músculo-esquelético los corticoides pueden producir raramente miopatía aguda con debilidad proximal y aumento de CPK, que se resuelve en 6 a 8 semanas. Más común es la miopatía crónica, donde se desarrolla debilidad muscular proximal con debilidad de las cinturas escapular y de cadera, pero los niveles de CPK son normales. La miopatía crónica tiene relación con la dosis. Es de muy rara aparición con dosis menores a 10 mg de prednisona, pero dosis mayores a 60 mg pueden producir miopatía dentro del mes de uso. Es más común con dexametasona que otros corticoides (*Buchanan A*).

Sobre el aparato cardiovascular el empleo de corticoides puede producir hipertensión arterial, retención de sodio, edemas y, a largo plazo, aumenta el riesgo cardiovascular (*Buchanan A-Huscher D-Wei L*).

En el sistema nervioso los corticoides pueden producir alteraciones de la conducta, con hiperactividad, insomnio, agitación, labilidad emocional y ansiedad exagerada. Pueden desarrollar alucinaciones y psicosis. En pacientes con empleo crónico el retiro brusco de corticoides puede producir depresión, apatía, insomnio, fatiga, anorexia y pérdida de la memoria (*Chen S-Buchanan A*).

A nivel óseo se desarrolla la osteoporosis esteroide en 30 a 50% de los pacientes que ingieren corticoides con fines terapéuticos, similar en su comportamiento al síndrome de Cushing. Se observa con mayor frecuencia en pacientes de más de 50 años y, más aún, en las mujeres posmenopáusicas. Las enfermedades más vinculadas a riesgo de osteoporosis son AR, polimialgia reumática, EPOC y enfermedad inflamatoria intestinal. Los mecanismos de acción de la osteoporosis esteroidea son pobremente comprendidos, pero entran en juego varios factores, como ser una menor absorción del calcio intestinal y una mayor excreción renal de calcio, que se hace evidente a la semana del inicio de la terapia. Este efecto es debido a una acción directa de los corticoides sobre el transporte tubular del calcio. Como consecuencia se produce un balance cálcico negativo que ocasiona un hiperparatiroidismo secundario. Esto genera un aumento de la actividad osteoclástica y mayor reabsorción ósea. A su vez, la actividad de los osteoblastos está disminuida en los pacientes que reciben esteroides (*Weintesis R- Wolf A*).

La osteoporosis esteroidea tiene una relación directa con la dosis, si bien es difícil definir un umbral por debajo de la cual no se produzca compromiso óseo. En pacientes con artritis reumatoide –dosis promedio de 5 mg diarios– ocasionan una pérdida de masa ósea de 2% por año en la columna lumbar, que puede aminorarse con aporte de vitamina D y calcio. Es difícil hablar de una dosis libre de efectos adversos sobre el hueso. Parece que dosis de 5 a 9 mg/día aumentan el riesgo de fracturas, pero dosis de 1 a 4 mg tienen efectos mucho menores,

aunque dosis tan bajas como 2,5 mg, aumentan el riesgo respecto a los que no los emplean.^{97,98}

Los corticoides afectan preferiblemente el hueso trabecular con desarrollo de fracturas de columna vertebral, costillas y pelvis, dado su contenido óseo mayormente representado por hueso trabecular(*Da Silva J*).⁹⁷

Los pacientes tienen la mayor pérdida ósea al inicio del tratamiento, sobre todo, en los primeros 6 a 12 meses, para luego arribar a una meseta en sus efectos.⁹⁷

Es aconsejable realizar densitometría a los pacientes que van a recibir tratamientos prolongados con esteroides a dosis estimadas como mayores a 5 mg diarios por más de 3 meses. Se recomienda indicar tratamiento con bifosfonatos cuando el T score es menor a 1,5 desvíos estándar. Todos los pacientes deberían recibir calcio en dosis de 1.200 mg/diarios, sumado a vitamina D 800 a 2.000 u diarias. Esto suele ser suficiente cuando utilizamos dosis bajas de prednisona (*Sambrock J*). En este grupo de pacientes debe realizarse densitometría ósea anual.

El uso de corticoides predispone al desarrollo de cataratas, aunque es raro con dosis menores a 10 mg/día y duración menor a 1 año. También predisponen al glaucoma. Puede haber retraso del crecimiento en niños, con posterior recomposición en la curva de crecimiento al suspenderlos (fenómeno de catch-up) y necrosis ósea avascular. Producen aumento del riesgo de infecciones, sobre todo reactivación de tuberculosis, infecciones por virus herpes y pneumocystisjiroveci (*Buchanan A*).

Inducen apoptosis de condrocitos y afectan el crecimiento en niños (*Chen S*).

Recientemente se ha visto en un estudio observacional, un incremento de riesgo de sepsis, tromboembolismo y fracturas en pacientes con cursos cortos de corticoides definidos como menores a 30 días.

Aumenta riesgo de diabetes, aunque parece ser que a dosis bajas es mínimo. Aumentan el riesgo de infecciones. Los corticoides afectan la inmunidad innata. Reducen la actividad de los receptores Toll, inhiben reclutamiento de neutrófilos, reducen producción de citoquinas como TNF alfa, e IL1. Comprometen la capacidad de fagocitosis y opsonización. Disminuyen la actividad de los linfocitos T y B (*Chastain B*).

Si los pacientes van a recibir dosis mayores a 15-20 mg/día por mas de 14 a 28 días se recomienda profilaxis de la reactivación de infecciones por pneumocistis jiroveci con TMS 80/400 mg tres veces por semana. Se debe evaluar la presencia de TBC latente. Dosis mayores a 15 mg día por más de 6 semanas puede producir reactivación de tuberculosis (*Foster M*). Se podría indicar vacuna para virus herpes.

Conveniencia

Los corticoides se absorben de manera rápida por vía oral con un pico entre 30 a 45 minutos. La absorción por vía intramuscular también es rápida. Por otras vías es más errática, y depende de la integridad de las superficies.

En la tabla 3.4 se presentan las equivalencias de los diferentes corticoides tomando como referencia la hidrocortisona cuya potencia mineralocorticoide y glucocorticoide es de 1.

Tabla 3.4

Equivalencias

Duración	Potencia relativa		Equivalencia en mg.
	Glucocorticoide	Mineralocorticoide	
CORTA			
Hidrocortisona	1	1	20 mg
Prednisona	4	0,5 -0,8	5 mg
Metilprednisolona	5	0,5	4 mg
INTERMEDIA			
Triamcinolona	5	0	4 mg
PROLONGADA			
Dexametasona	25	0	0,75 mg
Betametasona	25-30	0	0,60 mg
Deflazacort			6 mg

Los corticoides tienen, en general, muy buena absorción oral, incluso se absorben a través de la piel, por ende, hay que tener precaución con las formas de aplicación dérmica. Los corticoides se unen en sangre en más de un 90% a proteínas de transporte, mayormente a una globulina fijadora de corticoides (GBC) y otra parte menor a albúmina. La prednisona tiene una biodisponibilidad de 80% por vía oral. La unión a la proteína de transporte (CGB) y la albúmina es mínima, mucho menor comparada a los corticoides naturales. Se metaboliza en hígado por reducción y conjugación y se elimina por orina. La vida media es de 3,6 horas, pero la duración de acción es de 12 a 36 horas.

La dexametasona tiene buena absorción oral con un pico de acción en 1 o 2 horas.

Inmunosupresores

Ciclofosfamida

Es un agente alquilante que promueve enlaces cruzados en el ADN e inhibe la síntesis y proliferación celular. Todas las células son sensibles durante la fase de proliferación y, sobre todo, los linfocitos. Aunque parece tener mayor actividad sobre los linfocitos B (*Rojas Rivera*).

Se puede emplear en el tratamiento de la nefritis lúpica clase III y IV (*Beck L-Rojas Rivera-Takhare S-Eleni A*).

También se indica en vasculitis severas con síndrome de riñón-pulmón y granulomatosis de Wegener.

En algunos casos de síndrome nefrótico.

Efectos adversos

Produce náuseas y vómitos. También desarrolla mielosupresión, sobre todo leucopenia, y afecta en menor grado las plaquetas. Puede producir cistitis hemorrágicas que puede prevenirse con administración de mesna. La ciclofosfamida puede ocasionar reacciones anafilactoides, confusión, visión borrosa, alopecia, disminución de la secreción de hormona antidiurética con retención hídrica e hiponatremia. Al afectar las células en división rápida puede originar infertilidad que puede o no ser temporal de acuerdo con la edad y la dosis empleada. Se han descrito en ocasiones infiltrados pulmonares. En administración crónica aumenta riesgo de cáncer de vejiga (*Rojas Rivera*). Aumenta riesgo de infecciones por pneumocistis y puede reactivar infecciones latentes como tuberculosis y herpes.

Aumenta riesgo de enfermedades oncohematológicas como linfoma, leucemias y mielodisplasia.

Esta contraindicada en el embarazo

Dosis

Por vía oral 1 a 2 mg/kg.

Vía EV en nefritis lúpica: Se tiende a reducir las dosis en la fase de inducción. Se suele emplear 500 mg cada 15 días durante 3 meses (*Beck L-Houssiau FA-Takhare S-Rojas Rivera*).

Azatioprina

Inhibe la síntesis de purinas. Actúa a través de su metabolito, 6-mercaptopurina, el cual se une al ADN alterando el ciclo celular. Se utiliza como inmunosupresor sólo o en combinación con otros agentes como los corticoides, en procesos en los que sea necesario modificar la respuesta inmunitaria. Los efectos terapéuticos se hacen evidentes luego de varias semanas de

tratamiento, provocando un efecto ahorrador de esteroides. De esta manera permiten reducir la toxicidad asociada a altas dosis y uso prolongado de corticoides.

Las indicaciones terapéuticas de la azatioprina incluyen trasplantes de órganos, tales como riñón, corazón e hígado; así como en la reducción de las necesidades de esteroides en receptores de trasplante renal. Aunque los últimos años nuevos inmunosupresores han relegado su uso.

Está indicada en la enfermedad inflamatoria intestinal de moderada a grave. En las formas graves de enfermedades inmunitarias, tales como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, polimiositis, hepatitis crónica autoinmune, pénfigo vulgar, vasculitis, anemia hemolítica autoinmune, púrpura trombocitopénica idiopática, miastenia gravis, pénfigo y pioderma gangrenoso.

En general la indicación de azatioprina en estos procesos mencionados se realiza cuando no responden a corticoides o la terapéutica convencional, o se presenten efectos adversos graves por corticoides. Otra posibilidad es que sea empleada como ahorradora de corticoides, en pacientes que necesitan tomar medicación inmunosupresora para mantener su enfermedad en remisión (*Eleni A*).

Seguridad

El principal efecto secundario de la azatioprina es la mielosupresión, que aparece en las primeras ocho semanas de tratamiento. Se presenta leucopenia que es lo más frecuente, pero pueden desarrollarse trombocitopenia o anemia. Aumenta el riesgo de infecciones, particularmente varicela y virus del herpes simple. Puede producir hepatotoxicidad y toxicidad gastrointestinal, en particular mucositis. Se han descrito casos de pancreatitis. Aumenta el riesgo de neoplasias, en particular linfomas, cáncer de piel, sarcoma de Kaposi y cáncer de cuello uterino. El riesgo está en relación con la intensidad y duración de la inmunosupresión. Se han notificado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva, una infección oportunista causada por el virus JC, en pacientes que reciben azatioprina en combinación con otros agentes inmunosupresores.

Conveniencia

Se administra por vía oral. Es rápidamente metabolizada en hígado y eritrocitos. El uso concomitante de Alopurinol al bloquear la xantina oxidasa, requiere reducir a un tercio de la dosis de azatioprina. Mielosupresores o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. No debe administrarse en pacientes embarazadas por su riesgo de teratogenicidad. Se encuentra contraindicada en la lactancia.

Dosis

Las dosis iniciales más bajas (1 mg/kg/día) se utilizan en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Se debe tener precaución en la dosificación en caso de insuficiencia renal y hepática, y en los pacientes ancianos. Se recomienda la monitorización del hemograma,

función hepática y renal. Debe advertirse al paciente sobre la aparición de infecciones o trastornos de la coagulación (hematomas, sangrados) que hagan sospechar una depresión de la médula ósea.

En pacientes con riesgo de desarrollar cáncer de piel, se recomienda una exposición limitada a la luz solar y UV, y el uso de altos factores de protección y ropa protectora.

Micofenolato

El micofenolato es un profármaco que se hidroliza rápidamente en el fármaco activo. Es un inhibidor reversible de la inosina monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), una enzima importante en la síntesis de nucleótidos de guanina. Los linfocitos B y T son altamente dependientes de esta vía para la proliferación celular, por lo que el micofenolato inhibe selectivamente la proliferación, la formación de anticuerpos, la adhesión celular, y la migración de linfocitos (*Durcan L-Eleni A*).

Eficacia

El micofenolato está indicado, en combinación con ciclosporina y corticosteroides, para profilaxis del rechazo agudo de trasplante en pacientes sometidos a trasplante alogénico renal, cardíaco o hepático (*Halloran P-Goldberg R-Nieto T*).

En pacientes con lupus se ha mostrado más eficaz que azatioprina (*Durcan L*). Actualmente se está empleando en pacientes con LES y tiende a reemplazar a la azatioprina en muchas de sus indicaciones (*Halloran P-Goldberg R-Nieto T- Takhare S-Rojas Rivera*).

Seguridad

Los principales efectos adversos son gastrointestinales y hematológicos. Incluyen leucopenia, aplasia pura de células rojas, diarrea y vómitos. Aumenta la incidencia de algunas infecciones, especialmente sepsis asociada con citomegalovirus. Se han informado casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva. El uso de micofenolato en el embarazo se asocia con anomalías congénitas y un mayor riesgo de pérdida del embarazo (*Eleni A-Halloran J*).

Conveniencia

Se puede administrar en forma oral o endovenosa. Alcanza un pico en 1 o 2 horas luego de la administración oral. Se une a la albúmina. Es metabolizado en hígado, convertido en ácido micofenólico, unido a ácido glucurónico que se elimina por orina (*Eleni A*).

Inhibidores de la calcineurina

Ciclosporina y tacrolimus

La ciclosporina es un antibiótico inhibidor de la calcineurina. Por ese mecanismo inhibe la interleuquina 2 y otras citoquinas que tienen un papel mayor en la maduración de los linfocitos T. Es un péptido lipofílico derivado del hongo *Beauveria nivea*. La ciclosporina se une a la ciclofilina y el tacrolimus a la proteína FK (*Eleni A-Halloran P*). El complejo formado inhibe la actividad de la calcineurina, que es una enzima con actividad de fosfatasa. Necesaria para la desfosforilación de proteínas. Esto ocasiona translocación del factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT) al núcleo celular, que induce genes productores de citoquinas, sobre todo IL-2, IL-3, IL-4, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α , así como de ciertos protooncogenes como c-myc y c-rel. Esto ocasiona una inhibición de la proliferación y diferenciación de los linfocitos T (*Eleni A-Halloran P-Hariharan S*).

El tacrolimus es un antibiótico macrólido obtenido del *Streptomyces sukubaensis*, de carácter lipófilo, insoluble en agua (*Goodman & Gilman's*).

Ciclosporina. Usos

En CU severa se ha mostrado muy eficaz, en los casos que no responden a esteroides. Las dosis son de 2 mg/kg por vía EV, por una semana, seguido luego de 4 mg/kg por vía oral por 3 meses. Tiene la misma eficacia que infliximab (*Riviere P*).

Se indica para evitar el rechazo agudo en trasplante de órganos sólidos, aunque ha quedado relegada por tener menor eficacia comparada a tacrolimus (*Halloran P*). La ciclosporina fue el primer agente utilizado en trasplantes de órganos sólidos y demostró disminuir la tasa de rechazo agudo y prolongar la supervivencia en caso de trasplante renal, cardíaco y hepático. Para tales indicaciones ciclosporina generalmente se combina con otros agentes, especialmente glucocorticoides y azatioprina o micofenolato.

En la artritis reumatoide la ciclosporina es una opción para el tratamiento de casos graves que no han respondido al tratamiento con metotrexato. Hoy existen otras opciones, por lo que ha caído en desuso. Puede ser combinada con metotrexato, pero los niveles de ambos fármacos deberán ser controlados estrechamente.

En la psoriasis, la ciclosporina está indicada para el tratamiento de los pacientes inmunocompetentes adultos con enfermedad grave e incapacitante, o para quienes otras terapias sistémicas han fracasado. Debido a su mecanismo de acción, hay una base teórica para el uso de ciclosporina en una variedad de otras enfermedades mediadas por células T. La ciclosporina es eficaz en el síndrome de Behçet ocular agudo, uveítis endógena, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino y el síndrome nefrótico, cuando las terapias con otros inmunosupresores no han dado los resultados esperados (*Goodman & Gilman's*).

Seguridad

Un efecto común a los inhibidores de calcineurina es la nefrotoxicidad, que puede ser funcional o estructural. Pueden producir hipopotasemia, hipomagnesemia, hipertensión y elevación reversible de creatinina atribuido a vasoconstricción producida por alteraciones en la endotelina, inhibición de la enzima óxido-nítrico-sintetasa y activación del SARA. El deterioro estructural se produce por esclerosis glomerular, fibrosis peritubular y vasoconstricción arteriolar. Estos efectos tienen que ver con la inhibición de la calcineurina. Se desarrolla hipertensión arterial en 25 a 100% de los casos, atribuido a aumento del SARA, retención de sodio, aumento de la endotelina y las alteraciones de la función renal. Se recomienda tratamiento con IECA o ARA II asociados a bloqueantes del calcio para control de la misma.² Puede aparecer hiperuricemia y ocasionar crisis de gota.

Pueden aparecer síntomas neurológicos como temblor, cefaleas y parestesias que son más comunes con tacrolimus. Ambos aumentan la insulinoresistencia, aunque en mayor medida el tacrolimus, y sumados a los glucocorticoides aumentan significativamente el riesgo de diabetes tipo 2. La ciclosporina produce hipertricosis e hiperplasia gingival (*Halloran P-Eleni A*).

Conveniencia

Puede administrarse por vía oral y endovenosa. La biodisponibilidad oral varía entre el 20 a 50% y varía aún más en pacientes que ingieren el medicamento con comidas con alto contenido graso. La ciclosporina se concentra en las células sanguíneas y tejido adiposo. En el plasma se encuentra unida a proteínas plasmáticas en más del 95%. La ciclosporina se metaboliza en el hígado por el citocromo CYP3A4 y se elimina mayoritariamente por la materia fecal. Se requieren ajustes de la dosis en pacientes con alteraciones de la función hepática, pero no en pacientes con insuficiencia renal. Se aconseja medir sus concentraciones en sangre dada la variabilidad en su farmacocinética y toda vez que se sospeche toxicidad, en insuficiencia renal o ante el rechazo agudo de trasplante.

Interacciones

Los antifúngicos azólicos (ketoconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol y posaconazol), los antagonistas del calcio, la eritromicina y otros macrólidos, los esteroides anabolizantes (derivados androgénicos) inhiben la metabolización y facilitan la acumulación de la ciclosporina y del tacrolimus. Fenitoína, fenobarbital y rifampicina inducen el complejo enzimático CYP3A4 y, por ende, reducen su concentración plasmática. Asociado a inhibidores de la HMG Co A reductasa incrementa riesgo de miopatía por inhibición del metabolismo de las estatinas a través del CYP3A4. La asociación de aminoglucósidos, vancomicina y AINEs aumentan riesgo de nefrotoxicidad. El empleo de diuréticos ahorradores de potasio aumenta riesgo de hiperpotasemia. Inhibidores de la proteasa: nelfinavir, indinavir, amprenavir, ritonavir y los macrólidos: eritromicina, claritromicina, aumentan la actividad de la CYP3A4 a nivel intestinal y hepático aumentando la biodisponibilidad oral y disminuyendo la eliminación del inmunosupresor con incremento de sus niveles en sangre (*Goodman & Gilman's*).

Dosis

Las dosis de ciclosporina varían en fase de ataque durante el período agudo del trasplante y la de mantenimiento. Los últimos años ha decrecido el uso de ciclosporina y se ha incrementado la prescripción de tacrolimus. Las dosis en enfermedades autoinmunes son algo más bajas que en casos de trasplante. En pacientes con AR refractaria se recomienda 3 a 5 mg/kg o en psoriasis 2,5 mg/kg, que se incrementan según respuesta. También en estos casos ha sido reemplazada por otras drogas con mejor tolerancia.

Monitoreo

Concentración plasmática cada 48 horas (rango normal de 300 a 400 ng/ml), si es mayor de 500 ng/ml reducir dosis en un 50%. Pedir todos los días hemograma, creatinina, colesterol, magnesio, hepatograma. Si el colesterol total es menor de 120 mg/dl administrar lípidos, si el magnesio menor de 1,5 mg hacer carga de Mg++, si la creatinina aumenta más de un 30% reducir dosis en un 25%, si las transaminasas aumentan al doble del basal, reducir dosis un 25%.

Control ambulatorio

Primer mes: 1 vez por semana, segundo mes: 1 vez cada 15 días, luego un control mensual.

Tacrolimus

Es un antibiótico del grupo de los macrólidos. Al igual que la ciclosporina, inhibe la activación de linfocitos T al inhibir la vía de la calcineurina.

Tacrolimus está indicado en la profilaxis de rechazo agudo en trasplantes de órganos sólidos y como tratamiento de rescate en aquellos que presentan rechazo y que recibieron ciclosporina. En trasplante de riñón suele ser el más empleado, pues su eficacia comparativa a ciclosporina es mayor.

Se deben lograr niveles de 7 a 12 ng/ml el primer año del trasplante para asegurar la sobrevida del órgano (*Hariharan S*).

En profilaxis de trasplantes alogénicos de medula ósea (*Malard M*)

En profilaxis de trasplantes de otros órganos sólidos como hígado, corazón y pulmón.

Seguridad

Los efectos adversos son compartidos –muchos de ellos– con la ciclosporina, entre ellos nefrotoxicidad, neurotoxicidad (temblor, cefalea, convulsiones), hipertensión, hiperpotasemia, hiperglucemia y diabetes. También se ha descrito un aumento del riesgo de infecciones y de la aparición de segundos tumores. A diferencia de ciclosporina, produce menor hipertensión y problemas cosméticos. Puede inducir proliferación de virus polio que facilita el rechazo de trasplante (*Eleni A-Halloran P-Malard M*).

Conveniencia

La absorción gastrointestinal es incompleta y variable, y las comidas interfieren en dicho proceso. Se metaboliza mayoritariamente por el hígado. Se utiliza por vía oral o parenteral. Debido a la gran variabilidad individual, se aconseja utilizar dosis ajustadas según el requerimiento clínico de cada paciente. Debido al riesgo de nefrotoxicidad debe monitorearse la función renal, en particular cuando se asocia a otras drogas nefrotóxicas. Si el paciente se encontraba recibiendo ciclosporina, antes de iniciar el tacrolimus, debe dejarse un intervalo libre de 24 horas entre la administración de dichas drogas por probables interacciones (se metabolizan ambas por CYP3A).

Metrotexato

El metotrexato (MTX) es un inhibidor de la enzima dihidrofolato reductasa, que impide que el ácido fólico sea reducido en tetrahidrofolato. La ausencia de estos cofactores (folatos y poliglutamatos) impide la síntesis de timidilato y nucleótidos de purina que interrumpe la formación de ADN, ARN y proteínas. El MTX tiene actividad inmunosupresora al inhibir la replicación y funcionamiento de linfocitos B y T. Los tejidos más sensibles son aquellos que tienen altas tasas de proliferación, como las células tumorales y la piel en el caso de psoriasis.

En Artritis reumatoide, la respuesta al tratamiento puede esperarse al cabo de aproximadamente 3-6 semanas, siendo una de las más precoces dentro de las drogas antirreumáticas modificadoras de la enfermedad (DMARDs). Se considera droga de primera línea en pacientes con enfermedad moderada o severa. En pacientes con AR el MTX es la droga de acción mediata de elección. No solo ha demostrado reducir la progresión, sino también mortalidad (*Di Matteo A-Smolen J-Sparks J*).

En psoriasis

En artropatías seronegativas

En polimialgia reumática

En oncología se encuentra aprobada como parte de protocolos de tratamiento de neoplasias de mama, cabeza y cuello, pulmón, leucemias agudas y neoplasias trofoblásticas.

Seguridad

Las reacciones adversas son dosis dependientes. Entre los efectos adversos frecuentes tenemos intolerancia digestiva, náuseas, vómitos y diarrea. Se puede desarrollar mucositis, en particular úlceras orales en 3 a 10% de los casos. Puede ocasionar anemia macrocítica, aunque el uso preventivo de folato reduce las posibilidades.

Puede producir elevación de las enzimas hepáticas TGO y TGP. Se ha descrito desarrollo de fibrosis y cirrosis en 1% de los casos luego de 5 años de tratamiento continuo. Son factores de riesgo para la toxicidad hepática el consumo de alcohol, diabetes, obesidad, hepatitis B y C crónica, insuficiencia renal, uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos, dosis

acumulada (más de 1.5 g) y la edad. Si las transaminasas persisten elevadas más de 2 veces el valor normal, debería suspenderse el tratamiento. En pacientes con persistentes alteraciones de enzimas hepáticas y tratamiento a largo plazo, con factores de riesgo, pueden requerirse biopsias hepáticas.

Reacciones pulmonares. Puede desarrollarse neumonitis intersticial y fibrosis pulmonar. De todas formas los últimos estudios ponen en duda la asociación entre esta manifestación y la exposición a metotrexato ya que en pacientes con enfermedades diferentes a la AR (artritis reumatoidea) en tratamiento con MTX los pacientes no desarrollan compromiso pulmonar por lo que estas lesiones estarían relacionadas con la AR y no con el MTX. Se manifiestan como tos seca, disnea y fiebre. Se evidencia hipoxemia e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax.

Hematológicos. Mielosupresión: leucopenia, trombocitopenia, anemia e infecciones oportunistas.

Alteración de la fertilidad, que puede ser permanente. Debe analizarse la posibilidad de preservación de espermatozoides/óvulos. Las mujeres en edad fértil deben utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento y hasta 2 años después del mismo.

Los suplementos de folato reducen la frecuencia de efectos adversos (mucositis, alopecia, intolerancia gastrointestinal, hepatotoxicidad) sin alterar la eficacia del metotrexato.

Conveniencia

El metotrexato puede administrarse por vía oral, intramuscular, subcutánea o endovenosa. Se elimina 80% por riñón, por lo que debe ajustarse la dosis en pacientes con función renal deteriorada.

Contraindicaciones:

- Insuficiencia hepática.
- Alcoholismo.
- Insuficiencia renal severa.
- Alteración hematológica severa.
- Inmunodeficiencia.
- Infecciones graves, agudas o crónicas tales como la tuberculosis y HIV.
- Estomatitis, úlceras de la cavidad bucal y enfermedad ulcerosa gastrointestinal activa.
- Embarazo, lactancia.
- Vacunas con microorganismos vivos.

Dosificación

En enfermedades autoinmunes la respuesta al tratamiento puede esperarse al cabo de aproximadamente 4-8 semanas.

La dosis inicial recomendada es de 7,5 mg de metotrexato una vez a la semana. Dependiendo de la actividad de la enfermedad y la tolerancia del paciente, puede aumentarse

gradualmente a razón de 2,5 mg semanales. La dosis de 20 a 30 mg es más efectiva que la dosis de 7,5 a 15 mg por semana de manera que se tiene que tratar de acuerdo con la tolerancia individual de llegar a la dosis objetivo. El uso parenteral se puede plantear ante intolerancia oral o falta de respuesta.

Monitoreo y medidas de seguridad recomendado

Antes de comenzar o de reinstaurar el tratamiento se recomienda realizar un examen de laboratorio que incluya hemograma con recuento de plaquetas, enzimas hepáticas, bilirrubina, albúmina y creatinina; una radiología de tórax.

Durante el tratamiento (con mayor frecuencia los primeros meses de uso). Se debe tener en cuenta el riesgo de mucositis y explorar la cavidad bucal. Se debe hacer hemograma con plaquetas, hepatograma: transaminasas y albúmina. La hepatotoxicidad muchas veces no se manifiesta de manera sintomática, y sólo se puede encontrar un aumento de transaminasas. Ante elevaciones de las transaminasas al doble del valor normal, se debería suspender el tratamiento. En pacientes con persistentes alteraciones de enzimas hepáticas y tratamiento a largo plazo, con factores de riesgo, pueden requerirse biopsias hepáticas. Si aumenta la creatinina se debe reducir la dosis y hasta suspender el tratamiento.

Terapias biológicas

Las terapias biológicas están dirigidas contra objetivos específicos vinculados a distintas fases del proceso inflamatorio e inmune. Pueden tratarse de anticuerpos monoclonales o de moléculas pequeñas, estas últimas tienen como ventaja la posibilidad de la vía oral.

Agentes dirigidos contra el FNT □

Infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (Ig G) 25% de origen murino y 75% de origen humano (Deighton C). Se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral de tipo alfa, logrando interrumpir la cascada secuencial de activación de las vías inflamatorias mediadas por esta citoquina. La formación de los complejos inmunes infliximab TNF □ reduce los niveles séricos de componentes proinflamatorios como IL-6 y la proteína C reactiva (PCR). Induce la apoptosis de linfocitos.

Sus principales indicaciones son la AR y colitis ulcerosa (CU).

En colitis ulcerosa se emplea infliximab en casos severos que no responden a corticoides. Permite reducir el riesgo de colectomía. En la enfermedad de Crohn el infliximab es efectivo, sobre todo en las formas fistulizantes. En la enfermedad inflamatoria intestinal se administra infliximab por vía endovenosa a dosis de 5 mg por kilogramo de peso corporal a las semanas 0, 2 y 6, en la fase de inducción. A partir de entonces la dosis es cada 8 semanas (Mozdiak E-Rahul K).

En AR refractaria al tratamiento con metotrexato, sería una de las opciones. También podría ser empleado en artritis psoriásica y espondilitis anquilosante, aunque en ambos casos existen múltiples alternativas dentro de las terapias biológicas.

Por su estructura quimérica puede desarrollar anticuerpos humanos anti-quiméricos, que aumentan la posibilidad de reacciones infusionales, y podrían reducir su eficacia a largo plazo. Este problema se reduce si se administra juntamente con metotrexato (*Deighton C-Suresch E*).

Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado (Ig G). Tiene un perfil de eficacia y seguridad, con indicaciones similares al infliximab. Se ha mostrado eficaz en enfermedad inflamatoria intestinal (*Mozdiak E-Rahul K-Ford A-Dolinger M-Torres D*).

Otra indicación posible es la psoriasis severa y artritis psoriásica. Es una de las opciones de tratamiento en AR refractaria.

Adalimumab se administra por vía subcutánea a una dosis de 160 mg en la semana inicial, seguida de 80 mg en la semana 2 y luego 40 mg cada 2 semanas.

Receptores proteicos de fusión para FNT

Etanercept

Se une y neutraliza al factor de necrosis tumoral de tipo alfa (TNF α) impidiendo sus efectos biológicos. Su utilidad clínica ha sido comprobada en artritis reumatoide (AR), artritis reumatoide juvenil, artritis psoriásica y espondiloartropatías seronegativas (*Deighton C-Suresch E-Van del Bosch P-Taurog J*).

En artritis reumatoide, se reserva la terapia biológica para pacientes con fracaso a drogas de acción mediata. Es un punto de controversia lo que se define como refractariedad. Las guías europeas EULAR sugieren el empleo de antiTNF en pacientes con fracaso al metotrexato si son de alto riesgo de progresión por la presencia de daño articular temprano, o altos niveles de PCR o CCP (anticuerpos para péptidos citrulinados). Otras guías como la de la Sociedad Británica de Reumatología propone su uso para pacientes con enfermedad activa tratados con, al menos, 2 drogas de acción mediata que incluya MTX en dosis óptimas 20 a 30 mg por semana por 3 a 6 meses (*Smolen J-Deighton C-Suresch E*).

Para evaluar falta de respuesta se toma en consideración la presencia de síntomas persistentes, con conteo de articulaciones enfermas por sistemas de puntuación como el sistema DAS 28 que toma en cuenta la presencia de signos y síntomas en 28 articulaciones periféricas. Se considera con este sistema de puntuación que una enfermedad está activa si

tiene más de 5,1 puntos, y en remisión si tiene menos de 2,6 puntos. Sin embargo, como hemos mencionado en tratamiento de AR, en algunos estudios se ha demostrado que la eficacia de las combinaciones de DMARD sintéticos es, al menos, similar a la terapia biológica con un costo comparativo muy inferior.

En el estudio TACIT se comparó la terapia biológica con la combinación de DMARDs sintéticos: en este caso la combinación más común fue MTX + leflunomida que se mostró igual de efectiva que la terapia biológica. Lo mismo se observó en otro estudio donde se comparó tratamiento triple consistente en metotrexato (dosis media MTX 19,5 mg), sulfasalazina e hidroxicloroquina vs terapia biológica y no se pudo demostrar una diferencia significativa en el grado de control clínico, medido por escalas validadas, así como tampoco en el score radiológico.

En conclusión, en los pacientes con AR activa sin respuesta a tratamiento con dosis adecuadas de MTX solo o asociado por 3-6 meses, se podría considerar alguna de las alternativas de terapia biológica. Aunque como hemos visto, otra opción valedera sería la combinación de DMARDs sintéticos. La falta de respuesta se define como un score sintomático DASH 28 de al menos 5,1 puntos. Otra indicación posible para la terapia biológica sería ante intolerancia o contraindicación a otros DMARDs sintéticos.

Una vez iniciada la terapia biológica, ante falta de respuesta a los 6 meses, se podría cambiar por otro anti TNF o inhibir otra vía patogénica.

Los agentes biológicos logran mejoría de los síntomas de los pacientes y reducen la progresión radiológica, pero su costo es una limitante para su uso extendido. En países con mayores recursos como Estados Unidos, el costo anual de un antiTNF es alrededor de 10.000 a 25.000 dólares por año. Hay pocos estudios comparativos entre los diferentes agentes biológicos empleados en AR como para sugerir superioridad de alguno de ellos (*Smolen J-Deighton C-Suresch E*).

Seguridad de los agentes antiTNF

Se han descrito reacciones agudas en 10% de los pacientes que reciben infliximab como fiebre, escalofríos o más raramente rash cutáneo, urticaria, prurito, y reacciones pulmonares como opresión precordial y disnea. Aumentan el riesgo de infecciones, en particular respiratorias, incluyendo tuberculosis.

Pueden producir exacerbaciones de enfermedades desmielinizantes como neuritis óptica.

Los distintos biológicos son proteínas de gran tamaño con un peso molecular que supera los 100.000 dalton, por lo que es frecuente que sean inmunogénicos. Es decir, que se desarrollen anticuerpos que pueden ser neutralizantes o bien generar reacciones inmunes de todo tipo(*StrandV*). En ese sentido parece ser que los más inmunogénicos son el infliximab, y su biosimilar y los menos inmunogénicos son el ustekinumab, secukinumab y etanercept.

Ocasionalmente aumentan la susceptibilidad a infecciones severas micóticas como histoplasmosis y coccidioidomicosis, y producen reactivación de infecciones por CMV.

Pueden producir reactivación de la tuberculosis. Esto en países como el nuestro donde la prevalencia de TBC es mucho mayor a Estados Unidos es un hecho de relevancia. Se

recomienda por tal razón, antes de iniciar un tratamiento biológico antiTNF, testear la posibilidad de una TBC latente a través de una intradermoreacción de Mantoux y considerar la posibilidad de indicar quimioprofilaxis con isoniazida, si es positiva.

También se describe aumento de riesgo de sepsis, infecciones de piel y partes blandas e infecciones urinarias. Se puede reactivar hepatitis B y hay menos datos sobre hepatitis C. Se ha descrito un aumento en la aparición de linfomas y tumores sólidos. La seguridad a largo plazo con la terapia biológica no se conoce, aunque uno de los más evaluados del grupo es el etanercept, y en pacientes con AR se prefiere, ante la necesidad de indicar una terapia biológica, utilizar una droga con actividad antiTNF.

Hay dudas sobre riesgo de neoplasias a largo plazo. Entre ellas cáncer de piel no melanoma (*McInness J-Smolen J-Raaschou P*).

Inhibidores de JAK quinasa

Las JAK quinasas son moléculas envueltas en la cascada de señalización JAK/STAT que modula la respuesta inmune.

Constituyen una alternativa por vía oral eficaz en pacientes con AR. Tiene como inconveniente mayor riesgo de infecciones oportunistas y por virus herpes. También aumentan riesgo de ETEV (*Di Matteo A-Lee EBvan Vollenhoven R-Fleischmann R-Taylor PC-Smolen J*). Entre ellos tenemos Tofacitinib, upadacitinib y baricitinib.

Abatacept

El abatacept, un modulador selectivo de la coestimulación, inhibe la activación de las células T (linfocitos T) uniéndose a los ligandos CD80 (B7-1) y CD86, con el consiguiente bloqueo de la interacción con la molécula CD28.

Se utiliza en artritis reumatoide en pacientes con fracaso previo a terapias con DMARDs sintéticos y a terapia biológica antiTNF (*McInness J-Smolen J*).

Agentes dirigidos contra el CD20

Rituximab

Es un anticuerpo monoclonal quimérico (murino/humano) específico para el antígeno CD20, que se expresa en células linfoides de la línea B. La unión del rituximab al CD20 inicia una cascada de eventos intracelulares que culminan con la apoptosis de la célula. Induce

citotoxicidad mediada por anticuerpos; citotoxicidad mediada por complemento y activa la caspasa 3 llevando la célula a la apoptosis. Afecta intensamente la función inmune, al reducir marcadamente el número de linfocitos B y la consecuente disminución de la producción de diversas inmunoglobulinas normales y patológicas. Ha demostrado eficacia en artritis reumatoide activa, severa, refractaria a drogas modificadoras y antiTNF (ensayos en fase III). También se está estudiando en LES y citopenias inmunes como anemias hemolíticas.

Se considera una alternativa muy eficaz en pacientes con pénfigo, pues permite en muchos casos remisiones prolongadas (*Joly P-Chu C-Wert VP*)

Tocilizumab

El tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante dirigido contra el receptor humano de la interleukina 6 (IL-6). Se indica en pacientes con artritis reumatoide que no han respondido a otros agentes modificadores de la enfermedad, y en artritis reumatoide juvenil (*Smolen J*).

Se administra por vía endovenosa.

Efalizumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la cadena CD11 del antígeno 1 asociado a la función linfocitaria (LFA-1). Evita la adhesión, movilidad y activación de linfocitos T. Se indica en psoriasis(*Corbert R.-Armstrong A*)

Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal que bloquea la interleucina 12 y 23 e interfiere con el desarrollo de los linfocitos Th17, que son importantes células efectoras en la inflamación psoriásica.^{109,112,120,128}

Secukinumab

Fue aprobado como el primer bloqueo biológico IL-17A, una citoquina efectora clave producida por TH17 y otras células. La eficacia biológica de la terapia a corto plazo parece mayor que la obtenida por los fármacos sistémicos convencionales. Se desconoce la toxicidad acumulativa o las interacciones entre fármacos a largo plazo.

Conveniencia

Los anticuerpos monoclonales son moléculas grandes, mayores a 100.000 DA y solubles en agua por lo que requieren administración parenteral, habitualmente por vía endovenosa, y algunos subcutánea. No son metabolizados a nivel hepático, por lo que no interactúan con otras drogas. Su vida media es prolongada, días a semanas, por lo que son administradas en ciclos. Por ejemplo, el infliximab se administra cada 8 semanas y el denosumab cada 6 meses. En los últimos años se ha generado la producción de productos biosimilares aprovechando la extinción de las patentes de muchos de los biológicos. Esto permitiría un abaratamiento de los costos. Se discute si la eficacia de los biosimilares es la misma, y parece ser así según estudios comparativos en AR y en psoriasis(Moots R).

Bibliografía

- Aaron S. outpatient oral prednisone after treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease N Engl J Med 3; 348:2618.
- Abraham J. Spinal Cord Compression in patients with advanced metastatic cancer
- Amato M, et al. International Guideline for Idiopathic Inflammatory Myopathy-Associated Cancer Screening: an International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) initiative Nature Reviews Rheumatology <https://doi.org/10.1038/s41584-023-01045-w>
- Anjali Adim Glucocorticoid replacement BMJ 2014;349:g4843.
- Armstrong A, MD, MPH; Charlotte Read, MBBS, BSc Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of PsoriasisA Review JAMA. 2020;323(19):1945-1960.
- Barnholtz J-Sloan, Andrew E. Sloan, Faith G. Davis, Fawn D. Vigneau, Ping Lai, Raymond E. Sawaya Incidence Proportions of Brain Metastases in Patients Diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System J Clin Oncol 2004; 22: 2865.
- Beck L KDOQI US Commentary on the 2021 KDIGO ClinicalPractice Guideline for the Management of GlomerularDiseases AJKD Vol XX | Iss XX | Month 2023 doi: 10.1053/j.ajkd.2023.02.003
- Bosch X. Antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis Lancet 2006; 368: 404
- BoumpasD.Glucorticoids therapy for immune mediated disease Annals Int Med 1993;119: 1198.
- Brodsky R, M.D. Warm Autoimmune Hemolytic Anemia N Engl J Med 2019;381:647-54
- Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M, Kalmijn S, van Venrooij WJ, Voskuyl AE, Dinant HJ, Linssen WH, Wokke JH, Hoogendijk JE Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis. Ann Rheum Dis. 2006;65(11):1456
- Buchanan A. Side effects of corticosteroids therapy J Clin Gastroenterology 2001; 33:289
- Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. N Engl J Med 2018;379:2547-56.
- Buttgereit F, MD; Polymyalgia Rheumatica and Giant Cell Arteritis JAMA Published online August 19, 2020

- Chakera A, MBChB, MRCP, Bijay Vaidya, PhD, FRCP Addison Disease in Adults: Diagnosis and Management *The American Journal of Medicine* (2010) 123, 409-413.
- Chan TM. Treatment of severe lupus nephritis: the new horizon *Nat Rev Nephrol*. 11,46-61 (2015).
- ChuCTaiwanese dermatological association (TDA)0929-6646/Copyright ^a 2022, Formosan Medical Association
- Chun MJ, Korbet SM, Schwartz MM, Lewis EJ Focal segmental glomerulosclerosis in nephrotic adults: presentation, prognosis, and response to therapy of the histologic variants. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2169.
- Colbert R, M.D., Ph.D., and Michael M. Ward, M.D.JAK Inhibitors Taking on Psoriatic Arthritis *N Engl J Med* 377:1582.
- consensus for the management of pemphigus <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2022.12.005>
- Cooper N, M.D., M.B., B.S., and Waleed Ghanima, M.B., Ch.B., Ph.D.Immune Thrombocytopenia *N Engl J Med* 2019;381:945-55.
- Cos M. Farmacología de la Respuesta Inmune. En *Farmacología Humana*. Jesus Flores 5ta edición. Capítulo 24; pagina 457.
- Couser WG Rapidly progressive glomerulonephritis: classification, pathogenetic mechanisms, and therapy. *Am J Kidney Dis*. 1988;11(6):449.
- Crow M. Pathogenesis of systemic lupus erythematosus: risks, mechanisms and therapeutic targets *Ann Rheum Dis* 2023;**82**:999–1014
- Da Silva JA. Safety of glucocorticoids -clinical trials. *Clin Exp Rheumatol*.2011;29:S99-103.
- Dalakas M. Inflammatory Muscle Diseases *N Engl J Med* 2015;372:1734-47.
- Decok S. Autoimmune liver disease for non specialist *BMJ* 2009; 339: 686.
- Deighton C, Kimme Hyrich², Tina Ding¹, Jo Ledingham³, Mark Lunt², Raashid Luqmani BSR and BHPR rheumatoid arthritis guidelines on eligibility criteria for the first biological therapy *Rheumatology* 2010;49:1197–1199
- Di Matteo A. Rheumatoid arthritis Published Online October 27, 2023 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01525-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01525-8)
- DiMatteo A. Rheumatoid arthritis LANCETPublished **Online** October 27, 2023 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01525-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01525-8)
- Disease, New Etiologies. *Int. J. Mol.Sci.* **2023**, 24, 16668. <https://doi.org/10.3390/ijms242316668>
- Dolinger M, Crohn's disease www.thelancet.com Published online March 1, 2024 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02586-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02586-2)
- Dolinger m. Crohn's disease March 1, 2024 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02586-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02586-2)
- Donadío J, and Joseph P. Grande, m.d., ph.d.Iga nephropathy. *N Engl J Med* 2002;347: 738.
- Douglas B. c Ines, m. Immune thrombocytopenic purpura *N. Engl J Med*, 2002; 342: 995.
- Durcan L, Tom O'Dwyer, Michelle PetriManagement strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults *Lancet* 2019; 393: 2332–43

- Eleni A. Frangou¹, George Bertsias², Dimitrios T. Boumpas Cytotoxic-Immunosuppressive Drug Treatment <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-801917-7.00062-0> Copyright © 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.
- EllaMozdiak. Inflammatory Bowel Disease *BMJ* 2015; 351:h4416.
- Emmi G Evidence-Based Guideline for the diagnosis and management of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis *Nature Reviews Rheumatology* | Volume 19 | June 2023 | 378–393
- Espigol G. PolymyalgiaRheumatica.*Lancet*2023; 402: 1459–72
- Fanouriakis A, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update *Ann Rheum Dis* 2023;**0**:1–15. doi:10.1136/ard-2023-224762
- Fava A. Systemic lupus erythematosus: Diagnosis and clinical management <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2018.11.001>
- Feld L Diagnosis and Management of Crohn Disease *JAMA* oi:10.1001/jama.2019.3684
- Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, Specks U, Herzenberg AM, Dillon JJ, Leung N, Cohen IM, Wochos DN, Bergstralh E, Hladunewich M, Cattran DC Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2008;73(1):117.
- Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol*2017; **69**: 506–17.
- Ford A. Ulcerative colitis *BMJ* 2013;346:f432 doi: 10.1136/bmj.f432 (Published 5 February 2013).
- Ford AC. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.*2011; **106**(4):644-59, quiz 660 (ISSN: 1572-0241)
- Fromer L. Prevention of Anaphylaxis *The American Journal of Medicine* (2016) 129, 1244-1250
- Ghanima W, Abderrahim Khelif, Anders Waage, Marc Michel, et al on behalf of the RITP study group*Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet* 2015; 385: 1653–61.
- Gilhus N, M.D Myasthenia Gravis.*N Engl J Med* 2016;375:2570-81.
- GIN ASTHMA-National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD): Global Initiative for Asthma (GINA), National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI); 2023.
- Goldberg R, MD*. Acute and Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplant Recipients *Med Clin N Am* - (2016) <http://dx.doi.org/10.1016/j.mcna.2016.01.002>
- Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 13 ed. Chapter 46 page 842.
- Goodman & Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics* 12 ed. Section IV. Inflammation, Immunomodulation, and Hematopoiesis Chapter 35. Immunosuppressants, Tolerogens, and Immunostimulants.
- Griffiths CEM, Thaci D, Gerdes S, et al. The EGALITY study: a confirmatory, randomized, double-blind study comparing the efficacy, safety and immunogenicity of GP2015, a

- proposed etanercept biosimilar, vs. the originator product in patients with moderate-to-severe chronic plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2017;176:928-938.
- Gros B. Ulcerative Colitis in Adults A Review Beatriz Gros, MD; *JAMA.* 2023;330(10):951-965
- Gross B. Ulcerative Colitis in AdultsA Review *JAMA.* 2023;330(10):951-965
- Gulliford S, Jimmy K Limdi Acute severe ulcerative colitis: timing is everything *Postgrad Med J* 2011;87:215e222. doi:10.1136/pgmj.2010.107029.
- Halloran P, M.D., Ph.D. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation *N Engl J Med* 2004;351:2715-29.
- Hanauer s. Inflammatory Bowel Disease *N Engl J Med* 1996; 334: 841.
- Hariharan S. Long term survival after kidney transplantation *N Engl J Med* 2021; 385:729
- Hernandez Jose, Treatment of Polymyalgia Rheumatica *Arch Intern Med.* 2009;169(20):1839-1850.
- Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, et al The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(1):61.
- Hricik D, m.d., Moonja C Hung –Park glomerulonephritis *N Engl J Med* 1998; 338: 888.
- Hull R. Nephrotic syndrome in adults *BMJ* 2008; 336:1185
- Hunter R. ANCA associated vasculitis. *BMJ* 2020;369:m1070 doi: 10.1136/bmj.m1070 (Published 14 April 2020)
- Huscher D, Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(7):1119.
- Illei GG, Austin HA, 9.-Crane M, et al. Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med.* 2001;135:248-57.
- JAMA* 2008; 299:938
- Jawad Bilal MD , Saad Ullah Malik Psoriasis and Psoriatic Spectrum Disease: A Primer for the Primary Care Physician *The American Journal of Medicine* (2018), doi: 10.1016/j.amjmed.2018.05.013
- Jeannette C. Small Vessel vasculitis *N Engl J Med* 1997; 337: 1512.
- Joly P, Maho-Vaillant M, Prost-Squarcioni C, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. *Lancet* 2017; published online March 22. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30070-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30070-3).
- KiriakidouM.In the Clinic *Annals of Internal Medicine* 1 October 2013. Systemic Lupus Erythematosus 2013 American College of Physicians **ITC4-2** In the Clinic *Annals of Internal Medicine* 1 October 2013.
- Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood.* 2004;104:2623–34.

- Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, Lambotte O, Dreyfus M, Delfraissy JF, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in adult refractory auto-immune cytopenias: a single center preliminary study. *Eur J Haematol*. 2005;75:60–4.
- Krawitt E. Autoimmune Hepatitis *N Engl J Med* 2006; 354: 54.
- Krensky Alan, Jamil R. Azzi, and David A. Hafler Immunosuppressants and Tolerogens EN Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 13 ed. Chapter 35, page 637
- Krishnan J. The An Umbrella Review: Corticosteroid Therapy for Adults with Acute Asthma *American Journal of Medicine* (2009) 122, 977-991.
- Kostopulu M. Management of systemic lupus erythematosus: asystematic literature review informing the 2023update of the EULAR recommendations.*Ann Rheum Dis* 2024;**0**:1–1
- Laugesen K, Jørgensen JOL, Sørensen HT, Petersen I. Systemic glucocorticoid use in Denmark: a population-based prevalence study. *BMJ Open*. 2017;7(5):e015237).
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2014; **370**: 2377–86.
- Lieder L. Deciphering the Clinical Presentations, Pathogenesis, and Treatment of the Idiopathic Inflammatory Myopathies *JAMA*. 2011;305(2):183-190
- Loriamini M. Autoimmune Hemolytic Anemias: Classifications, Pathophysiology, Diagnoses and Management *Int. J.Mol. Sci.* **2024**, 25, 4296.
- Loupy A. Antibody-mediated rejection of solid organ allografts. *N Engl J Med* 2018; 379: 1150
- MalardM.Acute graft-versus-host disease *Nature Reviews Disease Primers* | (2023) 9:27
- Martin LK, Werth VP, Villaneuva EV, Murrell DF A systematic review of randomized controlled trials for pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(5):903.
- Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, Thompson B, Gustafson SK, Stewart DE, Cherikh WS, Wainright JL, Boyle G, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL OPTN/SRTR 2013 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant*. 2015;15 Suppl 2:1.
- McInnes I, Georg SchettPathogenetic insights from the treatment of rheumatoid Arthritis *Lancet* 2017; 389: 2328–37.
- Mishra K, DO, Randy K. Ramcharitar Vasculitis: When to Consider this Diagnosis? *Med Clin N Am* 107 (2023) 845–859
- Mititelu, A.; Onisâi, M.-C.; Ros, ca, A.; Vlădăreanu, A.M. Current Understanding of Immune Thrombocytopenia: A Review ofPathogenesis and Treatment Options. *Int. J. Mol. Sci.* **2024**, 25, 2163.
- Monrad E, Advances in the management of systemic lupus erythematosus. *BMJ* 2023;383:073980doi: 10.1136/bmj-2022-073980
- Moots R, Azevedo V, Coindreau JL, et al. Switching between reference biologics and biosimilars for the treatment of rheumatology, gastroenterology, and dermatology inflammatory conditions: considerations for the clinician. *CurrRheumatol Rep*. 2017;19:37.
- Mozdiak E. Inflammatory Bowel Disease *BMJ* 2015; 351:h4416.

- Naik R, MD, MHS Warm Autoimmune Hemolytic Anemia *Hematol Oncol Clin N Am* - (2015)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.01.001>
- Nielsen O, M.D., D.M.Sc., and Mark Tumor Necrosis Factor Inhibitors for Inflammatory Bowel Disease *N Engl J Med* 2013;369:754-62.
- Nieto T. Renal transplantation in adults *BMJ* 2016;355:i6158 doi: 10.1136/bmj.i6158 (Published 30 November 2016).
- Niewoehner D. Outpatient Management of Severe COPD *N Engl J Med* 2010;362:1407-16.
- O’Kane D, McCourt C, Meggitt S, D’Cruz DP, Orteu CH, Benton E, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with cutaneous lupus erythematosus 2021. *Br J Dermatol.* 2021;185:1112–23.
- Overman RA, Yeh JY, Deal CL. Prevalence of oral glucocorticoid usage in the United States: a general population perspective. *Arthritis Care Res.* 2013;65(2):294-298
- Raaschou P,¹ Julia F Simard,² Charlotte Asker Hagelberg,³ Johan Askling⁴ for the ARTIS Study Group Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor treatment, and risk of squamous cell and basal cell skin cancer: cohort study based on nationwide prospectively recorded data from Sweden Cite this as: *BMJ* 2016;352:i262
<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i262>.
- Rahul Kalla Crohn’s disease *BMJ* 2014;349:g6670 doi: 10.1136/bmj.g6670 (Published 19 November 2014).
- Rhen T. Anti-inflammatory action of glucocorticoids *N Engl J Med* 2005;353:1711-23.
- Ritchlin C, M.D., M.P.H., Robert A. Colbert Psoriatic Arthritis *N Engl J Med* 2017;376:957-70.
- Riviere P. Acute severe ulcerative colitis management: unanswered questions and latest insights *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2024; 9: 251–62
- Rojas J. Review Consensus document of the Spanish Group for the Study of the Glomerular Diseases (GLOSEN) for the diagnosis and treatment of lupus nephritis *NEFROLOGIA.* 2023; **43(1)**:6–47
- Romagnani P. The five types of glomerulonephritis classified by pathogenesis, activity and chronicity (GN-AC) *Nephrol Dial Transplant* , 2023, **38** , ii3–ii10
- Ropper E, M.D., and Allan H. Ropper, M.D. Acute Spinal Cord Compression *N Engl J Med* 2017;376:1358-69.
- Rubin D. Autoimmune neurologic disorders *Am J Med* 2018;131:226-36
- Salvarini C. Polymyalgia Rheumatica and Giant cell Arteritis *Lancet* 2008; 372: 234
- Sambrook J. Mechanism of Corticoid induced Osteoporosis *the J. Of Rheum.* 1996; 23:s:19-26.
- Schimmer B. ACTH, Adrenal Steroids, and Pharmacology of the Adrenal Cortex.
- Schirmer JH, Sanchez Alamo B et al. Systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis (AAV): part 1—treatment of granulomatosis with polyangiitis and microscopic polyangiitis. *BMJ; RMD Open* 2023;9:e003082. doi:10.1136/rmdopen-2023-003082
- Seijas M. Rechazo agudo del trasplante *NEFROL LAT* 2017;14:119

- Simons E. Anaphylaxis: the acute episode and beyond *BMJ* 2013;346:f602 doi: 10.1136/bmj.f602 (Published 12 February 2013)
- Sitaru M. C Immunopathology and molecular diagnosis of autoimmune bullous diseases. *J Cell Mol Med*. 2007 May;11(3):462-81.
- Smith E. Rituximab as first-line treatment of pemphigus *Lancet* 2017;389: 1056.
- Smolen J, Daniel Aletaha, Iain B McInnes. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016; 388: 2023–38.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis* 2023; **82**: 3–18.
- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020; **79**: 685–99.
- Sparks J. Rheumatoid arthritis In *The Clinic Annals of Int. Med* 2019;1 January
- Spiros Papiris Bench to bedside pulmonary renal syndrome up to date *Critical Care* 2007; 11:213.
- Strand V, Balsa A, Al-Saleh J, et al. Immunogenicity of biologics in chronic inflammatory diseases: a systematic review. *BioDrugs*. 2017;31:299-316.
- Suresch E recent advances in rheumatoid arthritis *Postgrad Med J* 2010; 86: 243
- Takhare S. Novel Therapeutics for Management of Lupus Nephritis: *Kidney Med*. 5(8):100688. Published online June 14, 2023.
- Taurog J, M.D., Avneesh Chhabra, M.D., and Robert A. Colbert, M.D., Ph.D. Ankylosing Spondylitis and Axial Spondyloarthritis *N Engl J Med* 2016;374:2563-74.
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2017; **376**: 652–62.
- Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO guidelines on therapeutics in Crohn's disease: medical treatment. *J Crohns Colitis* 2020; **14**: 4–22
- Tripathi K. New developments in ulcerative colitis: latest evidence on management, treatment, and maintenance *Drugs in Context* 2019; 8: 212572
- Van de Bosch P. Clinical management of psoriatic arthritis *Lancet* 2018; 391:2285.
- van der Goes MC, J W G Jacobs, M Boers, T Andrews, M A M Blom-Bakkers, Monitoring adverse events of low-dose glucocorticoid therapy: EULAR recommendations for clinical trials and daily practice *Ann Rheum Dis* (2010). doi:10.1136/ard.2009.124958.
- van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, et al. Efficacy and safety of upadacitinib monotherapy in methotrexate-naïve patients with moderately-to-severely active rheumatoid arthritis (SELECT-EARLY): a multicenter, multi-country, randomized, double-blind, active comparator-controlled trial. *Arthritis Rheumatol* 2020; **72**: 1607–20.
- Vecht CJ, Hovestadt A, Verbiest HB, van Vliet JJ, van Putten WL Dose-effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4, 8, and 16 mg per day. *Neurology*. 1994;44(4):675

- Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica*. 2005;90:72–7.
- Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomized trial data. *BMJ*. 2005; 331(7520):810.
- Wei L, MacDonald TM, Walker BR Taking glucocorticoids by prescription is associated with subsequent cardiovascular disease *Ann Intern Med*. 2004;141(10):764.
- Weinstein R Glucocorticoid induced bone disease *N Engl J Med* 2011; 365: 62.
- Werth VP. Rituximab versus Mycophenolate Mofetil in Patients with Pemphigus Vulgaris *New Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa2028564 Copyright © 2021 Massachusetts Medical Society.
- Wiebke A Adrenal Insufficiency *Lancet* 2003; 361:1881.
- Wolf A. An update on Glucocorticoid induced osteoporosis *Current opinion in Rheumatology* 2007; 19:370
- Wolff, L.; Horisberger, A.; Moi, L.; Karampetsou, M.P.; Comte, D. Polyarteritis Nodosa: Old
- Wong W, Venetz JP, Tolkoff-Rubin N, Pascual M 2005 immunosuppressive strategies in kidney transplantation: which role for the calcineurin inhibitors? *Transplantation*. 2005;80(3):289.
- Worm M, Zidane M, Eisert L, Fischer-Betz R, Foeldvari I, Gunther C, et al. S2k guideline: Diagnosis and management of cutaneous lupus erythematosus—part 1: classification, diagnosis, prevention, activity scores. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19:1236–47.

CAPÍTULO 4

Farmacología del aparato respiratorio. Asma

Eliseo Hernán Ferrari y Laura Clivio

Definición

Es una enfermedad heterogénea, usualmente caracterizada por inflamación crónica de la vía aérea. Se define por una historia previa de sibilancias, disnea, opresión precordial y tos, que varían en intensidad junto con una limitación variable en el flujo aéreo espiratorio (*Global initiative for Asthma 2024*).

De esta manera la definición contempla las características salientes de la enfermedad, como ser los síntomas más importantes y, sobre todo, la variabilidad en el grado de obstrucción en cortos períodos de tiempo (*Wong E-Mosnaim G*).

El asma es un síndrome que incluye diversos fenotipos que comparten manifestaciones clínicas similares, pero de etiologías probablemente diferentes. Clásicamente se define como una enfermedad crónica inflamatoria de las vías respiratorias, donde participan células y mediadores de la inflamación, condicionada en parte por factores genéticos, que cursa con hiperrespuesta bronquial y una bstrucción variable y reversible al flujo aéreo, total o parcialmente reversible con medicación o espontáneamente.

Debe ser incluida en las estrategias sanitarias que abordan enfermedades crónicas para mantener el control de la enfermedad y la prevención de riesgo futuro de crisis asmáticas (GEMA 2024).

Epidemiología

Es una afección con elevada prevalencia global de alrededor de 4,3%, con una variación de 1 a 29%. Tiene gran dispersión geográfica y existen países de prevalencia muy elevada como Australia donde llega a 21% y otros como China de 0,5%. En Estados Unidos la prevalencia es de alrededor de 7,7% (*Mosnaim G*). Su prevalencia parece aumentar los últimos años con

mayor impacto en el mundo occidental. En Europa del este es de 2 a 3% pero llega a 18% en el Reino Unido (*Papi A*).

Actualmente hay 334 millones de asmáticos en el mundo, pero se prevé un aumento de la prevalencia que puede llegar para el año 2025 a 400 millones de personas (*Papi A*).

Fisiopatología

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica. El proceso inflamatorio se inicia con la captación del antígeno, que penetra por la vía aérea y es tomado por la célula dendrítica. Este complejo migra hacia los linfáticos. De allí el antígeno procesado es presentado a los linfocitos que se diferencian en diferentes subtipos y liberan diversas citoquinas que intervienen en la respuesta inflamatoria. Los linfocitos TH₂ se transforman en dominantes en la inflamación crónica del paciente con asma. Liberan IL 4, 5 y 13 que promueven, entre otras cosas, el reclutamiento de los mastocitos en las vías aéreas (*Papi A-Fanta C-Busse W-Nanda A-Rodriguez M*).

Los mastocitos juegan un papel central en la respuesta del paciente asmático. Son activados por la Ig E, aunque también pueden ser activados por neuropéptidos y citoquinas. La desgranulación de los mastocitos libera histamina, leucotrienos y diferentes citoquinas que facilitan una respuesta inmediata con broncoconstricción, y una tardía de tipo inflamatoria (*Fanta C-Busse W*).

Los eosinófilos también juegan un papel mayor en el desarrollo del asma, a tal punto que se considera que la inflamación crónica en el paciente con asma es –en la mayor parte de los casos– de tipo eosinofílica. Aunque existen otras variantes, que evidencian la heterogeneidad de la respuesta inflamatoria en asma. Los eosinófilos migran hacia las vías aéreas atraídos, entre otras cosas, por factores estimulantes e IL 5 y liberan proteínas que ocasionan daño estructural y remodelado bronquial. Existen otras variantes de inflamación asmática donde intervienen mayormente los neutrófilos, o bien formas mixtas (*Buse W-Papi A-Nanda A*).

Hay un aumento de la prevalencia de asma en el mundo occidental, en contraposición a la baja prevalencia en países subdesarrollados. Esto ha llevado a pensar en la hipótesis higiénica en el desarrollo del asma. Esta hipótesis plantea que una menor exposición a alérgenos en la infancia provenientes de infecciones virales o parasitarias llevaría a un desbalance con predominio de linfocitos CD4 th₂ implicados en la respuesta alérgica (*Fanta C-Busse W-Parker W-Strachan D*).

La respuesta inflamatoria en los pacientes con asma produce infiltrado inflamatorio por neutrófilos, linfocitos, eosinófilos y mastocitos en mucosa y submucosa. Puede producirse engrosamiento de la membrana basal con depósito de colágeno. Descamación epitelial y denudación de la vía aérea y pueden formarse tapones moco que obstruyen total o parcialmente las vías aéreas.

Factores de riesgo en el desarrollo de asma

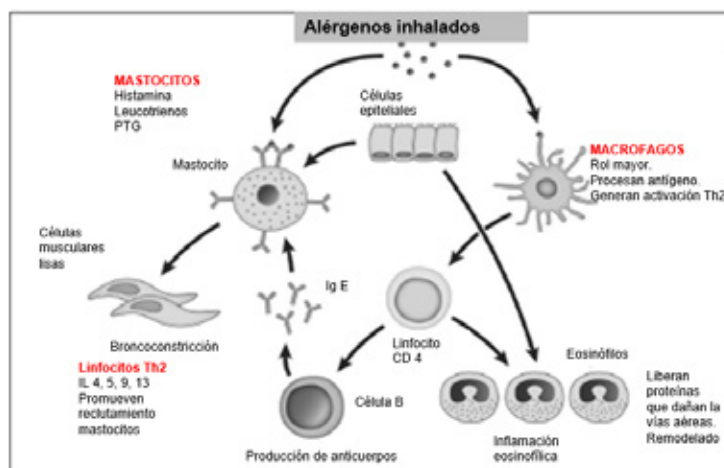
Predisposición genética al desarrollo de asma o atopía, caracterizada por la producción de cantidades anormales de IgE en respuesta a alérgenos ambientales. Desde hace varios años que se conoce la importancia de los factores hereditarios tanto en la alergia como en el asma. De hecho, si sólo el padre es alérgico, existe aproximadamente un 30% de probabilidades de que el niño lo sea. Si sólo la madre lo es, la posibilidad aumenta a un 40%. Finalmente, si ambos padres son alérgicos, la posibilidad que el niño también lo sea llega a un 70% (*GINA Asthma 2023*).

La hiperreactividad de la vía aérea se define como la tendencia de las vías aéreas a reaccionar fácilmente con broncoconstricción ante estímulos del medio ambiente. Es una condición asociada a los niveles de IgE y a atopía (*Papi A-Rodriguez M*).

Respecto al sexo, es más frecuente en varones en la infancia, pero la prevalencia se iguala en adolescentes entre ambos sexos. En los adultos es más frecuente en las mujeres y esto tendría que ver con el diferente calibre de las vías aéreas según el sexo y la edad.

Figura 4.1

Mecanismo de la respuesta inflamatoria en asma



Las diferencias raciales parecen tener mayor relación con factores socioeconómicos y ambientales y no étnicos (*Papi A-Nanda A*).

Los factores ambientales como los alérgenos del interior de la casa, restos de ácaros, alérgenos de animales, hongos, o del exterior como pólenes.

Los agentes ocupacionales como proteínas animales, vegetales, productos químicos orgánicos e inorgánicos, tabaco, polución ambiental interior (cocinas, estufas) y exterior (humo industrial, automotores) (*Tarlo S*).

Las infecciones respiratorias que podrían obrar, sobre todo, como desencadenantes de las exacerbaciones. Se ha encadenado al rinovirus y al virus sincitial respiratorio en niños con susceptibilidad genética vinculada al cromosoma 17/21 (*Minal Çalışkan*).

El asma puede ser desencadenada o empeorar por algunas drogas, como el asma inducida por aspirina. El asma por aspirina se presenta en la 3-4ª década de la vida en individuos que no eran previamente sensibles. Las reacciones son más lentas y tardan en aparecer, 30 minutos a 2 horas después de la ingestión y pueden ser lentas también en resolverse. Además de sibilancias pueden aparecer síntomas oculares y nasales, como congestión, rinorrea y tos, rubor facial, angioedema y síntomas digestivos. El asma por aspirina se asocia a pólipos nasales y sinusitis (*White A-Wong H*).

Reflujo gastroesofágico: puede ser causa de asma y de tos crónica en adultos. Sin embargo, no todos los pacientes responden al tratamiento antirreflujo (*Irwin R-Smith J*).

Desencadenantes del asma

- Infecciones virales.
- Exposición a alérgenos.
- Ejercicio.
- Contaminantes ambientales.
- Cambios de temperatura.
- Estrés emocional.

Síntomas

Los síntomas cardinales del paciente con asma son disnea episódica, sobre todo nocturna. Tos seca, sibilancias recurrentes y episodios de opresión precordial acompañados de disnea también episódicos. La tríada clásica que nos permite sospechar asma está constituida por tos, sibilancias y disnea. La seguridad diagnóstica aumenta con la mayor cantidad de síntomas presentes. Los síntomas empeoran con el ejercicio o al caminar. También son comunes los síntomas nocturnos (*Global initiative for Asthma 2023-Papi A-Mosnaim G-Nanda A-Rodríguez M-Wong H*).

En el examen físico, a veces se hallan sibilancias, aunque en los períodos intercríticos el examen puede ser normal.

Ante la sospecha clínica se debe hacer una espirometría para confirmar el diagnóstico. La espirometría en pacientes con asma tiene varias aplicaciones como ser:

1. Evaluar severidad.
2. Evaluar respuesta al tratamiento.
3. Diferenciar asma de EPOC.

Figura 4.2*Tríada clásica de asma*

Como criterios de sospecha de asma podemos mencionar al menos alguno de los siguientes:

En la espirometría se halla un patrón obstructivo con reducción de la relación VEF-1/CVF por debajo de 70%. A diferencia de los pacientes con EPOC, la obstrucción es reversible (esto denota hiperreactividad bronquial). Se considera que la espirometría es diagnóstica de asma cuando el paciente tiene una mejoría >200 ml/min. En el VEF-1, luego de la administración de un β_2 y $>12\%$ del valor basal. También suele encontrarse reducción del VEF-1, pero varía en su magnitud dependiendo de la severidad del asma (*Mosnaim G-Wong H*).

El volumen espiratorio forzado del primer segundo (VEF 1) es reducido, habitualmente menor a 80% en adultos en las formas más severas.

Existe variabilidad del flujo pico espiratorio (PEF), que suele ser mayor a un 10% en el mismo día para un adulto. En niños se toma un valor mayor a 13%. Una mejoría mayor a 12%, luego de 4 semanas de tratamiento antiinflamatorio, es una prueba en favor del asma (*Global initiative for Asthma 2023-Papi A-Mosnaim G-Nanda A-Rodríguez M-Wong H*).

Los grados de severidad se toman en base a la clínica, es decir presencia de síntomas durante el día, número de exacerbaciones, presencia de síntomas nocturnos, necesidad de medicamentos de rescate y presencia de exacerbaciones severas, que hayan necesitado concurrir a guardias hospitalarias. Se le agregan los parámetros de las pruebas de función pulmonar. Existen diferentes formas de clasificar el asma dependiendo del momento en el que encontremos al paciente en el consultorio.

-Situación 1. Paciente con diagnóstico inicial de asma. Definimos severidad de acuerdo a los parámetros recientemente mencionados en las categorías de intermitente, persistente leve, persistente moderada, persistente severa, asma de difícil control.

-Situación 2. Paciente que concurre a la consulta con un tratamiento instaurado. Definimos, también en función de las variables recién mencionadas, primero grado de control del asma (bien controlado, parcialmente controlado, mal controlado). Luego si el paciente se encuentra bien controlado cruzo este dato con la información de qué escalón de tratamiento está recibiendo para alcanzar el buen control y en función de esto confirmo o redefino severidad del asma. La clasificación se solía hacer hace tomando en cuenta los síntomas al comienzo de su enfermedad. Sin embargo, los pacientes suelen cambiar de categoría con el tiempo. Por esta razón las guías GINA (*Global Initiative for Asthma -GINA-*), proponen relegar esta clasificación

por una más dinámica, basada en el grado de control de la enfermedad y, sobre todo, en el tratamiento escalonado (*Rodríguez M*).

Se plantean diagnósticos diferenciales con trastornos de las cuerdas, o sea disfunción cordal. Donde se desarrolla un movimiento paradójico de la adducción de las cuerdas que resulta en obstrucción. El diagnóstico se puede hacer por espirometría con curvas de flujo volumen, que muestran aplanamiento del asa inspiratoria.

El reflujo es más común en los pacientes con asma y tos crónica. Se puede ver en 20 a 80% de niños y adultos con asma. El reflujo ácido produce micro aspiraciones que ocasiona inflamación neurogénica (*Nanda A-Papi A*)

La presencia de rinitis y sinusitis alérgica son comunes y pueden empeorar el control sintomático. A veces se desarrollan pólipos nasales y se asocia a sensibilidad a la aspirina.

La apnea del sueño se puede asociar a asma y empeorar el control.

Se debe diferenciar el asma de la insuficiencia cardíaca. Otros diagnósticos diferenciales posibles son obstrucción mecánica de la vía aérea, infiltrados pulmonares con eosinofilia, TEP y fibrosis quística en niños (*Nanda A-Papi A- Rodríguez M*).

La obesidad es una condición comórbida asociada con asma, que dificulta su manejo.

Pico-flujo (PF): un aumento del pico-flujo espiratorio mayor o igual a 12% en 10 a 20 minutos después de la aplicación de un broncodilatador también es diagnóstico de asma, al igual que la variabilidad del FP mayor a 10%.

El PF es muy útil en el automonitoreo en el domicilio. Ayuda a detectar signos precoces de deterioro de la función pulmonar.

Ante la duda, existen otras formas de hacer el diagnóstico:

El Test de ejercicio positivo, implica una caída del VEF-1 mayor a 200 ml o bien caída del PF mayor a un 10% en adultos y 13% en niños luego de la actividad física (*GINA ASTHMA 2023*).

Tabla 4.1

Grados de severidad del asma National Heart, Lung, and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Summary report 2007:344.

	Síntomas	Síntomas nocturnos	Función pulmonar
Intermitente	Menos de 2 episodios por semana. Asintomático entre las exacerbaciones. Las exacerbaciones son breves.	Menos de 2 veces por mes.	PEF o VEF-1 > 80%. Variación entre las pruebas menor a 20%.
Leve persistente	Más de 2 por semana, pero menos de uno por día.	Más de 2 por mes.	PEF o VEF-1 > 80%. Variación entre las pruebas 20 a 30%.
Moderada persistente	Síntomas diarios. Exacerbaciones que afectan la actividad más de 2 por semana. Uso diario de beta 2.	Más de 1 por semana.	PEF o VEF-1 entre 60 a 80% Variabilidad mayor a 30%.
Severa persistente	Síntomas continuos Limitación de la actividad física. Exacerbaciones frecuentes.	Frecuentes.	PEF o VEF-1 < 60% Variabilidad mayor a 30%.

Esta clasificación fue adoptada por años, pero tiene algunos inconvenientes. Por lo que se propone clasificar al asma según severidad en leve, moderado y severo (*Nanda A-Rodriguez M-Wong H*) tomando en consideración la respuesta terapéutica en el tratamiento escalonado (Tabla 4.2)

Exámenes complementarios

Radiografía de tórax: Se puede solicitar al momento del diagnóstico a fin de facilitar los diagnósticos diferenciales que mencionamos previamente. También en las exacerbaciones de la enfermedad.

Alérgenos y mediciones de Ig E séricas: La presencia de alergia aumenta la probabilidad del diagnóstico de asma, además de ayudarnos a identificar factores de riesgo que pueden precipitar la sintomatología en un determinado paciente.

Problemas diagnósticos

Asma con tos atípica: algunos pacientes con asma presentan tos crónica, definida como aquella duración mayor a 8 semanas. La tos es, sobre todo, de predominio nocturno, como su principal sintomatología y, muchas veces, su único síntoma. En estos pacientes las pruebas de función pulmonar y las pruebas de hiperreactividad de las vías aéreas son de vital importancia (*Irwin R-Bhavin D-Smith J*).

Broncoconstricción inducida por el ejercicio: la actividad física en los pacientes con asma, frecuentemente, induce a la presencia de síntomas asmáticos. En muchos casos es la única causa. A veces es difícil de diagnosticar. La mejoría luego de la aplicación de un β_2 mayor a 12% hace el diagnóstico. Si quedan dudas, una prueba de provocación con ejercicio que documente una caída del VEF-1 mayor a 10% es de ayuda (*Boulet L*).

Tabla 4.2

Tipos de asma

Asma leve	logra el control con escalón 1 o 2	Uso según necesidad de * SABA + CI * CI + Formoterol
Asma moderada	logra control escalón 3	CI dosis bajas + LABA
Asma severa	Requiere el escalón 4 y 5	CI dosis altas + LABA Corticoide oral Tiotropio Omalizumab

Fenotipos del asma

Las Guías GINA plantean la existencia de diferentes Fenotipos de asma, entre los cuales tenemos:

Asma alérgica: es el caso más común, se inicia en la infancia o adolescencia en muchos casos. Se asocia a enfermedades atópicas como rinitis alérgica presente en 40% de los casos. Más de la mitad de los casos entrarían en esta categoría de asma claramente eosinofílico.

Asma no alérgica.

Asma tardía.

Asma con obesidad.

Asma con obstrucción fija. En este caso los cambios en las vías aéreas, secundarios a largos años de enfermedad sumados a otros factores contribuyentes como tabaquismo activo o pasivo, polución ambiental llevan a remodelado del árbol bronquial y la obstrucción puede ser fija. Es muy difícil diferenciarlo del EPOC. En este caso la inflamación es neutrofílica mientras que en el asma predominan los eosinófilos. En la Tabla 1 se presentan los principales rasgos de cada enfermedad (*GINA ASTHMA 2024-Postma D.*).

Tratamiento

Objetivos

- Control de los síntomas
- Tratamiento de las exacerbaciones.
- Reducir la frecuencia y severidad de las exacerbaciones.
- Reducir utilización de medicación de rescate.
- Reducir mortalidad.

El tratamiento del asma pasa por seis etapas. Entre ellas tenemos que considerar educación, monitoreo, evitación y plan de medicación acorde a la severidad del asma, que es la esencia del tratamiento escalonado (*Mosnaim G-Wong H*).

Tabla 4.3

Diferencia entre asma, EPOC y síndromes de superposición.

	ASMA	EPOC	ACOS
Edad	Adolescencia	>40 años	> 40 años
Síntomas	Varían en el tiempo	Menos variación Puede haber exacerbaciones	Disnea persistente hay variabilidad
Función entre síntomas	normal	Reducida	Reducida
Función	Reversibilidad	No reversible	No completamente reversible pero hay variabilidad
Rx tórax	Normal	Hiperinsuflación	Hiperinsuflación
Exacerbaciones	Frecuentes	Poco frecuentes	Frecuentes
Expectoración	Eosinófilos	Neutrófilos	Eosinófilos y neutrófilos

Educación

En este punto se debe procurar que el paciente y su familia conozcan la naturaleza de su enfermedad y su carácter crónico. Que sepan diferenciar las drogas mejoradoras controladoras de las drogas respondedoras rápidas (rescatadoras) para uso sintomático.

Se les debe instruir para que sepan identificar las crisis. Se les debe enseñar acerca del uso apropiado de los sistemas inhaladores y supervisar su uso correcto.

Monitoreo

Es aconsejable que los pacientes dispongan de equipos de medición del flujo-pico, conozcan cuál es su mejor valor y puedan en momentos de crisis comparar los valores con el basal y definir severidad de las crisis y que periódicamente realicen control de su estado.

Evitar exposición

El polvo ambiente es uno de los principales alérgenos. Hay varias medidas que se pueden recomendar a los pacientes, como cobertura impermeable de telas colchones y almohadas. Lavar semanalmente la ropa de cama a 55° para eliminar los ácaros, evitar uso de alfombras y almohadones, sobre todo, en los dormitorios. Es aconsejable disponer de un mobiliario de dormitorio que no acumule polvo, por ejemplo, bibliotecas, disponer de cortinas de fácil lavado, tener especial cuidado con los juguetes de los niños, por ejemplo, que no tengan peluches y limpieza adecuada de la habitación, evitando de esa manera que se acumule polvo y hongos en las paredes y piso. Hay que tener cuidado con la exposición a pólenes, por lo que es recomendable dormir con las ventanas cerradas. Se debe evitar el humo del tabaco en el medio ambiente y la polución ambiental. Hay que tener especial cuidado con los alimentos que pueden producir alergia, sobre todo en el asma infantil y aconsejar la vacunación contra el virus de influenza anualmente (*Mosnaim G-In The Clinic-GINA Asthma 2023*).

Tratamiento farmacológico

Las drogas se clasifican –de acuerdo con su mecanismo de acción– en controladoras o mejoradoras rápidas (de rescate). Las drogas controladoras se usan diariamente por largo plazo para mantener el asma persistente bajo control. Disminuyen la morbilidad del asma.

Drogas controladoras del asma

- Corticoides inhalados.
- Teofilina.
- Cromonas.
- Inhibidores de leucotrienos.
- Beta 2 de acción prolongada.
- Antagonistas muscarínicos de acción prolongada
- Anti Ig E.

Drogas aliviadoras

Producen control sintomático rápido. No modifican morbimortalidad. Incluyen: B2 de acción corta (SABA) y anticolinérgicos de acción corta (SAMA).

Drogas agonistas beta 2

Son agonistas selectivos de receptores los receptores beta 2 adrenérgicos. Producen aumento del AMPc en el músculo liso y ocasionan de esta manera broncodilatación. Producen adicionalmente hiperpolarización por alteración de la conductancia al K⁺ e inhiben la liberación de mediadores mastocitos (*Nelson H-Barnes P*).

Pueden ser de acción corta o de acción prolongada.

Los de acción corta, comienzan a actuar en 3 a 5 minutos, tienen el pico de acción en 30 a 60 minutos y su efecto dura 4 a 6 horas. El más común del grupo es el salbutamol (*Rodriguez M*).

Los beta 2 de acción corta se emplean para el alivio rápido de los síntomas. Por lo tanto, se indican en el tratamiento de la crisis asmática, donde salbutamol es la droga de inicio por su rápido comienzo de acción.

Pueden ser una alternativa en el asma por ejercicio, administrados 20 a 30 minutos antes de la práctica o bien durante la misma y hasta incluso al final.

Beta 2 de acción prolongada

Los beta 2 de acción prolongada (LABA) se unen al receptor al igual que salbutamol, por lo que comparten su mecanismo de acción. El comienzo de acción es en 15 a 20 minutos para el salmeterol y 5 minutos para el formoterol, y la duración del efecto de 12 horas (*Nelson H-Barnes P-Rodriguez M*).

Efectos

Hace algunos años extensos meta análisis mostraron que el añadido de LABA a pacientes medicados con corticoides inhalados (CI) lograba reducir de manera significativa la tasa de exacerbaciones del asma un 26% (RR 0.74 con un intervalo de confianza de 0.61 a 0.91) (*Sin Don D*).

La combinación de corticoides inhalados, sumada al LABA, tiene un efecto sinérgico que le permite superar al obtenido por el corticoide inhalado (*Masoli M*).

Usos

- a) Asma moderada a severa persistente: si dosis adecuadas de esteroides inhalatorios no logran controlar la sintomatología, asociado a corticoides y nunca solos.
- b) Asma nocturna: aplicando la dosis 30 minutos antes de acostarse.

Seguridad. Efectos adversos

El uso de beta 2 puede ocasionar temblor, con relación directa con la dosis. Producen taquicardia, palpitaciones y pueden precipitar arritmias cardíacas. Salbutamol puede ocasionar una caída transitoria de la PO₂ en la crisis producida por vasodilatación del lecho vascular pulmonar. Otros efectos adversos de los beta 2 son hiperglucemia, hipopotasemia e hipomagnesemia, con la administración crónica se desarrolla tolerancia e incluso taquifilaxia a sus efectos.

Existen algunas dudas sobre un posible aumento de la mortalidad con el uso regular de beta 2. En el caso de los beta 2 de acción corta se reportaron hace algunos años aumento de mortalidad, atribuida probablemente al mal control de la enfermedad (*Ross H-Sptizeer W*).

Con los beta 2 de acción prolongada, surgieron también cuestionamientos a partir del estudio SMART, que detectó un aumento de mortalidad por asma. Se podría registrar una muerte por cada 650 pacientes tratados con salmeterol en monoterapia por año de tratamiento (*Nelson H*). Los pacientes que tuvieron complicaciones en el estudio SMART fueron aquellos que no empleaban corticoides inhalados. Probablemente la mejoría sintomática que ocasionaban los beta 2 inducía a algunos pacientes a reducir la dosis de esteroides inhalados, con el consiguiente riesgo de muerte. Por lo tanto, los LABA no deben ser usados solos, dado que no tienen efecto antiinflamatorio y se duda de su potencial riesgo de aumento de mortalidad (*Martinez F*).

El estudio *AUSTRI* tuvo como objetivo comparar si el agregado de beta 2 de acción prolongada (LABA) a un esquema de esteroides inhalados podría aumentar los efectos adversos en pacientes asmáticos. Se enrolaron 11.679 pacientes que se trataron con una asociación salmeterol-fluticasona vs fluticasona sola, durante un año. La variable primaria

elegida, dado el objetivo del estudio, fue la seguridad. Al cabo de un año no hubo diferencia entre ambas ramas de tratamiento (primer evento serio (HR 1,03 IC de 0,64 a 1,66). Si bien la eficacia fue una variable secundaria, se desarrollaron menos exacerbaciones serias en el grupo tratado con la asociación salmeterol-fluticasona (HR 0,79 IC de 0,60 a 0,89). Este estudio permite concluir que los LABA no aumentan riesgos de complicaciones o mortalidad por asma si son empleados asociados a esteroides inhalados y, sumados a ellos, tienen un efecto sinérgico (*Stempel DA*).

Conveniencia Farmacocinética

Salbutamol administrado por vía inhalatoria comienza a actuar en 3 a 5 minutos, el pico de acción es en 30 a 60 minutos y sus efecto se agotan en 4 a 6 horas. La vía oral tiene una absorción errática y produce más efectos colaterales que la inhalatoria. Por esta razón siempre se prefiere la vía inhalatoria. Accede al parénquima un 10 a 12 % de la dosis administrada. El resto se deposita en grado variable en la boca, faringe y laringe y es responsable de la mayoría de los efectos colaterales.

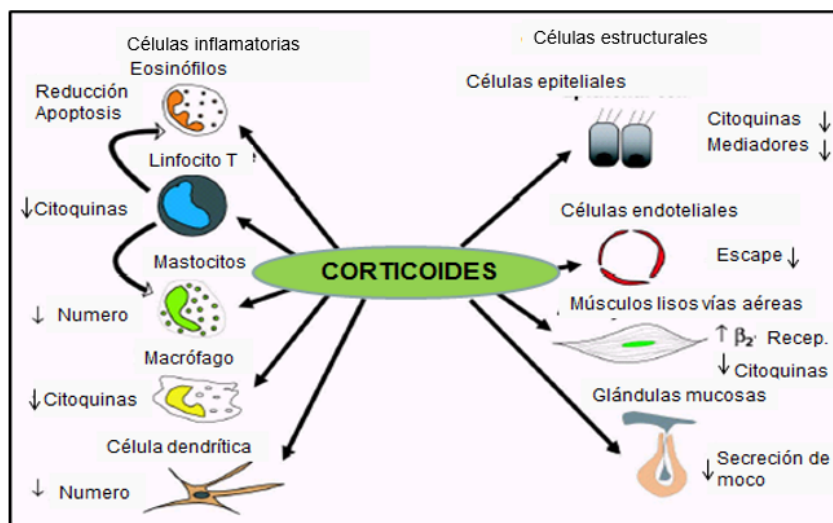
Dosis: 100 por aplicación. En el manejo de la crisis asmática se inicia con 2 a 4 puffs en el domicilio del paciente. Cada aplicación aporta 100 mcg. de salbutamol. Se puede repetir cada 20 minutos hasta llegar a 12 aplicaciones.

En nebulización el beta 2 se puede administrar una dosis de 2,5 mg (10 gotas) a 5 mg (20 gotas) diluido en solución fisiológica. Si no mejora se repite la dosis en 20 minutos. En nebulización. Las dosis por esta vía son 10 a 12 veces mayores.

Corticoides

Mecanismo de acción

Los corticoides inhalados ejercen potentes efectos antiinflamatorios en las vías aéreas. Reducen producción de citoquinas proinflamatorias, reducen la degranulación de los mastocitos, disminuyen la respuesta bronquial a los alérgenos, revierten la tolerancia a los β_2 , bloquean la respuesta tardía a la acción de los alérgenos y disminuyen la permeabilidad vascular a la inflamación, reducen la población de células dendríticas, linfocitos y eosinófilos en las vías aéreas (*Barnes P-Reissi H-Baptist AP*).

Figura 4.4*Mecanismo de acción de los corticoides inhalados*

Los corticoides penetran dentro del citoplasma donde se unen a un receptor específico, forman un complejo que se introduce en el núcleo celular y se une a una secuencia del ADN de la célula que ocasiona inhibición de síntesis de proteínas inflamatorias, actividad denominada transrepresión. Entre estas proteínas tenemos citoquinas (IL 1, IL 2, IL 3, IL 4, IL 5, IL 6, IL 8, IL 9, IL 10, IL 11, IL 12, IL 13 y factor de necrosis tumoral). Ocasiona inhibición de enzimas como óxido nítrico sintetasa, COX y fosfolipasa. Además, ocasionan inhibición de moléculas de adherencia y receptores como ser de la IL 2. Todas estas acciones tienen variados efectos antiinflamatorios (*Barnes P-Reissi H-Grunsvén P*).

En el camino opuesto incrementan síntesis de proteínas antiinflamatorias lo que se denomina transactivación, entre las cuales se destacan lipocortina, receptores β_2 y proteínas inhibidoras de la fosfolipasa (*Barnes P-Reissi H*).

Los corticoides inhalados mejoran el control de los pacientes con asma, tienen efecto antiinflamatorio y reducen la hiperreactividad de las vías aéreas. Los pacientes tratados con corticoides inhalados tienen menos necesidad de concurrir a las salas de emergencia (*Barnes P-Reissi H-Suissa S*).

Eficacia

Los CI reducen los síntomas de asma, obtienen mejoría de la función pulmonar y mejoría de la calidad de vida.

En distintos meta análisis se ha demostrado que los corticoides inhalados reducen la tasa de exacerbaciones del paciente con asma en forma significativa alrededor de un 55% (*Sin Don D, Man J*).

Reducen hospitalizaciones por crisis asmáticas, uso de beta 2 y visitas a salas de emergencia. Han demostrado reducir el riesgo de muerte por asma, aunque en el marco de estudios observacionales (*Suissa S-Raissy H*).

Hoy se considera a los corticoides inhalados como la primera línea de tratamiento en los pacientes con asma persistente. Se deben indicar en forma precoz. En principio, en un segundo escalón de tratamiento, se emplean en dosis bajas cuando hay más de 2 síntomas diurnos por mes y hasta dos síntomas diurnos por semana con un nivel de evidencia IB. Si hay más de dos síntomas diurnos por semana con un nivel de evidencia IA (*GINA Asthma 2023*).

El efecto de los corticoides comienza a manifestarse en una semana, pero puede demorarse 2 o 3 meses. Sus efectos beneficiosos desaparecen con la suspensión del medicamento.

Seguridad. Efectos adversos

La mayor parte de ellos se produce a nivel local. Puede producir candidiasis orofaríngea, que se atribuye a la supresión de la inmunidad a nivel local, capaz de ocasionar proliferación de cepas de *Candida* que se hallan como comensales en la cavidad bucal en condiciones normales. Pueden producir disfonía que sería por una miopatía de los músculos de las cuerdas vocales y edema laríngeo. A veces se produce tos y broncoespasmo producido por los propelentes o vehículos empleados. Se observa adelgazamiento de la piel con fragilidad capilar y equimosis (*Nieto Antonio-Raissy A*).

Los efectos sistémicos son secundarios a que el medicamento alcanza la circulación a través de la deglución de parte de la dosis depositada en fauces. Dosis mayores a 1.000 mcg de budesonida o 500 de beclometasona pueden producir efectos sistémicos y aumento del riesgo de cataratas. En dosis altas pueden producir inhibición de eje hipofisoadrenal (*Baptist A*).

En pacientes ancianos se han reportado osteoporosis y riesgo de fracturas con dosis altas, sin embargo, no queda del todo claro si es consecuencia de los corticoides inhalados o más bien de las comorbilidades de los pacientes. En pacientes con EPOC a menudo coexiste la presencia de osteoporosis en, al menos, 60% de los casos (*Nieto Antonio-Raissy A*).

Existen dudas sobre la posibilidad de desarrollo de cataratas o glaucoma en pacientes con dosis altas. Sería recomendable emplear dosis medias o asociaciones de corticoides con LABA a fin de reducir efectos adversos en la medida de lo posible (*Nieto Antonio-Raissy A*).

En los niños hay dudas respecto al impacto que podrían ocasionar los corticoides inhalados en el crecimiento (*Shapiro G*). En algunos estudios se reportó reducción del mismo relacionado a mayores dosis (*Mc Cowen F*). Parecería que no hay retardo si las dosis de budesonida son menores de 200 mcg diarios. En niños de 4 a 10 años los CI parecería que afectan el crecimiento inicialmente, aunque lograban estatura normal, más tardíamente (*Simons FE*).

El estudio *CAMP*, en un seguimiento de 1.043 niños de 5 a 13 años que se prolongó en una fase abierta hasta los 18 años edad en las niñas y 20 años en los niños, observó una diferencia

de altura en los que recibieron corticoides inhalados de 1,2 cm (diferencia de altura 1,711 vs. 1,723) (*Kelly W*).

En general se recomienda el empleo de cámaras espaciadoras, pues la aerocámara permite reducir la biodisponibilidad sistémica de los corticoides inhalados al depositarse las partículas más voluminosas en las paredes evitando su depósito en las fauces. Como consecuencia se reduce el depósito en la orofaringe, y eso disminuye riesgo de efectos adversos sin afectar su depósito en vías aéreas.

Conveniencia farmacocinética

Aproximadamente un 10 a 25% de la droga se deposita en la vía aérea, aunque esto varía enormemente según el dispositivo empleado y modo de administración. El resto se deposita en las fauces y se deglute. Se absorbe a través del aparato digestivo, sin embargo, la mayor parte del medicamento sufre un fenómeno de primer paso en hígado que reduce su biodisponibilidad sistémica (Figura 4.6).

Los diferentes corticoides inhalados de acuerdo con la magnitud de su degradación hepática tienen un fenómeno de primer paso, que determina que alcancen distintas concentraciones plasmáticas. Precisamente, a mayor concentración plasmática, serían mayores los efectos adversos. La beclometasona tiene una biodisponibilidad de 41%, le sigue budesonida 11 a 13%, y fluticasona menos de 1% (*Barnes P-Baptist A*).

Respecto a la potencia, en este caso la podemos definir a través de la afinidad medida por el receptor de corticoide, capaz de inducir cambios en las líneas celulares investigadas. Si tomamos como ejemplo una potencia de 100 para la dexametasona, la beclometasona tiene mayor potencia, similar a budesonida, aunque fluticasona y ciclesonida tienen la mayor afinidad.

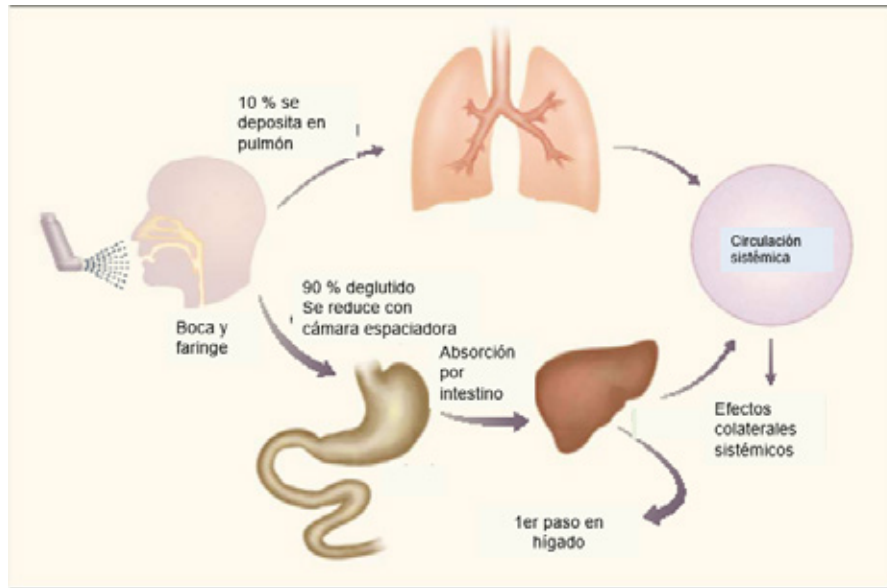
Dosis

Budesonida

- Dosis bajas 200 a 400 mcg/día.
- Dosis medias 400 a 800 mcg/día.
- Dosis altas 800 a 1.600 mcg/día.

Fluticasona

- Dosis bajas 100 a 250 mcg.
- Dosis medias 250 a 500 mcg.
- Dosis altas >500 mcg. Día.

Figura 4.5*Metabolismo de los corticoides inhalados*

Inhibidores de leucotrienos

Mecanismo de acción

Los antagonistas de leucotrienos bloquean los receptores C4, D4 y E4 del receptor de cisteinileucotrienos. Su acción broncodilatadora se inicia en horas de la primera dosis y persiste todo el día. El zileutón no disponible en nuestro medio inhibe la lipoxigenasa y reduce la producción de cisteinil leucotrienos.

Eficacia

La mayor parte de los estudios con los inhibidores de leucotrienos han mostrado eficacia en pacientes que no estaban tratados con corticoides inhalados. En los estudios comparativos contra placebo los inhibidores de leucotrienos logran reducir la tasa de exacerbaciones un 41% (RR de 0,59 con un intervalo de confianza de 0,49 a 0,71). En estudios comparativos con corticoides inhalados los inhibidores de leucotrienos se mostraron menos eficaces, con un riesgo de aumentar las reagudizaciones de 60% (RR 1,6 con in IC de 1,2 a 2,2) (*Ducharme F*).

Cuando se evaluó la eficacia de estas drogas añadidas al corticoide inhalado, su efecto también fue menor, con reducción no significativa de la tasa de exacerbaciones (RR 0,61 IC de

0,36 a 1,05). Cuando se comparó la eficacia del añadido de inhibidores de leucotrienos en pacientes mal controlados vs duplicar las dosis de corticoides inhalados, el efecto no fue significativo, con un RR de 1,08 con un IC de 0,34 a 2,80 (*Ducharme F*).

Añadido a corticoides inhalados no pudieron demostrar un efecto ahorrador de la dosis de esteroides. En otro metaanálisis cuando se compararon los inhibidores de leucotrienos con corticoides inhalados su efectividad fue claramente menor (RR 1,76).

Una reciente revisión de la base de datos Cochrane (*Ducharme F, Hicks G*) concluye que los inhibidores de leucotrienos tienen un efecto discreto y no deberían ser recomendados en primera línea de tratamiento.

Usos

Constituyen una alternativa en pacientes con asma leve, aunque su eficacia es menor a los corticoides inhalados. Constituyen una opción en pacientes con asma por aspirina o cuando hay intolerancia o contraindicación al corticoide inhalado.

Los inhibidores de leucotrienos pueden ser empleados como droga añadida como ahorrador de esteroides inhalados, en asma moderada y severa.

Cuando hay rinitis alérgica asociada, aunque el nivel de evidencia es pobre: la rinitis alérgica es muy frecuente y se halla presente en 40% de los pacientes con asma. Los asmáticos con rinitis tienen empeoramiento de la sintomatología. Los inhibidores de leucotrienos se han empleado en el tratamiento de la rinitis alérgica, aunque su eficacia comparativa con corticoides nasales o con antihistamínicos es similar (*Peters M*).

Ha remplazado a las cromonas por su mayor eficacia y accesibilidad.

Seguridad

Son bien tolerados. Se han reportado casos de vasculitis y enfermedad de Churg-Strauss, aunque probablemente sería que enmascaran una vasculitis previa más que desencadenarla (*Barnes P*).

Dosis Montelukast

- Adultos 10 mg. día en una toma.
- Niños 6 a 14 años 5 mg/día.
- Niños 2 a 6 años 4 mg/día.

Combinación beta 2 corticoides

La asociación de un beta 2 de acción prolongada (LABA) con un corticoide inhalado, mejora la función pulmonar y necesidad de uso de beta 2 de acción corta de rescate. El uso combinado se ha mostrado más efectivo que la duplicación de dosis de corticoides ante falta de respuesta (*In The Clinic-Fabri L-Irwin RS*). La terapia combinada también es más eficaz que el añadido de inhibidores de leucotrienos. Se indican en los pacientes con asma persistente sin mejoría con el corticoide inhalado a dosis medias.

La combinación de formoterol/budesonida tiene la ventaja de brindar la mejoría rápida del formoterol al corticoide inhalado. En una revisión sistemática, la asociación se mostró más eficaz que el empleo de corticoides inhalados y otros LABA (*Cumming WJ*).

Cromoglicato de sodio

Acción

Inhiben la desgranulación de los mastocitos y el tráfico de células inflamatorias con supresión de los efectos de péptidos quimiotácticos. Su comienzo de acción es en unas 4 semanas.

Usos

Asma leve y moderada para prevenir las crisis. No ejerce efectos broncodilatadores por lo que no tiene ningún papel en las crisis instaladas. Su eficacia comparativa respecto a los corticoides inhalados es menor, por lo que ha quedado relegado a una segunda línea.

Efectos adversos

Puede producir tos, sibilancias, broncoespasmo, edema laríngeo, dolor y tumefacción articular, cefaleas, rash cutáneo y náuseas. Sin embargo, estos efectos son infrecuentes y es bastante bien tolerado. Una queja frecuente de los pacientes es sobre el mal sabor del medicamento.

Farmacocinética

Administrado por vía inhalatoria ejerce su efecto a nivel local. Se absorbe menos del 1% de la droga y es eliminada por orina y bilis sin cambios.

Dosis

Vía inhalatoria: 2 a 5 mg cada 6 horas. En prevención de asma por ejercicio se debe administrar 30 minutos antes de la práctica.

Teofilina

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción no es del todo claro. Ejerce un efecto inhibitor de la fosfodiesterasa, enzima responsable de la degradación de AMP cíclico y GMP cíclico, aunque parece que las dosis necesarias para esta acción son muy elevadas. Produce aumento de los niveles de nucleótidos cíclicos en las vías aéreas y ocasiona un efecto relajante de la musculatura lisa de los bronquios.

Usos

Podría ser una alternativa en el asma nocturna, aunque los corticoides inhalados y los β 2 son alternativas más utilizadas. En asma crónica, como droga alternativa ante falta de respuesta a las drogas de primera línea.

En general por la magnitud de sus efectos adversos y su estrecha ventana terapéutica ha caído en desuso.

Seguridad. Efectos adversos

Náuseas, vómitos, cefaleas, irritabilidad e insomnio son comunes con concentraciones dentro del rango terapéutico. A mayores concentraciones, el riesgo de toxicidad es serio y el rango terapéutico es estrecho.

Interacciones

Fenobarbital, carbamazepina, rifampicina y fenitoína aceleran su metabolismo disminuyendo su concentración en plasma.

Conveniencia farmacocinética

Es rápidamente absorbida por vía oral. Alcanza un pico de concentración en aproximadamente 2 horas. Las formas de liberación lenta demoran la absorción del medicamento. Los alimentos interfieren con la absorción de grado variable, sobre todo las comidas ricas en hidratos de carbono. Se une a las proteínas plasmáticas en aproximadamente 60%. Se metaboliza en

hígado por el sistema citocromo 450. La vida media es de 3 a 16 horas en adultos. En los pacientes con cirrosis el metabolismo se ve afectado, al igual que en la insuficiencia cardíaca.

Dosis

Vía oral: la dosis de inicio es 10 mg/kg. Se aumenta paulatinamente hasta llegar a 300 mg cada 12 horas.

Ipratropio

Acción

Su acción broncodilatadora en los asmáticos es menor y más tardía que la producida por los β_2 (*Rodríguez M*). Comienza a actuar en 30 a 60 minutos y su efecto dura 3 a 6 horas. En las crisis logran un efecto aditivo. Disminuyen la probabilidad de internación en crisis asmáticas moderadas.

Efectos adversos

El más frecuente es la sequedad bucal. Ocasionalmente se han visto constipación y retención urinaria.

Farmacocinética

La droga casi no se absorbe por vía inhalatoria, circunscribiendo su efecto sobre las fauces y la vía aérea. El 90% de la dosis es deglutida, pero la mayor parte se elimina por materia fecal.²⁰

Contraindicaciones

Si bien las dosis estándar difícilmente tengan consecuencias, se debe ser cuidadoso en los pacientes con glaucoma y adenoma de próstata.

Tiotropio

Es un anticolinérgico de acción prolongada (LAMA), con probada eficacia en pacientes con EPOC. En un estudio se evaluó el agregado de tiotropio en asma crónica. Se seleccionó un grupo de pacientes con asma no controlado de edad 18 a 75 años. Se reclutaron 912 pacientes separados en dos grupos donde se comparó tiotropio vs placebo. El VEF-1 basal fue 62% del

predicho. La edad media 53 años. A la semana 24 el VEF-1 mejoró 86 ± 34 ml en el estudio 1 ($P = 0.01$) y 154 ± 32 ml en el estudio 2 ($P < 0.001$). Se incrementó el tiempo a la primera exacerbación en 56 días (282 días vs 226 días), con una reducción en el riesgo de exacerbaciones severas de un 21% RR 0.79; $P = 0.03$). No se desarrollaron óbitos y no hubo diferencias en los efectos adversos (*Huib A*).

Esto transforma al tiotropio en una opción de tratamiento en pacientes con asma severa tratado con LABA y corticoides inhalados y pobre respuesta.

Omalizumab

Es un anticuerpo monoclonal anti Ig E (*Strunk R*). Se podría emplear en pacientes con asma severa que no responden a corticoides inhalados en dosis altas, sumado a beta 2 de acción prolongada (*GINA Asthma 2023*). En un estudio, omalizumab, comparado a placebo, redujo tasa de exacerbaciones 25% en pacientes con asma severa tratada con dosis altas de CI (*Hanania A-Brusselle G-Peters M*). Se administra por vía subcutánea cada 4 semanas. Las dosis estimadas son de 0,016 mg/kg por unidad de Ig E.

Se han descripto reacciones anafilácticas en 0,1 a 0,5%. Otros efectos, urticaria en 0,5 a 7%, broncoespasmo y prurito.

Aumenta el riesgo de infecciones por helmintos 1,47 (0,74 a 2,95). Se han descripto alteraciones hematológicas raras como trombocitopenia. También puede desarrollar diarrea y vómitos. Hay dudas sobre un posible incremento de riesgo de cáncer 0,5% (25 casos sobre 5.015 pacientes vs 0,2% 5 casos /2.854) (*Peter M*).

Son predictores de respuesta a omalizumab la presencia de eosinofilia mayor a 260 por mm³ y un nivel de NO exhalado mayor a 19 ppb (*GINA ASTHMA*)

Mepolizumab

Es un anticuerpo monoclonal humano contra la interleuquina 5 (IL-5), la principal citoquina involucrada en la activación de los eosinófilos que, a su vez, causa inflamación de las vías respiratorias. En un estudio en pacientes con asma y elevados valores de eosinófilos, mepolizumab redujo tasa de exacerbaciones sin diferencias en sobrevida (*Brusselle G-Peters M*).

En una revisión de la base de datos Cochrane, de 8 estudios con 1.707 participantes, los resultados fueron dispares. En 7 de los estudios se empleó mepolizumab endovenoso y solo en uno incluía un brazo subcutáneo. Hubo gran heterogeneidad en la severidad y el patrón clínico de asma entre los participantes. Dos estudios midieron los puntajes del cuestionario de calidad de vida del asma (AQLQ), y mostraron una diferencia no significativa entre mepolizumab y placebo (*Powell C*).

Un tercer estudio utilizó el cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) y encontró una diferencia significativa entre el mepolizumab y placebo (DM 6,40, IC 95%: 3,15 a 9,65; participantes = 576), lo que indicó un beneficio a favor del mepolizumab. Un cuarto estudio observó que no había una diferencia significativa, pero no proporcionó datos. Los dos estudios en personas con asma eosinofílica mostraron una reducción en las tasas de exacerbación clínicamente significativas (relación de riesgo 0,52, IC del 95%: 0,43 a 0,64; participantes = 690). No fue posible combinar los resultados para eventos adversos, y consideramos que la calidad de la evidencia es baja. Un solo estudio comparó el mepolizumab subcutáneo con placebo en 385 adultos con asma eosinofílica severa y encontró una mejoría en los puntajes de CVRS y una reducción en exacerbaciones del asma, incluidas las exacerbaciones que requieren ingreso hospitalario. Las conclusiones de los revisores son que faltan evidencias antes de establecer cuál sería el papel del mepolizumab en el asma, pues los estudios fueron básicamente con la forma endovenosa.

En una dosis de 100 mg se asoció con una tasa anual más baja de exacerbaciones moderadas o graves, que el placebo en pacientes con EPOC y un fenotipo eosinofílico. Este hallazgo sugiere que la inflamación eosinofílica de las vías respiratorias contribuye a las exacerbaciones del EPOC en un fenotipo de pacientes especial con elevación de eosinófilos en sangre. No hay diferencias en sobrevida.

Son predictores de respuesta a mepolizumab la presencia de eosinofilia mayor a 300 por mm³ y un nivel de NO exhalado mayor a 19 ppb (*GINA ASTHMA*)-

Mepolizumab puede producir reacciones anafilácticas. Se teme por el aumento de riesgo de infecciones helmínticas. Aumenta riesgo de infecciones por virus herpes (*Peter M*).

Dupilumab

Inhibe la vía de la IL 4 y 13. Reduce exacerbaciones en asma severo no controlado. Mejora control del asma y del valor del VEF1. Los efectos son más pronunciados cuando el conteo de eosinófilos es mayor a 160 mm³ y el FeNO es mayor a 25 ppb (*Brusselle G-Peter M*).

Tratamiento del asma crónica

Escalón 1

Se considera a los pacientes con asma leve con síntomas episódicos que no afectan su calidad de vida. Por muchos años se sugirió que se los podía tratar con β 2 de acción corta (SABA) administrados en forma esporádica, a demanda para tratamiento del episodio de

broncoespasmo (*In The Clinic-Naureckas E-Bel E-Tripple J-Cloutier M*). Más recientemente la actualización de las guías GINA han cambiado las recomendaciones (*GINA Asthma 2023*).

Los fundamentos de la guías son varios. Por un lado, la distinción entre asma intermitente y leve persistente es probablemente arbitraria. Se pueden producir exacerbaciones severas aun en pacientes con asma leve (*Tripple J-Mosnaim G-Cloutier M*). Sin embargo, tales exacerbaciones pueden ser esporádicas, lo que conspira contra la adherencia al uso de un corticoide inhalado administrado diariamente. Es muy frecuente el abandono de tratamiento, situación que se daría ente un 30 a 70% de los pacientes por diferentes razones (*Wong H*).

Se propone para estos pacientes el uso de una asociación de formoterol budesonida según necesidad con un nivel B de evidencia (*GINA Asthma 2023*). El estudio *SYGMA 1* reclutó 3849 pacientes con asma leve, correspondientes a un escalón 1 y 2 de tratamiento. Un grupo recibió terbutalina a demanda vs placebo, otro grupo formoterol/budesonida a demanda vs placebo y un tercer grupo budesonida 200 mcg. 2 veces día vs placebo. La duración del estudio fue de 52 semanas. Se produjeron en el primer grupo 0,20 exacerbaciones severas por año, 0,07 en el grupo 2 y 0,09 en el grupo 3. La reducción en exacerbaciones severas fue de un 64%, estadísticamente significativa (HR 0,36 IC de 0,27 a 0,49), aunque en términos absolutos la diferencia es muy discreta. Es de remarcar que no hay diferencias entre budesonida y la asociación formoterol – budesonida (*O'Byrne PM*).

El estudio *SYGMA 2*, fue de no inferioridad. Se comparó budesonida - formoterol a demanda vs budesonida dos veces al día + SABA a demanda. Se reclutaron 4215 pacientes. En 52 semanas no se pudieron demostrar diferencias entre ambas opciones de tratamiento. Se produjeron en el grupo formoterol -budesonida 0,11 por año exacerbaciones severas por año, vs 0,12 en el grupo budesonida (RR 0,97 IC 0,78 a 1,20). El tiempo hasta la primera exacerbación fue similar entre ambos grupos (HR 0,96; IC 0,78 a 1,17). Otros estudios de diseño abierto muestran resultados similares (*Bateman ED*).

La dosis recomendada es de budesonida formoterol 200/6 mcg a demanda, en sistema de polvo seco o 160/4,5 mcg en aerosol.

Otra alternativa es la asociación de un corticoide inhalado a demanda sumado a un beta 2 de acción corta. El estudio *MANDALA* demostró que la asociación salbutamol budesonida es más eficaz que los SABA a demanda en asma leve (*Pepi A, Chipps B-Mosnaim G*).

Se puede concluir:

- No hay superioridad establecida de la asociación formoterol – budesonida a demanda sobre budesonida sola reglado cada 12 horas. Este dato no es menor en tanto la asociación es más costosa.
- Hay superioridad de la asociación formoterol - budesonida por sobre terbutalina a demanda. Este dato tampoco es menor en tanto no es una comparación válida en nuestro medio en tanto no disponemos de terbutalina.
- El beneficio de la asociación formoterol -budesonida es menor expresado en términos absolutos, pues se traduce en una diferencia de 0,13 exacerbaciones por año. Sin evidencias en mortalidad.

- La comparación abarca a los escalones 1 y 2 de la terapia, por ende, sus hallazgos no necesariamente se aplican a las formas más leves que antes incluíamos en asma intermitente.

Escalón2

La asociación formoterol – budesonida a demanda, es una alternativa de primera línea, que ha mostrado al menos ser no inferior a budesonida sola cada 12 horas. La comparación con terbutalina a demanda mostro mayor eficacia. Una revisión de base de datos sugiere su eficacia. Pero no fue superior a budesonida en dosis fijas en los estudios previamente comentados SYGMA 1 y 2.

Las drogas controladoras a dosis fijas son otra alternativa. Corticoides inhalados en dosis bajas reducen exacerbaciones, hospitalizaciones y mortalidad por asma. Budesonida en dosis de 200 a 400 mcg/día suele ser suficiente, en esta etapa (nivel A de evidencia).

Los inhibidores de leucotrienos también son una alternativa, aunque su eficacia es menor a los corticoides inhalados (nivel A de evidencia). Pueden ser una opción si el paciente ha desarrollado alguna intolerancia al corticoide inhalado, o tiene rinitis alérgica asociada (recomendación B) (*GINA Asthma*).

Otras alternativas como teofilina (nivel B de evidencia) o cromonas (nivel A) han caído en desuso. Un problema en esos casos es la falta de adherencia a los corticoides inhalados que lleva a frecuente abandono de tratamiento. Una de las opciones que se ha ensayado es el uso de formoterol asociado a CI empleado ante las primeras evidencias de deterioro de la función pulmonar percibidas por el paciente. Este esquema se basa en el comienzo de acción más rápido de formoterol comparado a otros LABA.

Escalón 3

En este escalón se pueden combinar dosis bajas de corticoides inhalados asociado a un beta 2 de acción prolongada. Otra opción son las dosis medias de corticoides inhalados (nivel A de evidencia). La asociación formoterol/budesonida, a dosis 200/6mcg en polvo seco o 160/4,5 mcg en aerosol, administrada 2 veces por día se mostró muy eficaz, mayor que otra asociación LABA- CI (*Sobieraj J-Mosnaim G*).

Escalón 4

En estos casos se emplean asociaciones de drogas controladoras. Corticoides inhalados en dosis medias asociados a beta 2 de acción prolongada. Si bien podría emplearse dosis altas de

CI, la respuesta suele ser plana. Otra opción es el añadido de una tercera droga controladora, en este caso un inhibidor de leucotrienos asociada a corticoides inhalados dosis bajas más beta 2 acción prolongada. Formoterol – budesonida se ha mostrado eficaz. El tiotropio puede ser añadido en esta etapa en mayores de 12 años.

Si hay rinitis alérgica asociada, podría ser una opción la inmunoterapia (*GINA ASTHMA 2023-Mosnaim G-Cloutier M*).

Asma de difícil control

El asma de difícil control es aquella que no logra mejoría con las medidas pautadas hasta el escalón 4 (*Currie G-Mosnaim G-Trevor J-Mealey F*).

En primer lugar, debe garantizarse el uso correcto de los dispositivos inhalados.

En segundo lugar, deben descartarse causas de confusión como ser que no tenga reversibilidad y, por ende, se trate de un EPOC. Otras posibilidades son la disfunción de las cuerdas vocales, bronquiectasias, AOS, (apneas obstructivas del sueño), obesidad o reflujo, como factor agravante (*Mealey F*) o las aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).

En una serie de pacientes con asma de difícil control se pudieron identificar comorbilidades como rinitis alérgica, uso de medicamentos como IECA, AAS (involucrada en 20% de los casos de asma), reflujo gastroesofágico, obesidad y apnea del sueño. Uno o más de estos factores se han identificado en 19 a 34% de los casos (*Currie G*).

Pueden ser causados por uso de drogas como aspirina, antiinflamatorios, betabloqueantes. En algunos casos la tos crónica por IECA se puede confundir con asma.

Se debe tener en cuenta la exposición continua a alérgenos como el asma ocupacional. El tabaquismo y la obesidad son factores agravantes que deben ser encauzados.

Se deben considerar luego de ello los niveles de eosinófilos, tanto en sangre como en esputo de ser posible. Un recuento en sangre superior a 150 por mm³, eosinófilos en esputo mayores a 2%, presencia de alergia cutánea, o niveles elevados de óxido nítrico exhalado predicen respuesta a terapias biológicas (*Brusselle G-Mosnaim G*).

Exacerbaciones del asma. Crisis asmática

Se definen como un aumento sostenido de los síntomas de asma (tos, expectoración, opresión torácica, disnea, sibilancias) que representan un cambio en el estado usual del paciente, que requiere una intervención terapéutica (*Molfino N-Papi A-Rodrigo GJ-Manthous C*).

Los factores de riesgo para una crisis severa son:

- Antecedentes de asma casi fatal.
- Visitas a salas de emergencia en el año previo.
- Reciente suspensión de los corticoides inhalados.

- Falta de empleo de corticoides inhalados.
- Uso excesivo de beta 2 de acción corta, definido como más de un dispositivo por mes.
- Antecedentes de enfermedades psiquiátricas.
- Mala adherencia a las recomendaciones.
- Alergia alimenticia.

La crisis asmática constituye un motivo frecuente de consulta en los servicios de emergencias. Los adolescentes y adultos jóvenes son los que más atención médica requieren.

Las mujeres consultan y son hospitalizadas en una relación 2/1 respecto a los hombres. Si bien la mortalidad por crisis asmática se ha reducido sustancialmente en los últimos años, cuando se produce es luego de 12 horas en más del 85% de los casos. La mayor parte de las veces las exacerbaciones son ocasionadas por infecciones virales (*Gina Asthma 2023-Higgins J*).

Fisiopatología de crisis asmática

Obstrucción

La obstrucción de la vía aérea causada por la contracción del músculo liso, edema inflamatorio de la mucosa y secreciones genera un aumento de la resistencia de la vía aérea a predominio espiratorio provocando una disminución de los flujos espiratorios máximos y, como consecuencia de esto, el tiempo espiratorio necesario para un correcto vaciamiento alveolar se prolonga. De esta manera se genera atrapamiento aéreo, fenómeno conocido como hiperinsuflación dinámica.

Se produce aumento de la capacidad pulmonar total, la capacidad residual funcional y el volumen residual. También se produce disminución del volumen espiratorio forzado del primer segundo y la capacidad vital forzada. La hiperinsuflación dinámica altera el trabajo respiratorio por tres mecanismos:

- Aumento de las resistencias elásticas y no elásticas.
- Presión positiva al final de la espiración.
- Desventaja mecánica.

Hipoxia

El principal mecanismo de hipoxemia en el asma se debe a la desigualdad entre la ventilación y la perfusión que corrige con incrementos de la fracción inspirada de oxígeno. Cuando no sucede esto hay que pensar en otro mecanismo sobreagregado de hipoxemia. Por ejemplo: neumotórax, atelectasia, edema agudo de pulmón, embolia, neumonía, etc (*Molfino N-Rodrigo GJ-Manthous C*).

Hemodinamia

La crisis asmática severa puede llegar a ocasionar aumento de la postcarga del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar por aumento de la resistencia vascular pulmonar, causada por vasoconstricción hipóxica y sobredistensión alveolar. Esto puede llevar a disminución de la precarga del ventrículo izquierdo por desplazamiento del tabique interventricular y pulso paradójico.

Las crisis asmáticas pueden ser clasificadas en dos subtipos (*Rodrigo G*).

El tipo 1 de comienzo lento, con deterioro progresivo en más de 6 horas (usualmente días o semanas). Representan el 80 a 90% de los pacientes que ingresan en salas de emergencia. Predomina en mujeres y el desencadenante más frecuente es una infección de las vías aéreas superiores. Tienen lenta respuesta al tratamiento y alta tasa de hospitalizaciones.

El tipo 2 es de comienzo súbito, con crisis de asfixia o asma hiperagudo. El deterioro es rápido en menos de 6 horas y representa el 10 a 20% de los pacientes que ingresan en salas de emergencia. Predomina en hombres. La obstrucción es más severa y pueden desencadenarla alérgenos respiratorios, ejercicio y estrés psicosocial. La respuesta es rápida al tratamiento.

Evaluación

La gravedad de las exacerbaciones debe medirse por parámetros clínicos y objetivos.

Hay que evaluar el tiempo de inicio y la severidad de los síntomas, y hacer una comparación con los episodios y hospitalizaciones previas. Hay que tener presente si hubo requerimientos previos de asistencia respiratoria mecánica (ARM) por la severidad de la crisis.

En el examen físico se valorará la apariencia general, alteración de la conciencia, uso de músculos accesorios, evidenciados por presencia de retracción supraesternal y uso del esternocleidomastoideo. Si hay tórax silente, es un parámetro de mal pronóstico.

Son elementos de alarma la presencia de diaforesis, taquipnea ($FR > 30$) o taquicardia ($FC > 120$).

El flujo pico (PEF) debe ser medido inicialmente para tener uno basal y, luego, a intervalos sucesivos durante el tratamiento, permitiendo determinar la gravedad y la respuesta. Los valores difieren con la altura y edad, pero un $PEF < 120$ ml/min o $< 50\%$ del predicho o un $VEF < 1$ L indican una obstrucción severa.

Los elementos indicadores de una crisis severa son (*Molfino N-Rodrigo GJ-Manthous C*).

- Flujo pico < 150 .
- $FR > 30$.
- $FC > 120$.
- Uso músculos accesorios.
- Disnea severa.
- Uso de esteroides.

En las crisis **leves**, si bien el paciente refiere disnea y se halla agitado, puede caminar y acostarse y habla con oraciones. La frecuencia respiratoria está aumentada, pero a menos de 30 por minuto. No emplea los músculos accesorios, las sibilancias son moderadas y la frecuencia cardíaca es menor a 100 por minuto. El flujo pico es mayor a 80%.

En las crisis **moderadas** el paciente habla entrecortado, con frases cortas, el sensorio es normal, las sibilancias son fuertes y espiratorias, la frecuencia cardíaca es mayor a 100, pero menor a 120 latidos por minuto y la frecuencia respiratoria es menor a 30 por minuto.

Si la crisis es **severa** el paciente habla en monosílabos, tiene tiraje universal, usa la musculatura accesorio, presenta sibilancias fuertes inspiratorias y espiratorias. La frecuencia cardíaca es mayor a 120 latidos por minuto, la frecuencia respiratoria mayor a 30 por minuto y el sensorio está agitado, el paciente confuso u obnubilado. El flujo pico es menor del 50% del teórico (*Papi A*).

Manejo

Los agonistas B2 inhalados de corta duración constituyen los fármacos de elección en el tratamiento de la crisis asmática (*GINA ASTHMA 2023-Papi A*).

Actúan relajando el músculo liso bronquial y reducen el tono muscular de vénulas poscapilares facilitando la reabsorción del edema de la mucosa, estimulan la actividad ciliar y reducen la viscosidad del moco (*Barnes P*).

Presentan un comienzo de acción rápido en 3-5 minutos, pico de acción a los 30 minutos, con 6 horas de duración y escasos efectos secundarios. El salbutamol es el agonista beta 2 más usado.

Por ello los β_2 de acción corta (SABA) son lo primero que se debe ensayar ante la exacerbación. Las dosis recomendadas son 5 mg en la nebulización o bien 4 a 10 puffs cada 20 minutos durante la primera hora de tratamiento. Luego, la dosis podría ser 4 a 10 puffs cada 4 horas. La vía de administración puede ser en aerosol asociado a un dispositivo espaciador o por nebulización ya que tienen la misma eficacia.

Se debe evaluar la respuesta de acuerdo con el flujo pico. Si la mejoría óptima en el flujo pico es mayor al 80% del predeterminado para el paciente, la respuesta es óptima. Se le indica luego una dosis de beta 2 cada 3 a 4 horas y se le aconseja contacte a su médico. Si la respuesta es parcial entre 60 a 80% se le aconseja contactar a su médico y si es menor a 50% el paciente debe permanecer internado.

Las dosis recomendadas son en nebulización: 5 a 10 mg cada 20 minutos durante 1 hora. Si el paciente mejora, se puede espaciar las dosis cada 1 a 3 horas.

Oxígeno

En el paciente en sala de guardia, lo primero es la administración de oxígeno, debido a que la hipoxemia es producida por una alteración de la relación VA/Q. Puede corregirse mediante pequeños incrementos de la FIO₂: 1-3 L/min por máscara o cánula nasal.

Debido a que la hipoxemia es producida por una alteración de la VA/Q, puede corregirse mediante pequeños incrementos de la FIO₂: 1-3 L/min por máscara o cánula nasal. El objetivo es una saturación entre 93 a 95%.

Corticoides

En toda crisis severa son extremadamente efectivos en reducir la inflamación de la vía aérea. Requieren entre 6 a 24 hs para actuar, por lo que deben ser administrados rápidamente a todo paciente con asma moderada a severa.

Disminuyen la necesidad de hospitalizaciones (reduciendo significativamente el número de recaídas después del alta en la emergencia) y probablemente disminuyen la muerte por asma.

La vía oral o endovenosa parecen ser equivalentes, por lo que se reserva la vía parenteral en pacientes que no son capaces de tomar o absorber la medicación oral. Las dosis recomendadas son: prednisona: 1-2 mg/kg/día, dosis máxima 50mg/ día para un adulto, por 5 a 7 días. No es necesario reducción de dosis antes de suspensión.

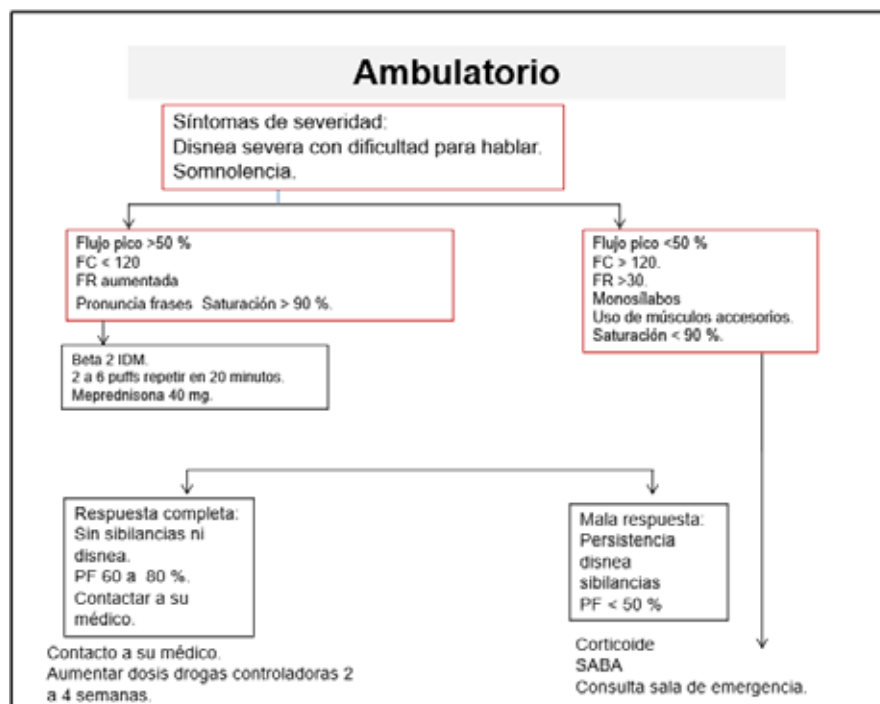
En crisis severas se puede recurrir a la vía EV en dosis de metilprednisolona: 60-80mg/día o hidrocortisona: 200 a 300 mg/día EV.

Anticolinérgicos

El bromuro de ipratropio actúa bloqueando los receptores muscarínicos M3 cuya estimulación a través de la vía vagal produce hipersecreción mucosa y broncoconstricción. El agregado de ipratropio al esquema de salbutamol en pacientes con asma se justifica en el tratamiento inicial de los pacientes con obstrucción severa y es obligatorio en los que no responden o empeoran en el transcurso del tratamiento con broncodilatadores beta 2.^{1,2,68,72} Las dosis: 0,5 mg (2ml) cada 20 minutos (*Higgins J-GINA ASTHMA 2023-Zaidan M*).

Antibióticos

Son raramente requeridos en el manejo de la crisis asmática. Las exacerbaciones infecciosas son usualmente virales y ocasionalmente por micoplasma. El aspecto purulento del esputo no es indicativo de infección bacteriana. Los ATB están indicados sólo en pacientes con fiebre, leucocitosis > 15.000 e infiltrado pulmonar en la Rx de tórax (*Higgins J-GINA ASTHMA 2023*).

Figura 4.6*Manejo ambulatorio y por guardia en crisis asmática*

Bibliografía

- Baptiste AP. Inhaled corticosteroids for asthma: are they all the same? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2009) 34, 1–12
- Barnes P. How do corticoids in Asthma *Ann. Int. Med.* 2003; 139:359-70
- Barnes P. Pulmonary Pharmacology, en Goodman & Gilman's *Manual of Pharmacology and Therapeutics*, 13 ed. 2018. Chap. 40, page 727.
- Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. As-Needed Budesonide-Formoterol versus Maintenance Budesonide in Mild Asthma. *The New England journal of medicine.* 2018;378(20):1877-87
- Bel E. Mild asthma. *N Engl J Med* 2013; 369: 549.
- Bhavin Dalal Office Management of the Patient with Chronic Cough *The American Journal of Medicine* (2011) 124, 206-209.
- Bhavin Dalal. Office Management of the Patient with Chronic Cough *The American Journal of Medicine* (2011) 124, 206-209.
- Boulet L. Asthma and Exercise-Induced Bronchoconstriction in Athletes. *N Engl J Med* 2015;372:641-8.
- Brusselle G. Biologic therapies for asthma. *N Engl J Med* 2022; 286: 157
- Busse W. Asthma *New Engl. J. Med.* 2001; 344:5/350

- Cloutier M, Managing Asthma in Adolescents and Adults 2020 Asthma Guideline Update From the National Asthma Education and Prevention Program
- Currie Graeme P, J Graham Douglas, Liam G Heaney. Difficult to treat asthma in adults *BMJ* 2009; 338: 593.
- Diana M. Sobieraj, PharmD; Erin R. Weeda Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting β -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma A Systematic Review and Meta-analysis *JAMA*. doi:10.1001/jama.2018.2769.
- Ducharme F, Hicks G, Kakuma R. Addition of anti-leukotriene agents to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD003133.
- Ducharme F Inhaled glucocorticoids versus leukotriene receptor antagonists as single agent asthma treatment: systematic review of current evidence *BMJ* 2003; 326:621.
- Ducharme F. Anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled glucocorticoids in patients with asthma: systematic review of current evidence *BMJ* 2002; 324:1545.
- Fabbri L Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *Thorax* 1993;48:817-823.
- Fanta C. Asthma *N Engl J Med* 2009; 360: 1002-14.
- Fitzgerald M The Assessment and management of acute Asthma *CHEST* 1989;95:888.
- GINA Asthma 2023 -Global Initiative for Asthma. National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). -Global strategy for asthma management and prevention. Bethesda (MD); National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI); 2023.
- Grunsvén P. Effects of inhaled corticoids on asthma *Thorax* 1999; 316:
- Hanania NA, Alpan O, Hamilos DL, et al: Omalizumab in severe allergic asthma inadequately controlled with standard therapy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2011; 154(9):573-582.
- Higgins J The Crashing Asthmatics *Am Fam Phys* 2003;67:997.
- Huib A.M. Kerstjens, Tiotropium in Asthma Poorly Controlled with Standard Combination Therapy *N Engl J Med* 2012.
- Irwin R. The diagnosis and treatment of Cough. *New E. J. Med.* 2000; 343:23/1715-23.
- Irwin RS; Curley FJ French CL Difficult-to-control asthma. Contributing factors and outcome of a systematic management protocol *Chest* 1993 Jun;103(6):1662-9.
- Kelly W, Pharm.D., Alice L. Sternberg Effect of Inhaled Glucocorticoids in Childhood on Adult Height *N Engl J Med* 2012;367:904-12.
- Kerlin MP. Asthma *Annals of Internal Medicine In the Clinic* 4 March 2014.
- Kew KM, Karner C, Mindus SM, Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Dec 16;2013(12):CD009019. doi: 10.1002/14651858.CD009019.pub2.
- Manthous C Management of severe exacerbations of Asthma *Am J Med* 1995; 99:298.
- Martinez F. safety of long-acting beta 2 agonist. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2637.

- Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Moderate dose inhaled corticosteroids plus salmeterol versus higher doses of inhaled corticosteroids in symptomatic asthma. *Thorax* 2005;60:730-734.
- Mc Cowen F. Effect of asthma and its treatment on growth: for year follow up of cohort of children from general practices in Tayside, Scotland *BMJ* 1998;316:668–2.
- Mealey F. Difficult-to-Control Asthma in Adults *The American Journal of Medicine* (2007) 120, 760-763
- Mepolizumab versus placebo for asthma. Anti-IL5 therapies for asthma. [Cochrane Database Syst Rev. 2017].
- Molfino N Respiratory arrest in near fatal Asthma *N Engl J Med* 1991;324:2851.
- Mosnaim G. Asthma in adults *N Engl J Med* 2023; 389: 1023
- N Engl J Med* 2014; 371:1198-1207.
- Nanda Anil. Asthma in adults. *Med Clin N Am* - (2019) <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.08.013>;
- Naureckas E. Mild Asthma *N Engl. J. Med.* 2001; 345:1257-62.
- Nelson H. Beta adrenergic bronchodilators *N Engl. J. Med.* 1996; 333:8/499-506.
- Nieto Antonio. Adverse effects of inhaled corticoids *Arch. Int. Med.* 2007; 167: 2047.
- O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C, et al. Inhaled Combined Budesonide-Formoterol as Needed in Mild Asthma. *The New England journal of medicine.* 2018;378(20):1865-76.
- Ortega H. Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma.
- Papi A, Chipps BE, Beasley R, et al. Albuterol–budesonide fixed-dose combination rescue inhaler for asthma. *N Engl J Med.* 2022; 386:2071-83.
- Papi A. Asthma *Lancet* 2018; 391: 783–800.
- Parker SM, et al. British Thoracic Society Clinical Statement on chronic cough in adults *Thorax* 2023;6(suppl 6):3–19
- Parker W. The hygienic hypothesis for allergic disease *BMJ* 2014;349:g5265 doi: 10.1136/bmj.g5267.
- Peters M. Intersection of biology and therapeutics *Lancet* 2020; 395:371
- Postma DS, M.D., Ph.D., and Klaus F. Rabe, M.D., Ph.D. The Asthma–COPD Overlap Syndrome *N Engl J Med* 2015;373:1241-9.
- Powell C, Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jul 27;(7):CD010834. doi: 10.1002/14651858.CD010834.pub2.
- Raissy H Corticosteroids in lung disease *Am J Respir Crit Care Medicine* 2013; 187: 198.
- Richard Beasley, D.Sc., Mark Holliday, Controlled Trial of Budesonide–Formoterol as Needed for Mild Asthma *N Engl J Med* 2019; 380:2020-2030
- Ringdal N, Eliraz A, Pruzinec R, Weber HH, Mulder PG, Akveld M, et al. The salmeterol/fluticasone combination is more effective than fluticasone plus oral montelukast in asthma. *Respir Med* 2003; 97:234-41.

- Rodrigo GJ Anticholinergic agents in the treatment of adults and children with acute asthma
Thorax 2005;60:740.
- Rodrigo GJ, Rodrigo C, Hall J. Acute asthma in adults. A review. Chest. 2004;125:1081-102.
- Rodriguez M. Actualización en Asma MEDICINE 2017; 12:1745-56.
- Ross H. Bronchodilator treatment and deaths from asthma BMJ 2004; 383:16.
- Sabroe I, Dirkje Postma The yin and the yang of immunosuppression with inhaled
Corticosteroids Thorax December 2013 Vol 68 No 12.
- Shapiro G Efficacy and safety of budesonide inhalation suspension (Pulmicort Respules) in
young children with inhaled steroid-dependent, persistent asthma. J Allergy Clin Immunol
1998;102:789-96.
- Sin Don D, Man j. MPH Pharmacological Management to Reduce Exacerbations in Adults With
Asthma A Systematic Review and Meta-analysis JAMA 2004;292:367.
- Smith J. Chronic cough N Engl J Med 2016; 375:1544-Spitzeer W use of fenoterol and risk of
death N ngJ Med 1992; 326: 503
- Stempel DA, M.D., Ibrahim H. Raphiou Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol
versus Fluticasone Alone DOI: 10.1056/NEJMoa1511049
- Strachan D. The “hygiene hypothesis” for allergic disease is a Misnomer *BMJ* 2014;349:g5267
doi: 10.1136/bmj.g5267 (Published 26 August 2014)
- Strunk R. Omalizumab for asthma N Engl J Med 2006; 354: 2689.
- Suissa S. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. N Engl J
Med 2000; 343:332-6.
- Tarlo Susan M, M.B., B.S., and Catherine Lemiere, M.D. Occupational Asthma N Engl J Med
2014;370:640-9.
- Trevor J. Severe asthma in primary care. Am J Med 2028;
- Tripple J Outpatient management of chronic asthma JAMA 2020;323: 561
- Wheatley L, M.D., M.P.H., and Alkis Allergic Rhinitis N Engl J Med 2015;372:456-63.
- White A. Aspirin exacerbate respiratory disease N Engl J Med 2018; 379: 1060
- Wong EHC, Farne HA, Asthma: diagnosis and management in adults, Medicine,
<https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.07.011>
- Zaidan M. Bill T. Ameredes, PhD; William J. Calhoun, Management of Acute Asthma in Adults
in 2020 JAMA 2020; 323:563

CAPÍTULO 5

EPOC

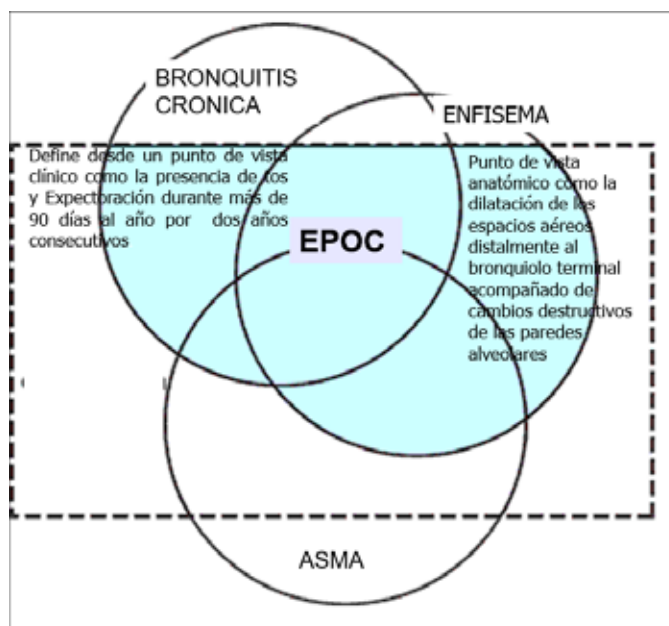
Eliseo Hernan Ferrari y Laura Clivio

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica abarca un grupo de enfermedades respiratorias con obstrucción que no es totalmente reversible del flujo aéreo. Se considera EPOC como una afección pulmonar heterogénea caracterizada por trastornos respiratorios crónicos. Se presenta con síntomas como disnea, tos, expectoración y/o exacerbaciones, debido a anomalías de las vías respiratorias (bronquitis, bronquiolitis) y/o alvéolos (enfisema) que causan una obstrucción persistente y a menudo progresiva (*Guías GOLD 2024-Rennard S-Rabe K-Ralalage D, Hurst J*). Los términos bronquitis crónica y enfisema ya no son utilizados en la definición, aunque son empleados clínicamente. Definen dos formas de presentación que suelen observarse en los pacientes con diferente predominio de cada una de ellas (*Guías GOLD 2024-Rennard S*).

La bronquitis crónica se define desde un punto de vista clínico como la presencia de tos y expectoración durante más de 90 días al año por dos años consecutivos (*GOLD 2024-Ralalage D-Rennard S*).

Figura 5.1

Superposición entre las distintas entidades ASMA- EPOC enfisema



El enfisemase define desde un punto de vista anatómico como la dilatación de los espacios aéreos distalmente al bronquiolo terminal acompañado de cambios destructivos de las paredes alveolares. Se distingue por su distribución un patrón de enfisema centrilobulillar donde la dilatación compromete los bronquiólos respiratorios de 2do y 3er orden. Se suele asociar a compromiso inflamatorio de los bronquiólos terminales (Figura 5.2).

Afecta preferentemente los vértices del pulmón y tiene íntima asociación con el tabaquismo. El enfisema panlobulillar en cambio no respeta estructuras dentro de los Acinos. Compromete todo el acino por eso también se llama enfisema panacinar. Aunque la dilatación parece afectar al comienzo sacos alveolares. Predomina en las bases del pulmón y se asocia al déficit de alfa 1 antitripsina (Craig M-Ralalage D-Madison J-Postma D).

Epidemiología

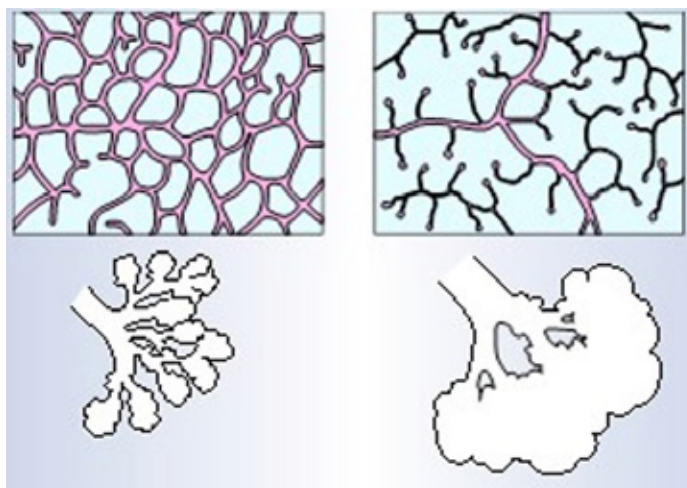
Tiene una elevada prevalencia en el mundo occidental. Se aproxima al 6% de la población mayor de 55 años en Canadá. En Estados Unidos la prevalencia es de 6,4%. Es la cuarta causa de muerte en EE. UU. Los estudios poblacionales sugieren que hay alrededor de 10 millones de adultos con EPOC en USA, pero extrapolando datos obtenidos del estudio NHANES, se puede presumir que sufrirían de EPOC 29 millones de personas. Se espera un aumento en la prevalencia para los próximos años, que podría llevar a transformar al EPOC en la tercera causa de muerte (Ciaig R-GOLD 2024-Rennard S-Ralalage D-Rabe K). Existe un

subdiagnóstico de la enfermedad. Cuando se realizan estudios epidemiológicos basados en datos espirométricos la prevalencia en Latinoamérica varió entre 7.8% en Mexico DF y 19.7 en Montevideo, Uruguay. En el estudio EPOC AR desarrollado en distintos centros urbanos de nuestro país se obtuvo una prevalencia en mayores de 40 años del 14% (Echazarreta A).

Figura 5.2

Pulmón normal

Pulmón con enfisema



Factores de riesgo

Tabaquismo: es el principal factor, involucrado en más de la mitad de los casos. Pero muchos pacientes desarrollan EPOC, sin antecedentes de tabaquismo. Se requiere una historia de al menos 20 paquetes año para desencadenar EPOC (*Dewar R-Ralalage D-Rennard S-Kohansal R*).

Hay otros factores que colaboran con el desarrollo del EPOC. Se ha encadenado el riesgo de EPOC con la exposición a tabaco durante el crecimiento intrauterino en el caso de las madres que fuman durante el embarazo. También la exposición durante los primeros años de vida a tabaquismo pasivo actúa como factor favorecedor. Estas situaciones ocasionan alteraciones en el desarrollo del pulmón del niño que termina facilitando la aparición de EPOC en la etapa adulta (*Dirkje S-Rabe K-Salvi S-Craig M-Sethi S*).

Otro de los factores contribuyentes es la polución ambiental. La exposición ocupacional, la industria de la construcción y la minería, sobre todo relacionada con minas de oro y carbón.

En países de menores recursos la exposición a biomasa, humos derivados de la combustión casera como carbón o leña para cocción a calefacción. Es un factor mayor en EPOC en no fumadores, identificado en hasta un 50% de los casos (*Dirkje S-Rabe K-Salvi S-Craig M*). En América latina entre 17 a 26% de los pacientes con diagnóstico de EPOC nunca habían fumado. En el estudio NHANES en USA la prevalencia de EPOC es de 6,6%. De los cuales 26% no eran fumadores (*Salvi S-Ralalage D*).

El asma crónica mal controlada puede ocasionar remodelado de la vía aérea de carácter irreversible. Se suma a ellos que muchos pacientes con asma son fumadores, generando cuadros de superposición (*Salvi S-Dirkje S-Rabe K-Craig M*).

Entre los factores genéticos se ha identificado una mutación que se relaciona con el desarrollo de EPOC. Es la mutación del gen SERPINA1 que se asocia al déficit de alfa 1 antitripsina, sin embargo, existen otras mutaciones que predisponen a presentar una disminución en la función del pulmón y el desarrollo de EPOC (*Guías GOLD 2024*).

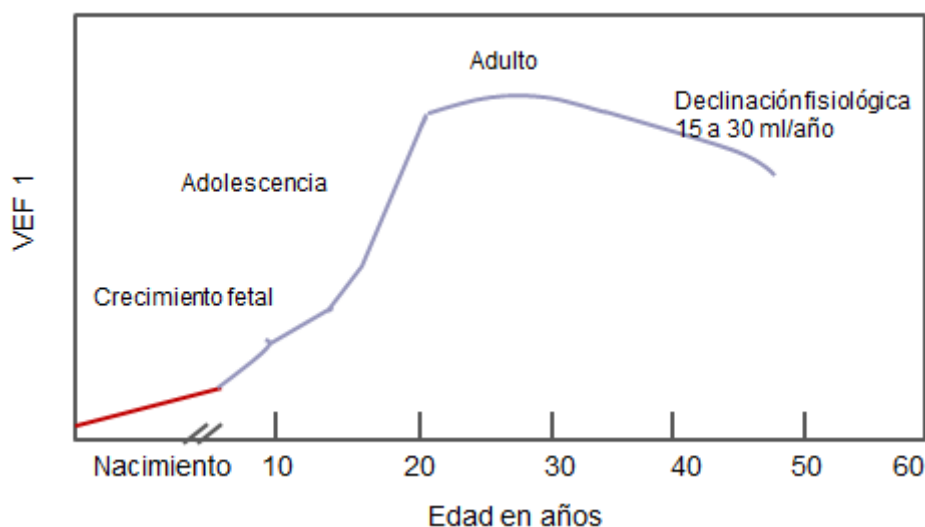
Sexo, la raza y el estado socioeconómico, que hacen más prevalente el EPOC en hombres, hay mayor mortalidad en blancos y la morbilidad y mortalidad esta inversamente relacionada con el estado socioeconómico.

Historia natural

En condiciones normales el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF-1), tiende a aumentar desde el nacimiento. Llega a un pico aproximadamente a los 20 años y a partir de aquí entra en una meseta por unos 10 años. Luego se inicia una lenta declinación (Figura 5.3). Esta declinación es de alrededor de 15 a 30 ml por año en promedio en las personas no fumadoras. En cambio, en los pacientes fumadores que desarrollarán EPOC la declinación es mayor.

Figura 5.3

Evolución del VEF-1 desde el nacimiento

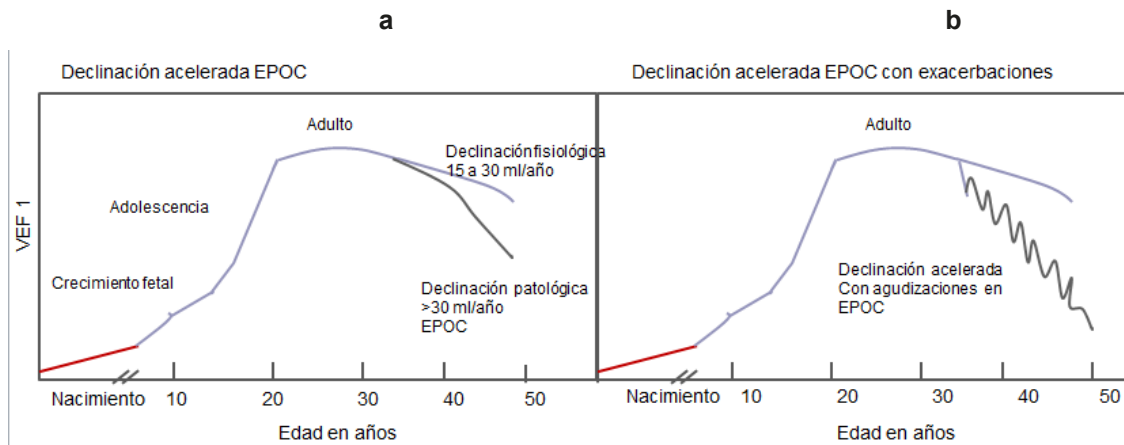


El tabaco durante la edad adulta ocasiona una caída mucho más rápida del VEF-1 (Figura 5.4). Aunque existen diferentes comportamientos entre los pacientes (Figura 5.4 a y b).

Entran en juego varios mecanismos que pueden agravar la progresión al EPOC, además del aporte del tabaquismo: entre ellos el déficit de alfa 1 antitripsina que puede explicar la

tendencia al desarrollo de enfisema. Se necesita un déficit <20% del valor normal de alfa 1 para desarrollar EPOC. Sin embargo, esta anomalía solo se detecta en 1% de los pacientes con EPOC (*Rennard M-Rabe K-Ralalage D-Soriano JB-Pierce J*).

Figura 5.4

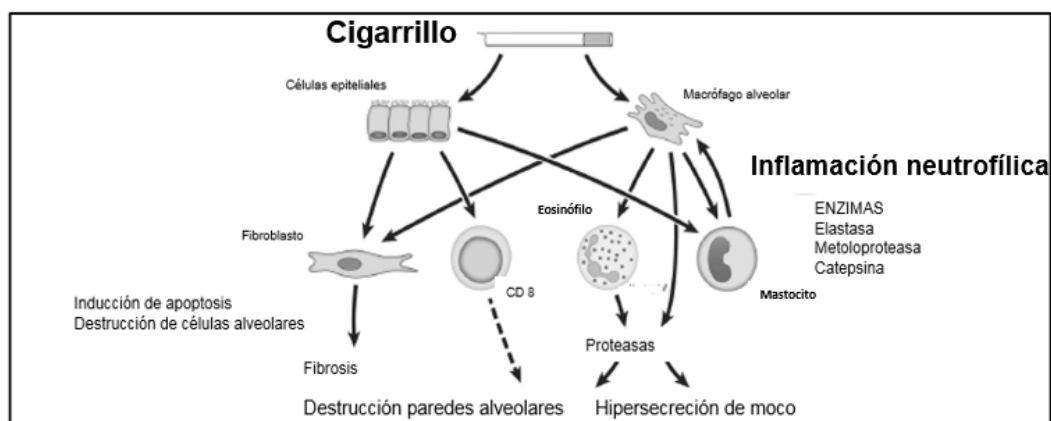


Anatomía Patológica

En el EPOC se ha jerarquizado como mecanismo final en su desarrollo la inflamación de las vías aéreas. Se han identificado en las vías aéreas infiltrados por linfocitos, neutrófilos y macrófagos y variados mediadores como leucotrieno B4 quimiotáctico para los neutrófilos, interleuquina 8 y factor de necrosis tumoral alfa. Se liberan enzimas que degradan la matriz de colágeno y elastina. La elastasa liberada por los neutrófilos tiene un rol muy activo. Otras enzimas como proteinasas liberadas por las células inflamatorias favorecen la destrucción tisular.

Figura 5.5

Inflamación en el EPOC



También son importantes catepsina y otras proteasas. La metaloproteasa con actividad de colagenasa y gelatinasa se encuentran en el parénquima pulmonar, como consecuencia se produce una destrucción parenquimatosa a expensas de un desbalance entre las enzimas metaloproteasas que destruyen las fibras de elastina del parénquima pulmonar y aquellas encargadas de la reparación. Los motivos de las alteraciones de la vía aérea están menos descritos, pero se produce fibrosis peribronquiolar y alteraciones intersticiales. Se ha observado que en pacientes con EPOC y tabaquistas sintomáticos hay un incremento de los factores de crecimiento previo al desarrollo de la fibrosis peribronquiolar, por lo que se atribuye este incremento al desarrollo de músculo y fibrosis en este sector que termina denotando una obstrucción de la pequeña vía aérea (*Sethi S-Deward M-Pauwells R-Rabe K*).

Diagnóstico

Se debe sospechar EPOC en pacientes con síntomas como tos crónica, generalmente productiva y disnea. En pacientes con factores de riesgo para el desarrollo de EPOC (*Armstrong C-Marck S*).

Los pacientes con enfisema tienen aumento del volumen residual. Literalmente están hiperinsuflados. Por esta razón tiene una incompetencia mecánica que facilita su disnea. El aplanamiento del diafragma determina una menor capacidad contráctil del músculo y más posibilidad de agotamiento y fatiga. Los pacientes con EPOC tienen pérdida de soporte elástico que facilita el colapso de la vía aérea durante la espiración. Las vías aéreas se hallan con variado grado de obstrucción por engrosamiento de mucosa y submucosa con, todo ello determina obstrucción, sobre todo en espiración. En la bronquitis crónica la obstrucción al flujo aéreo es el fenómeno principal. La obstrucción está determinada por el acumulo de secreciones, descamación celular, y engrosamiento de los bronquios (*Radin A-Craig M-Prat P*).

El diagnóstico se sostiene en el carácter obstructivo de la enfermedad, en tal caso, la relación VEF1/CVF debe ser menor a 70%. A su vez, para diferenciarlo del asma se debe documentar la irreversibilidad con la prueba broncodilatadora. Luego de 15 minutos de la inhalación de un Beta 2 la mejoría del VEF1 debe ser menor de 12% (*Craig M-Ralalage D-GOLD EPOC 2024*).

Estadios

Las guías GOLD EPOC diferencian cuatro estadios en el curso de las enfermedades obstructivas crónicas.

□ **Estadio 0** el paciente tiene tos crónica y expectoración, pero no hay alteraciones en la Espirometría.

- **Estadio 1** o EPOC leve, el paciente tiene relación VEF 1 CVF <70 % pero el VEF 1 es >80%.
- **Estadio 2** EPOC moderado, tiene relación VEF1/CVF < 70 % y el VEF1 se halla entre 50 y 79 %.
- **Estadio 3** EPOC severo VEF 1 entre 30 y 59%.
- **Estadio 4** EPOC muy severo donde el VEF 1 es menor a 30%

Esta clasificación luego se complementa con una evaluación de los síntomas del paciente y agregándole la cantidad de exacerbaciones por año que presentan. Para la evaluación de los síntomas adoptamos la clasificación del MRC “*Modified British Medical Research Council, mMRC*” que se presenta en la Tabla 1. Esta a su vez puede complementarse con la escala CAT, que tiene un puntaje de 0 a 40 y es de elaboración un poco más compleja (tabla 2)

Tabla 5.1

Clasificación del MRC

Grado	Actividades
0	Sin disnea excepto en actividades extremas
1	Disnea cuando se apura o sube una pendiente
2	Camina en el llano más lento que sus contemporáneos debido a la disnea o tiene que parar a descansar cuando camina a su propio paso
3	Para para descansar cuando camina 100 metros o unos pocos minutos en el llano
4	Demasiado disneico para dejar la casa o disnea cuando se viste y desviste

Todos estos elementos se integran de manera que podemos agrupar a los pacientes con EPOC, en 3 grupos o fenotipos.

El fenotipo A son pacientes con pocos síntomas, cuya escala MRC es 0 o 1, y CAT menor a 10. Tienen pocas exacerbaciones, menos de 2 por año.

Fenotipo B son pacientes con síntomas, aunque bajo riesgo de exacerbaciones, por ende, se benefician del empleo de broncodilatadores de acción prolongada. En algunos estudios los LAMA parecen ser más beneficiosos que los LABA, por lo que podrían recomendarse como primera línea.

En una modificación de la clasificación y como una simplificación las Guías GOLD EPOC 2023, sugieren fusionar los fenotipos C y D en el **Fenotipo E**. Son los pacientes con más de 2 exacerbaciones al año.

Tabla 5.2**Escala CAT**

ESCALA DE CALIDAD DE VIDA CAT (COPD ASSESSMENT TEST, Test de evaluación de la EPOC)						
SUMA DE PUNTUACIONES (0-40)						
< 10: Impacto bajo de la EPOC (La mayoría de días son buenos; la enfermedad impide al paciente hacer una o dos cosas que quería; tos de varios días a la semana)						
≥ 10: Impacto medio a alto de la EPOC						
NUNCA TOSÓ	0	1	2	3	4	5
NO TENGO FLEMA (MUCOSIDAD) EN EL PECHO	0	1	2	3	4	5
NO SIENTO NINGUNA OPRESIÓN EN EL PECHO	0	1	2	3	4	5
CUANDO SUBO UNA PENDIENTE O UN TRAMO DE ESCALERA, NO ME FALTA EL AIRE	0	1	2	3	4	5
NO ME SIENTO LIMITADO PARA REALIZAR ACTIVIDADES DOMÉSTICAS	0	1	2	3	4	5
ME SIENTO SEGURO AL SALIR DE CASA A PESAR DE LA AFECCIÓN PULMONAR QUE PADEZCO	0	1	2	3	4	5
DUERMO SIN PROBLEMAS	0	1	2	3	4	5
TENGO MUCHA ENERGÍA	0	1	2	3	4	5
TOTAL:						

COPD Assessment Test (CAT). GSK 2009. www.catetonline.org/english/index_Spain.htm

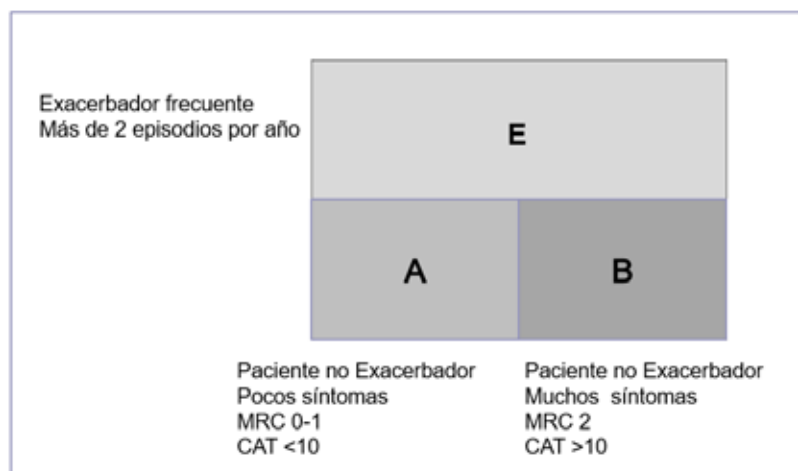
Manejo clínico

Objetivos de tratamiento

- Mejorar los síntomas.
- Reducción de las exacerbaciones
- Mejorar tolerancia al ejercicio
- Mejorar sobrevida

Objetivos operativos

- Retraso en la caída de la función pulmonar (VEF1)
- Mejoría en calidad de vida. (medida por scores de disnea mMRC, de síntomas CAT y cuestionario de calidad de vida de St. George)
- Reducción de síntomas.
- Mejorar capacidad de ejercicio.

Figura 5.6*Integración de las clasificaciones*

En la EPOC se pueden definir estrategias farmacológicas y no farmacológicas para cumplir con nuestros objetivos terapéuticos. Con respecto al tratamiento no farmacológico tenemos que destacar cesación tabáquica, oxigenoterapia y rehabilitación respiratoria. Las dos primeras tienen evidencia grado A en disminución de mortalidad, mientras que la rehabilitación respiratoria ha demostrado mejorar la calidad de vida de los pacientes con mejoría de la capacidad funcional y de la capacidad de ejercicio (*Guías GOLD 2024*).

El abandono del hábito tabáquico logra una reducción en la declinación del VEF1 en más de un 50% (*Rigotti N-Zwar N-Aveyard P*). Hay varias intervenciones que se deben planear.

En primer lugar, es más efectivo programar el día de abandono en forma abrupta que hacerlo gradualmente. Es útil crear grupos de autoayuda (*Swar N-Guías de práctica clínica*). Se debe controlar los signos y síntomas de abstinencia. Habitualmente los pacientes desarrollan los síntomas dentro de las primeras horas del abandono con un máximo en 2 a 3 días y reducción gradual en 2 a 4 semanas. La ganancia de peso que se produce con el abandono del tabaco en cambio puede persistir hasta 6 meses (*Hatsukami D-Rigotti N*).

El consejo breve suele ser eficaz sugerido por un profesional. Logra abandonos en el 5 a 33% de los pacientes. Se pueden utilizar fármacos como terapia coadyuvante (*Hatsukami D-Kannarth B*).

Reemplazo de nicotina que se pueden administrar en parches o chicles. Los chicles se comercializan en concentración de 2 y 4 mg. En los fumadores de más de 25 cigarrillos por día, o que fuman su primer cigarrillo antes de los 30 minutos de levantarse, es aconsejable utilizar chicles de 4 mg. Los chicles se deben administrar cada 2 horas y masticar por al menos 30 minutos cada chicle. Comienzan a actuar en 20 minutos. La duración del tratamiento es aproximadamente 8 a 12 semanas (*Hatsukami D-Rigotti N-Selby P*).

Los parches comienzan a actuar en 5 a 10 minutos y logran niveles constantes por 16 a 24 horas. Se inician con parches de 21 mg, si el paciente fuma más de 10 cigarrillos por día. Se administran durante el día y se pueden retirar por la noche, al acostarse asegurando al menos

un periodo de uso de 16 horas por día (*Zwar N-Selby P*). La terapia de reemplazo con nicotina en sus distintas formas de presentación incrementa la posibilidad de abandono del cigarrillo entre 50 a 60% (*Selby P*).

Otra medicación que se puede emplear es bupropion, un antidepresivo atípico, que tiene la capacidad de inhibir la recaptación de norepinefrina y dopamina. Se inicia con una dosis de 150 mg por día administrados por la mañana, los primeros 3 días. Luego se aumenta a la dosis de 300 mg en dos tomas diarias. La duración sugerida del tratamiento es de 8 semanas. Se debería iniciar 1 semana antes que el paciente intente dejar de fumar. Bupropion incrementa la posibilidad de abandono del cigarrillo entre 50 a 70% (*Selby P*).

Vareniclina es un agonista parcial de los receptores de acetilcolina, con los cuales compite con la nicotina en el sistema nervioso central. Estos receptores se encuentran en la región mesolímbica del tronco cerebral y tienen que ver con liberación de dopamina y endorfinas. En estudios comparativos, vareniclina se mostró más eficaz que bupropion. Los efectos adversos más comunes son náuseas en 30 a 50%. Por esta razón las dosis de inicio son graduales. Puede producir Insomnio y más recientemente se han descrito alteraciones psiquiátricas con agitación, depresión e ideas suicidas. Hubo un alerta reciente que llevo a retirar varios lotes de vareniclina por contenido en nitrosaminas (*Hays T- Selby P*).

La duración del tratamiento es materia de debate. Se sugieren 8 a 12 semanas, aunque se ha ensayado con éxito la prolongación hasta 6 meses en casos difíciles.

Vacunas

Están indicadas: La vacuna para Influenza: 1 vez al año y la vacuna para neumococo: 1 vez cada 5 años. La vacuna para influenza reduce exacerbaciones de los pacientes con EPOC un 50%. Se debe agregar la vacuna para el COVID 19. Más recientemente las Guías Gold sugieren la vacuna para virus sincitial respiratorio (*Guías GOLD 2024*).

Terapia de rehabilitación

Los pacientes con EPOC debido a su disnea creciente van experimentando una reducción de sus actividades diarias que trae aparejado un desacondicionamiento muscular generalizado. Los programas de ejercicios han demostrado mejoría en los síntomas sobre todo en los pacientes con VEF 1 <1,5 litros. No tienen efectos sobre la tasa de exacerbaciones, o la supervivencia del paciente. Los pacientes pueden tener acidosis metabólica con bajos niveles de actividad. El ejercicio programado, ya sea de los músculos respiratorios como de las extremidades, mejora el consumo de oxígeno, reduce la F.C. y aumenta el gasto cardiaco. Todo esto se traduce en mayor tolerancia al ejercicio, bienestar psíquico y físico, y alivio de la disnea (*Craig R- GOLD EPOC 2024-Mirza S*).

Terapia farmacológica

Los Broncodilatadores se han utilizado por años en el manejo del EPOC.

Pese a la pobre respuesta broncodilatadora inicial, estos medicamentos permiten reducir el volumen residual y de esta manera mejoran la incompetencia mecánica generada por el aplanamiento del diafragma (*Craig R- GOLD EPOC 2024-Mirza S-Fergusson G-Man P-Graeme P*).

Permiten mejoría de los síntomas, reducen las exacerbaciones del EPOC y producen una discreta reducción en el ritmo de caída del VEF1, aproximadamente 5 ml menos cada año. No hay evidencias claras que con ello se logre mejoría en la sobrevida de los pacientes. En general la respuesta broncodilatadora en pacientes con EPOC es plana con el aumento de la dosis, aunque los efectos adversos aumentan en forma proporcional (*Craig R- GOLD EPOC 2024-Mirza S-Qaseem A-Graeme P*).

Agonistas beta 2

Mecanismo de acción: Los broncodilatadores beta actúan como agonistas del receptor beta 2 en las células musculares lisas de los bronquios, produciendo broncodilatación. Se clasifican por su duración de acción, en beta 2 de acción corta que son aquellos cuyos efectos duran 4 a 6 horas y de acción prolongada que duran más allá de 12 horas. En general los beta 2 en pacientes con EPOC producen un efecto broncodilatador algo menor que en el asma. Sin embargo, los LABA producen mejoría sintomática, atribuido en parte a la reducción en el tiempo del volumen residual y la hiperinsuflación (*Cherniak C-Rennard S-Craig M- Guías GOLD EPOC 2024*).

Beta de acción prolongada (LABA)

- Salmeterol.
- Formoterol.
- Indacaterol.
- Vilanterol.
- Olodaterol.

No hay evidencias firmes que demuestren que los b 2 alteren la progresión del EPOC. Son muy útiles para obtener mejoría sintomática, pero no tienen efectos sobre la progresión de la enfermedad o sobre la mortalidad derivada de ella (*Rennard S-Craig M- Guías GOLD EPOC 2024-Don Sin-Gross R-Woodruff P-Duffy P*).

Los b 2 de acción prolongada (LABA) fueron ensayados en varios estudios en pacientes con EPOC. Reducen las exacerbaciones del EPOC y logran mejoría subjetiva en los pacientes. En un meta análisis que incluyó a 4198 pacientes se observó que el uso regular de beta 2 de acción prolongada permite una reducción en el número de exacerbaciones en alrededor de 21% (RR 0,79

IC 0,69 a 0,90) y mejoran calidad de vida. Reducen de manera discreta la declinación del VEF 1 (*Rennard S-Craig M- Guías GOLD EPOC 2024-Don Sin-Gross R-Rabe K*).

Indacaterol es un b 2 de acción prolongada (LABA) que tiene una duración de acción de 24 horas, por ende, se puede administrar una vez al día. Permite mejorías sintomáticas y reducción de las exacerbaciones del EPOC (*Rennard S-Craig R-GOLD EPOC 2024*).

En el estudio *INVIGORATE* se comparó indacaterol 150 mcg una vez al día vs tiotropio 18 mcg diarios. Se seleccionaron pacientes de más de 40 años con un VEF-1 entre 30 a 50% y relación VEF-1/CVF < 0,7 con, al menos, más de 10 paquetes/año. Se reclutaron 3.444 pacientes. La variable primaria fue número de exacerbaciones moderadas a severas. En el grupo indacaterol se desarrollaron 0,90 exacerbaciones por año vs 0,73 en el grupo tiotropio. Lo que marca la superioridad del tiotropio: RR 1,24 con un IC 1,12 a 1,37; p 0,0001. La variable tiempo a la primera exacerbación también mostró superioridad del tiotropio (RR 1,20 1,07 a 1,33) (*Decramer M*).

El uso de b 2 puede ocasionar temblor, con relación directa con la dosis. Producen taquicardia, palpitaciones y pueden precipitar arritmias cardiacas. Ocasionan hipokalemia que puede exacerbarse con el uso de diuréticos (*Craig R-Gross N-Barnes P*).

Dosis

*Salmeterol 50 mcg cada 12 horas

**Formoterol 4,5 mcg cada 12 horas

***Indacaterol polvo para inhalar capsulas duras 150 mcg una vez al día

****Vilanterol 22 mcg una vez al día

*****Olodaterol 2,5 mcg día

*Solo se comercializa asociado a fluticasona, en distintas concentraciones de 100, 250 y 500 mcg de fluticasona.

**Se comercializa asociado a budesonida en dosis de 4,5 mcg con 80 o 160 mcg de budesonida.

***Se comercializa en capsulas para inhalar de 150 y 300 mcg. También en asociación con glicopirronio o budesonida. Su costo es muy elevado.

****Se comercializa asociado a umeclidinio a fluticasona o como tratamiento triple combinando fluticasona y umeclidinio. También tiene un costo elevado.

**** Solo se comercializa asociado Indacaterol- Glicopirronio 110/50 mcg cápsulas para inhalar una vez al día.

*****No disponible en manual Kairos Argentina.

Anticolinérgicos

Bromuro de Ipratropio

Es un anticolinérgico de acción corta (SAMA). Parece tener mayor efecto broncodilatador que los agentes beta 2 en los pacientes con bronquitis crónica. Reduce el volumen de esputo, sin alterar la viscosidad. Su comienzo de acción es más lento que los β_2 de acción corta (*Craig R-Barnes P*).

Los anticolinérgicos han demostrado pobres efectos en la declinación del VEF1 característica de esta enfermedad. No reducen la mortalidad por EPOC, aunque producen mejoría sintomática (*Rennard S-Craig M-Guías GOLD EPOC 2024-Don Sin-Gross R-Qaasem A-Duffy S*).

Efectos adversos: El más frecuente es la sequedad bucal. Ocasionalmente se han visto constipación y retención urinaria.

Contraindicaciones. Si bien las dosis estándar difícilmente tengan consecuencias se debe ser cuidadoso en los pacientes con glaucoma y adenoma de próstata.

Ipratropio en aerosol 1 puff, aporta 20 mcg, la dosis es de 3 a 6 puff cada 6 horas.

Tiotropio

Es un broncodilatador de acción prolongada. Logra mejoría de la calidad de vida y reducción de las exacerbaciones del EPOC. El tiotropio fue ensayado en varios trabajos (*Rennard S-Craig M-Guías GOLD EPOC 2024-Don Sin-Gross R-Woodruff P-Melani AS-Duffy S-Farne HA*).

En el estudio *UPLIFT* randomizado doble ciego. Incluyó un grupo de 5993 pacientes con EPOC mayores de 40 años con una historia de al menos 10 paquetes año de consumo de cigarrillos. Se los trató con tiotropio o placebo. La variable primaria elegida fue la declinación del VEF₁. Las variables secundarias, exacerbaciones del EPOC, calidad de vida y muerte de cualquier causa. La declinación del VEF₁, evidenció leves diferencias en favor de tiotropio. Se detectó una mejoría en la calidad de vida, y una reducción en el tiempo a la primera exacerbación de 16,5 vs. 12,5 meses lo que representa una mejoría de un 14% (RR 0,86 IC de 0,81 a 0,91). No se demostraron diferencias en la mortalidad RR 0,89 IC 0,79 a 1,02. El estudio no brindó detalles sobre la proporción de pacientes que recibieron tratamiento combinado con lo cual no sabemos cuántos pacientes pudieron mejorar como consecuencia del uso de la asociación beta 2 corticoides inhalados, tampoco brindó detalles sobre los pacientes que habían recibido rehabilitación otro pilar del tratamiento del EPOC (*Decrame M-Tashkin DP*).

En un meta análisis que incluyó 3574 pacientes tiotropio demostró mejoría de la calidad de vida y reducción de las exacerbaciones en 26%, RR 0,74 con un intervalo de confianza de 0,62

a 0,89 (*Don Sin*). En una revisión de la base de datos COCHRANE mostró una reducción de exacerbaciones de 22% (RR 0,78 IC 0,70 a 0,87) (*Karner C*).

En un estudio se comparó tiotropio con salmeterol. En un 1 año tiotropio fue más eficaz, con reducción en el tiempo a la primera exacerbación de 17% en (RR 0.83; 95% CI, 0.77 a 0.90; $P<0.001$) y la tasa de exacerbaciones 11% (RR 0,89 IC 0,83 a 0,96) (*Vogelmeier C*).

Seguridad efectos adversos

Los LAMA administrados por vía inhalatoria tienen escasos efectos anticolinérgicos. Pueden producir constipación, xerostomía, aumento de riesgo de infecciones respiratorias superiores como sinusitis y faringitis. Puede ocasionar reacciones alérgicas y rash cutáneo. Es menos probable que ocasionen trastornos urinarios (*Guías GOLD EPOC 2024-Barnes P*).

Hay dudas sobre la mortalidad cardiovascular y el uso de tiotropio. En un meta análisis, publicado hace algunos años se detectó un aumento de la mortalidad cardiovascular en los pacientes que empleaban tiotropio. Se incrementó el riesgo de ACV y muerte cardiovascular 58% (RR 1,58, IC de 1,21 a 2,06). En términos absolutos aumentaba el riesgo de eventos 0,6% (*Sing S-Todd A-Verhamme KM-Gershon A*).

Sin embargo, este hallazgo no se ha replicado en otros estudios y es materia de debate. En un estudio de cohorte que incluyó un seguimiento durante 4 años de 42.090 pacientes, no se pudo demostrar aumento de mortalidad cardiovascular por el empleo de Tiotropio.

Una posible explicación a la discordancia entre estudios podría ser las diferentes formas de presentación del tiotropio (*Craig R-Guías GOLD EPOC 2024*). Las formas de presentación como inhalador (respimast) podrían alcanzar mayor concentración en sangre con riesgo de arritmias a diferencia de las formas de presentación con polvo seco. De todas maneras, los datos no son concluyentes (*Michele TM*).

En otro estudio, más reciente de una cohorte de seguimiento durante 6 años, de una base de datos de Ontario con 191.005 pacientes con EPOC, se observó un aumento de eventos cardiovasculares 31% (RR 1,31 IC 1,12 a 1,52) en los pacientes que empleaban broncodilatadores de acción prolongada, sin diferencias entre LABA y LAMA. De manera que los riesgos se extienden a pacientes con b 2 de acción prolongada y no son exclusivos de los anticolinérgicos (*Gherson A*).

Como conclusión las evidencias con tiotropio son contradictorias respecto a los efectos adversos. Parece mejorar la tasa de exacerbaciones del EPOC y la calidad de vida. No hay evidencias claras sobre su efecto sobre la sobrevida global del EPOC.

Usos y Dosis

- Vía inhalatoria polvo seco 18 mcg por día

Otros LAMA disponibles en nuestro medio, se hallan asociados a LABA y son:

- Umeclidinio se comercializa combinado con Vilanterol
- Glicopirronio cápsulas 50 mcg para inhalar
- Aclidinio

Terapia broncodilatadora combinada

La combinación de ipratropio y salbutamol es una alternativa explorada en base a los distintos mecanismos de acción de cada una de las drogas dado que ejercen un efecto sinérgico (*Grimes G-Gross N-Wise R-Petty T-Woodruff P*). Sin embargo, su efecto es modesto. En un meta análisis de tres grandes estudios, que abarcaron 1399 pacientes no se pudo demostrar que el tratamiento combinado (SABA - SAMA) lograra mejores resultados que el ipratropio en monoterapia. Solo se pudo observar mejoría discreta reducción de las exacerbaciones (*Don Sin*). No se observaron cambios en el VEF₁ o en la mortalidad. La reducción en la tasa de exacerbaciones en 3 meses fue de 32% (RR 0,68 con un intervalo de confianza de 0,51 a 0,91).

Los pacientes del grupo A y B pueden ser tratados inicialmente con broncodilatadores. En el grupo A, con pocos síntomas puede emplearse un SABA + SAMA, como se mencionó arriba (*Campbell S-Petit T-Duffy S*).

Trabajos publicados a posteriori mostraron la eficacia de la combinación LABA – LAMA, a tal punto que las Guías GOLD EPOC concluyen que la combinación LABA y SAMA es superior a cada droga administrada por separado con nivel A de evidencia (*Craig R-Rennard S-GOLD EPOC 2024-Duffy S*). La gran limitante es el costo elevado de la asociación LABA LAMA en nuestro medio.

Otras conclusiones de las Guías son:

- LAMA es más efectivo que el LABA.
- La combinación LABA - LAMA incrementa el VEF 1.
- La combinación LABA LAMA reduce exacerbaciones del EPOC.

Corticoides

El uso de corticoides inhalados fue ensayado en EPOC con resultados más pobres que en asma crónico. Pese a la naturaleza inflamatoria del EPOC los corticoides inhalados tienen efectos más discutibles o al menos no tan evidentes como en el asma (*Alsaedi A.-Paggiaro P-Gross R*).

En el estudio *ISOLDE* no pudieron demostrar reducción del deterioro de la función, pero redujeron tasa de exacerbaciones 25% (*Burge PS*).

En una revisión sistemática con alrededor de 1741 pacientes los corticoides inhalados demostraron una reducción en la tasa de exacerbaciones de 24% (RR 0,76 con un intervalo de confianza de 0,71 a 0,80) (*Don Sin*). El efecto fue más significativo en los pacientes con EPOC más severo con VEF₁<2 litros. Este hallazgo se replicó en otros estudios, donde también se observó reducción de las exacerbaciones del EPOC.

El estudio *TORCH* con un total de 6,112 pacientes con EPOC, randomizado doble ciego comparó salmeterol 50 mcg cada 12 horas (n: 1,521), fluticasona 500 mcg (n: 1.534) vs. salmeterol 50 mcg + fluticasona 500 (n: 1.533) y placebo (n: 1.524). La variable primaria fue

mortalidad. Se observó una tendencia a la reducción de la mortalidad no significativa estadísticamente (RR 0,825 IC 0,68 a 1,00 P 0.052). Se redujo la tasa de exacerbaciones un 25% (0,75 IC 0,69 a 0,81). Se detectó un Aumento del riesgo de neumonía 19.6% combinación - 12.3% placebo y 13.3% salmeterol 18.3% fluticasona (*Singh S-Calverley P-Janson C-Klitgaard A*).

Usos e indicaciones

Se puede predecir mayor respuesta en pacientes con exacerbaciones frecuentes >2 por año. Otros datos que permiten estimar respuesta a corticoides son eosinofilia > 300 mm³. Por el contrario, un nivel de eosinófilos < 100 mm³ predice pobre respuesta (*Craig R-GOLD EPOC 2024-Bafadhel M*).

Efectos adversos

Los corticoides inhalados producen mayor riesgo de cataratas, adelgazamiento de la piel y púrpuras como se ha detallado en asma. Un efecto adicional en pacientes con EPOC es el aumento de riesgo de neumonía.

En un meta análisis se ha detectado un aumento de riesgo de neumonía. Se analizaron 18 estudios de 24 a 156 semanas, con un número total de 16.696 pacientes. Se demostró aumento de riesgo de neumonía un 60% (RR1.60- IC 1.33 -1.92). El riesgo de neumonía severa fue 71% mayor (1.71; 1.46-1.99) el riesgo de muerte no varió (RR 1.27; 0.80-2.03) ni la mortalidad total (RR 0.96; CI, 0.86- 1.08) (*Singh S*).

Conclusión

Los estudios con corticoides inhalados reúnen varias limitaciones.

1. Tienen corta duración del periodo de observación
2. Presentan heterogeneidad en la definición de varios aspectos por ejemplo las exacerbaciones, presencia de tabaquismo activo

Uso sistémico

Se indican corticoides sistémicos durante la exacerbación.

El uso de Corticoides sistémicos reduce la estadía hospitalaria, mejora el VEF 1 y mejora la situación clínica del paciente a los 90 días.

Drogas: Hidrocortisona (en agudo) 200-300 mg c/6 hs por vía EV. Metilprednisolona: 40 mg/día por 4 días que se reducen paulatinamente en 2 semanas.

Combinación de Corticoides inhalados beta 2 de acción prolongada

La combinación de corticoides inhalados más beta 2 de acción prolongada es más eficaz y logra reducción significativa en la tasa de exacerbaciones (*Craig R-Guías GOLD EPOC 2023-Bafadhel M-Suissa S*).

Terapia triple

La terapia triple combinada se ha ensayado en EPOC severo, o muy severo con exacerbaciones frecuentes (*GOLD EPOC 2023-Craig R-Suissa S-Rabe K, Martinez F*).

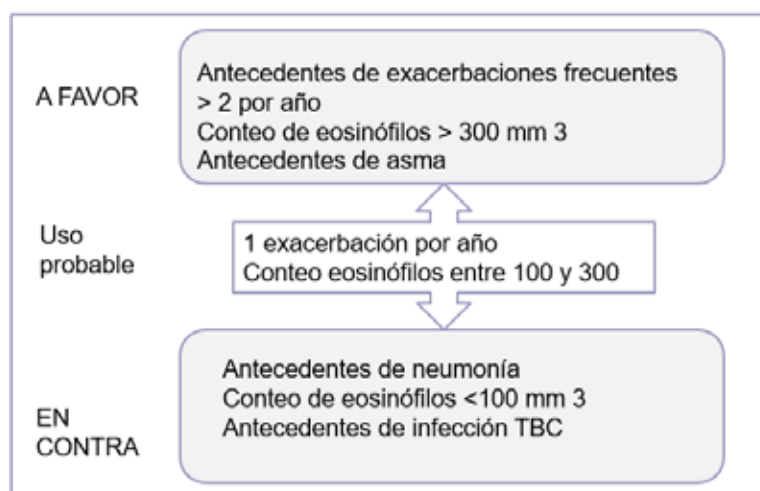
El ensayo clínico *IMPACT* reclutó pacientes con EPOC moderado a severo, con VEF1 menor a 50%, sintomático con escala CAT >10, con al menos una reagudización. Participaron 10.355 pacientes. La duración del estudio fue 52 semanas. Se compararon tres estrategias de tratamiento. El grupo 1, recibió terapia triple con la combinación fluticasona, 100 mcg, umeclidinio (LAMA) en una dosis de 62,5 mcg y vilanterol (LABA) a dosis de 25 mcg. El grupo 2 terapia doble con fluticasona-vilanterol (100 mcg - 25 mcg) y grupo 3 terapia doble con umeclidinio-vilanterol (62,5 mcg y 25 mcg).

La variable primaria fue tasa de exacerbaciones moderadas o graves. En el grupo de terapia triple se desarrollaron 0,91 exacerbaciones por año, comparado con 1,07 por año en el grupo fluticasona-vilanterol (HR 0,85; IC 0,80 a 0,90). En el grupo umeclidinio-vilanterol la tasa de exacerbaciones fue 1,21 por año (HR 0,75; IC 0,70 a 0,81).

La tasa anual de exacerbaciones graves que resultaron en hospitalización en el grupo de terapia triple fue de 0,13, en comparación con 0,19 en el grupo de umeclidinio-vilanterol, lo que implica una reducción en la tasa de exacerbaciones de 34%, expresada en termino relativos (HR 0,66; IC 0,56 a 0,78). Hubo una mayor incidencia de neumonía en los grupos que recibió corticoides inhalados. El riesgo de neumonía también fue mayor con la terapia triple que con umeclidinio-vilanterol (*Lipson D*).

Figura 5.7

Uso de corticoides inhalados



La terapia triple con fluticasona, umeclidinio y vilanterol resultó en una menor tasa de exacerbaciones moderadas o graves del EPOC cualquier otra combinación. La terapia triple también resultó en una tasa más baja de hospitalización por EPOC que umeclidinio-vilanterol.

La terapia con corticoides inhalados redujo mortalidad, tanto en su forma terapia triple o terapia doble comparada a la asociación LAMA LABA. Este efecto fue contradictorio pues no se replicó en otros estudios, pero si bien no determina que la terapia triple sea más eficaz que la dual, si establece que los corticoides inhalados añadidos a un LABA, LAMA o ambos reducen mortalidad.

En el ensayo clínico *ETHOS* se reclutaron pacientes con EPOC moderado a severo, con una escala de síntomas CAT >10, un VEF1 >50% más de 2 exacerbaciones o bien un VEF1 <50% más una exacerbación. Se comparó terapia triple con dos dosis de budesonida 160 mcg, o 320 de budesonida. Sumada a un LAMA como glicopirrolato y un LABA 9.6 mcg formoterol. La rama comparación fue la terapia doble glicopirrolato más formoterol y otra rama budesonida más formoterol. La duración de estudio fue de 52 semanas y participaron 8509 pacientes. Se desarrollaron 1.07 exacerbaciones por año en el grupo terapia triple con dosis altas, 1.08 con dosis bajas de budesonida, vs 1.42 por año en el grupo terapia dual con glicopirrolato-formoterol, 1.24 en el grupo budesonida más LABA. Esto implica una reducción de 24% en el riesgo de exacerbaciones (HR 0.76; IC, 0.69 a 0.83) cuando comparamos la terapia triple con la terapia dual LABA más LAMA. La comparación terapia triple vs terapia dual con corticoides más LABA (budesonida + formoterol) también mostró una reducción de exacerbaciones de un 25% (RR, 0.75; 95% CI, 0.69 a 0.83;). Se observó un aumento de riesgo de neumonía en los grupos que recibieron corticoides inhalados (*Rabe K, Martinez F-Suissa S*). Por esta razón debería reservarse la terapia triple para pacientes con un conteo de eosinófilos mayor a 300 mm³ (*Suissa S*).

Teofilina

Su rol es controvertido, pero puede ser beneficioso en algunos casos. Teofilina reduce la disminución del VEF1 nocturno, disminuye síntomas matinales, disminuye el atrapamiento aéreo, mejora la función muscular, mejora el clearance mucociliar, posee efecto vasodilatador pulmonar, mejora la función del VD y tolerancia al ejercicio (*Ramsdell J*).

Podría ser una opción de tratamiento para pacientes con dificultad para emplear el tratamiento inhalatorio.

Muchas de sus acciones no han quedado reflejadas en estudios randomizados. Hay que valorar su potencial toxicidad, pues el margen terapéutico es muy estrecho, razón por la cual ha quedado relegada (*Craig R-GOLD EPOC 2024*).

Dosis Teofilina (oral) 600 a 900 mg/día.

Roflumilast

Se han utilizado otros inhibidores de la fosfodiesterasa como el roflumilast. En un estudio demostró reducir exacerbaciones del EPOC 24%, sin diferencias en sobrevida. Entre los efectos adversos se puede ver intolerancia digestiva, con anorexia, náuseas, diarrea y pérdida de peso. Puede ocasionar trastornos del sueño y cefaleas (*Calverley P, Rabe K, Udo-Craig R-GOLD EPOC 2024-Martinez F*).

Terapia mucolítica

La Acetilcisteína fue estudiada con algún efecto en pacientes con EPOC, pero por ahora no puede ser recomendada en forma rutinaria. Ha mostrado algún beneficio en pacientes con mucosidad espesa (*Craig R-GOLD EPOC 2024*).

Antibióticos

En pacientes con reagudizaciones frecuentes, más de 2 por año se puede plantear el empleo de antibióticos en forma prolongada. Se ha ensayado con éxito la azitromicina. En el trabajo original la dosis fue 250 mg/día, esta alternativa de tratamiento redujo el riesgo de exacerbaciones un 27% en un año.

En contraposición recientes estudios con azitromicina han mostrado ototoxicidad, prolongación del QT, desarrollo de resistencia bacteriana aumento de riesgo cardiovascular (*Wenzel R*).

Antidepresivos y ansiolíticos

Solo se indica cuando existen ansiedad o depresión importante. Es recomendable no utilizar Benzodiacepinas y elegir Bupropión.

Oxigenoterapia

Es efectiva y mejora la sobrevida. Las indicaciones son

1. PO₂ menor a 55 mm Hg o saturación menor a 88 %.
2. PO₂ entre 55 y 59 mm Hg. con Policitemia o Hipertensión pulmonar.

Se debe administrar al menos 15 horas por día y el objetivo es mantener una saturación de Oxígeno mayor a 90 % (*Craig R-GOLD EPOC 2024*).

Manejo de la exacerbación

Se define como un empeoramiento agudo de los síntomas asociado a deterioro fisiológico. Se asocian a aumento de la disnea, aumento expectoración o purulencia del esputo (*Craig R-Whittacker S-Shawn D-Stoller J-Saint S, Bent S*).

Las exacerbaciones del EPOC son la principal causa de internación. Si bien la mitad de los pacientes se recuperan dentro de una semana, muchos no vuelven al estado previo. Representan hasta 10 % de las causas de internación en hospitales del Reino Unido con el costo de salud que ello trae aparejado.⁵⁸

Las exacerbaciones tienen un pronóstico regular, en internados su mortalidad varía entre 4 a 30 %.

La mayor parte de las causas son por infecciones virales y bacterianas.

Entre las causas virósicas podemos destacar al virus influenza, rinovirus, para influenza, VSR y adenovirus. Los virus pueden ocasionar entre 20 a 60% de las exacerbaciones en diferentes trabajos (*Craig R-Whittacker S-Wedzicha J*).

Las bacterias se encuentran presentes en como colonización en las vías aéreas de los pacientes con EPOC. de los pacientes con EPOC en fase estable, pero aumentan a 70% durante la exacerbación. Los patógenos aislados con mayor frecuencia son *moraxella*, *neumococo*, *estafilococo*, *pseudomonas* y *haemóphylos* (*Craig R-Whittacker S-WEdzicha J-Evensen A*).

Otras causas de reagudización del EPOC es la polución ambiental. El embolismo de pulmón puede ser otra causa que suele pasar inadvertida.

En 1/3 no hay una causa identificable.

En pacientes con EPOC se suele producir 1 a 2 episodios por año. Se define como exacerbaciones frecuentes más de 2 por año durante 2 años consecutivos. Las exacerbaciones son más frecuentes a mayor severidad del EPOC, y ocasionan progresión del daño pulmonar. Aproximadamente 30% de los externados requieren nueva admisión hospitalaria dentro de las 8 semanas del alta (*Craig R-Whittacker S-Wedzicha J*).

Manejo

Los signos de una exacerbación severa son:

1. Respiración paradójica
2. Utilización de músculos accesorios
3. Depresión del estado mental
4. Hipotensión
5. Signos de falla cardíaca derecha

En el examen físico debemos buscar sibilancias, roncus. Presencia de hipoventilación generalizada. Signos de hipoxemia como ser taquicardia, taquipnea, cianosis, agitación, hipertensión. Se debe observar si hay utilización de músculos accesorios (tiraje supraclavicular,

supraesternal, intercostal). La presencia de respiración paradójica es un signo de gravedad al igual que las alteraciones del sensorio.

La mortalidad de una exacerbación es de 3 a 4 % si el paciente se interna en una sala general, pero llega a 43 % en unidades de terapia intensiva (*Craig R-Whittacker S-Wedzicha J*).

Exámenes complementarios

Oximetría de pulso para detección de reducción de la saturación de oxígeno. El objetivo es una $PO_2 > 60$ mm Hg y Saturación $> 90\%$

Gases: Siempre. Monitoreo de hipercapnia, acidosis respiratoria. (Ej Ph $< 7.30-7.35$ o $PO_2 < 50$ pueden sugerir necesidad de UTI y VNI.)

Radiografía de tórax: para detección de nuevos infiltrados pulmonares, o signos de falla cardíaca congestiva.

ECG: puede mostrar signos de isquemia, IAM, Cor pulmonale o Arritmias.

El cultivo de esputo no puede distinguir entre infección, colonización y contaminación orofaríngea. Los pacientes con EPOC suelen tener mayor colonización a mayor severidad de su enfermedad.

Los cambios de coloración de la expectoración, como ser color verdoso tiene una alta sensibilidad 94% y especificidad para predecir colonización bacteriana E 77%.

Farmacoterapia

Agonistas β_2 de acción corta son componentes cruciales en el tratamiento del EPOC. Pueden ser administrados en NBZ o MDI y son más efectivos que los anticolinérgicos en esta fase de la enfermedad (*Craig R GOLD EPOC 2023*).

Anticolinérgicos: Se asocian a los β_2 con efecto sinérgico.

Existen evidencias para recomendar corticoides en las exacerbaciones moderadas a severas. Se puede emplear prednisona a dosis de 40-60 mg/d o equivalentes. No se demostró beneficio adicional con dosis mayores. Tanto la vía oral como EV pueden ser utilizadas. El lapso de tratamiento es de 5 días, que han demostrado la misma eficacia que 10-14 días.

Los corticoides reducen la estadía hospitalaria y logran una mejoría más rápida (*Niewohener D Bafadhel M, Peterson S*).

Manejo de secreciones:

Kinesioterapia.

Drenaje postural.

Oxigenoterapia

El Objetivo es mantener la $PO_2 > 60$ mm Hg. y la saturación $> 90\%$. Se debe Comenzar con $FI O_2$ bajas (24 a 28%) y monitorear el PCO_2 y Ph.

El Oxígeno se administra a bajo flujo (< 4 l/m) con mascarillas de Venturi al 24-40% que están asociadas con bajo riesgo de empeoramiento de la hipercapnia. Las máscaras de Venturi son

las de elección porque permiten administrar la FIO₂ especificada (24%, 28%, 31%, 40%). Cuando se requieren Fio₂ > al 40%-50% se debe recurrir a máscaras con reservorio o VNI.

El aporte de oxígeno a concentraciones bajas entre 24-28% es habitualmente suficiente para conseguir superar el umbral de seguridad clínica.^{2,10} Una vez que se comienza la oxigenoterapia debe hacerse un control de gases a los 30 minutos. Una vez que se logre estabilidad clínica y gasométrica se realiza el seguimiento con la oximetría de pulso.

La mayoría de los pacientes con EPOC-Reagudizado tienen hipoxemia debida a alteraciones en la relación V/Q y típicamente responden a O₂ a bajo flujo (<4l/m), si no responde sugiere otro mecanismo de hipoxemia asociado, como ser Shunt (TEP, neumonía, EAP)

Antibióticos

La mayoría de las exacerbaciones del EPOC son de origen viral sin embargo se observa en algunos casos algún beneficio en los pacientes con EPOC reagudizado con el uso de ATB. Los pacientes con reagudizaciones severas son candidatos a la administración de antibióticos, con lo cual se reducen los días de internación.

La indicación de ATB se basa en criterios clínicos y en la prevalencia de gérmenes.

Las Bacterias involucradas son el H. Influenzae, Neumococo y Moraxella catharralis. Se indican ATB en forma empírica.

El espectro de ATB es amplio: entre los posibles tenemos amoxicilina + clavulánico, levofloxacina o doxiciclina. La duración del tratamiento 5 a 10 días (*Saint S-Shawn D, vandenhem K*).

Ventilación asistida: tiene como objetivo el soporte de la función respiratoria durante el menor tiempo posible, poniendo en reposos a los músculos respiratorios. Mejorar el intercambio gaseoso y atrapamiento aéreo.

Indicaciones de ARM: Falla en el tratamiento farmacológico y/o ventilación no invasiva.

Fatiga muscular

Acidosis respiratoria y/o hipoxemia refractaria o Deterioro del sensorio.

Prevención

La aplicación de la vacuna para influenza reduce en forma significativa el riesgo de exacerbaciones.

Causas de exacerbación

Aumento de la actividad de la enfermedad.

Polución ambiental.

Infecciones.

Insuficiencia cardíaca o arritmias.

Neumotórax.

Abandono del tratamiento.

Bibliografía

- Alsaedi A. The effects of Inhaled Corticoids in Crhonic Obstructive Pulmonary Disease Am J Med 2002;113:59
- ARMSTRONG C. ACP Updates Guideline on Diagnosis and Management of Stable COPD Am Fam Phys 2012; 85: 204
- Aveyard P Managing of smoking cessation BMJ 2007; 335: 37.
- Bafadhel M, Peterson S, De Blas MA, et al. Predictors of exacerbation risk and response to budesonide in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a post-hoc analysis of three randomised trials. Lancet Respir Med 2018; 6(2): 117-26.
- Barnes Peter. Pulmonary Pharmacology en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutic, 13ed. Chapter 40, page 727
- Barnes P. Chronic Obstructive Pulmonary Disease N. Engl. J. Med. 2000; 343:4/269-280.
- Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, Ram FS. Inhaled tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD002876.
- Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to sever chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. BMJ 2000; 320: 1297–303
- Calverley P. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease NEJM 2007; 356: 775
- Calverley P. What have we learned from large drug treatment trials in COPD? Lancet 2007; 370: 774–85
- Calverley P, Rabe K, Udo-Michael Goehring, Søren Kristiansen, Leonardo M Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials Lancet 2009; 374: 685–94
- Campbell S For chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone Arch Int. Med 1999;159:156
- Cherniak C. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease N Engl J Med 2004; 350:2689.
- Craig M. Riley, MD; Frank C. Sciurba, MD Diagnosis and Outpatient Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Review JAMA 2019; 321:786
- Decramer M. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. Lancet Respir Med 2013;1: 524
- Decramer M. Effect of Tiotropium on outcomes in patients with moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease (UPLIFT) Lancet 2009; 374:1171.
- in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease
- DEWAR, M, J.D. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnostic Considerations Am Fam Physician 2006;73:669-76

- Don Sin et al. Contemporary management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease JAMA 2003; 290:2301
- Duffy S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Evaluation and Management Med Clin N Am - (2019) - <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.005>
- Echazarreta A Prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica en aglomerados urbanos de Argentina: el estudio EPOC. ARA.L. Arch Bronconeumol. 2018;54(5):260–269
- EVENSEN A. Management of EPOC exacerbations Am Fam Phys 2010; 81: 607
- Farne HA, Cates CJ. Long-acting beta2-agonist in addition to tiotropium versus either tiotropium or long-acting beta2-agonist alone for chronic obstructive pulmonary disease. Cochrane Database Syst Rev 2015; 10(10): CD008989
- Fergusson G. Management of Chronic Pulmonary Disease N Engl. J. Med. 1993; 328:14/1017-22.
- Gershon A, Croxford R, Calzavara A, et al: Cardiovascular safety of inhaled long-acting bronchodilators in individuals with chronic obstructive pulmonary disease. JAMA Intern Med 2013; 173(13):1175-1185
- Global Initiative for Chronic Pulmonary Obstructive Disease GOLD EPOC 2024
- Graeme P. ABC of chronic obstructive pulmonary disease Pharmacological management inhaled treatment BMJ 2006;332;1439-1441
- Grimes G Medications for CPOD Am Fam Phys 2007; 76: 1141-8
- Gross N. Primary Care of the Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease—Part 2: Pharmacologic Treatment Across All Stages of Disease Am J Med 2008; 121: S 13-24
- Guía de Práctica Clínica Nacional de Tratamiento de la Adicción al Tabaco. Recomendaciones basadas en la Evidencia científica. Versión breve 2016. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000536cnt-2017-06_guia-tratamientoadiccion-tabaco_guia-breve.p.
- Hatsukami D. Tobacco addiction Lancet 2008; 317: 2027
- Hays T. Varenicline for tobacco dependence N Engl J Med 2008; 359: 2018
- Janson C. Pneumonia and pneumonia related mortality in patients with COPD treated with fixed combinations of inhaled corticosteroid and long acting β_2 agonist: observational matched cohort study (PATHOS) BMJ 2013;346:f3306 doi: 10.1136/bmj.f3306 (Published 29 May 2013)
- Kanarth B. Smoking cessation Am J Med 2002; 112:399.
- Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. Database Syst Rev 2012;7:CD009285
- Klitgaard A, Ibsen R, Hilberg O, et al. Study protocol: pneumonia and inhaled corticosteroid treatment patterns in chronic obstructive pulmonary disease – a cohort study using sequence analysis (PICCS). BMJ Open 2023;13:e072685. doi:10.1136/bmjopen-2023-072685
- Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. Am J Respir Crit Care Med 2009; 180(1): 3-10.

- Lipson D, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, et al. Once-daily single-inhaler triple versus dual therapy in patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018; 378: 1671-80
- Man P. Contemporary management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease *JAMA* 2003; 290:2313
- Martinez FJ, Peter M A Calverley*, Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomized controlled trial *Lancet* 2015; 385: 857–66
- Marck S. Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: *Am Fam Phys* 2008; 78: 87
- Melani AS. Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2015; 8(4): 479-501
- Michele TM, Pinheiro S, Iyasu S. The safety of tiotropium--the FDA's conclusions. *N Engl J Med* 2010; 363(12): 1097-9
- Mirza S. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes: Implications for Care *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1104-1112.
- Niewhowehner D. Effect of systemic Glucocorticoid on exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease *N Engl. J. Med*. 1999; 340:25/1941-47.
- Niewoehner D. Outpatient Management of Severe COPD *N Engl J Med* 2010;362:1407-16.
- Paggiaro P Inhaled corticoids in Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Lancet* 1998;351:773
- Pauwells RA Burden and clinical features of chronic obstructive *Lancet pulmonary disease* (COPD) *Lancet* 2004; 364: 613–20
- Petty T. The combination of ipratropio and albuterol is more effective than either alone *CHEST* 1995;107: 183s
- Pierce J. Antithrypsin and Emphysema *JAMA* 1988;259:2890
- Postma DS, Andrew Bush, Maarten van den Berge. Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease *Lancet* 2015; 385: 899–909
- Prat P. Role of Chest Radiography in Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Am J Med* 1997; 82:998.
- Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al., for the Clinical Efficacy Subcommittee of the American College of Physicians. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2007;147(9):634.
- Rabe K, Martinez F, M.D., Gary T. Ferguson, M.D., Chen Wang, M.D., Ph.D., Dave Sing Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med* 2020; 383:35-48
- Rabe k, Henrik Watz Chronic obstructive pulmonary disease *Lancet* 2017; 389: 1931-40.
- Radin A, MD,a Claudia Cote, MD Primary Care of the Patient with Chronic Obstructive Pulmonary Disease—Part 1: Frontline Prevention and Early Diagnosis *The American Journal of Medicine* (2008) 121, S3–S12
- Raissy H Corticosteroids in lung disease *Am J Respir Crit Care Medicine* 2013; 187: 198
- Ralalage D, Hurst JR, Chronic obstructive pulmonary disease: aetiology, pathology, physiology and outcome, *Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2023.07.008>

- Ramsdell J Use of Theophylline in COPD CHEST 1995;107:206
- Rennard S. Early chronic obstructive pulmonary disease: definition, assessment, and prevention Lancet 2015; 385: 1778–88.
- Rigotti N Treatment of Tobacco use and dependence N Engl J Med 2002;346:506
- Saint S. Antibiotics in Chronic Obstructive Pulmonary Disease exacerbations JAMA 1995; 273:12/957-60.
- Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. Lancet 2009; 374: 733–43.
- Sethi S. Inflammation in COPD: Implications for Management The American Journal of Medicine (2012) 125, 1162-1170
- Sethi S, M.D., and Timothy F. Murphy, M.D. Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease N Engl J Med 2008;359:2355-65.
- Selby P. tobacco addiction N Engl J Med 2022; 387:345
- Shawn D. Management and prevention of exacerbations of COPD BMJ 2014; 349: g5237
- Shawn D, Vandenhem K.. outpatient oral prednisone after treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease N Engl J Med 3; 348:2618
- Singh S. Long-term Use of Inhaled Corticosteroids and the Risk of Pneumonia in Chronic Obstructive Pulmonary Disease A Meta-analysis Arch Intern Med. 2009;169(3):219-229
- Singh S. Inhaled anticholinergic agents and risk of major adverse cardiovascular events with Chronic Obstructive pulmonary disease JAMA 2008; 300: 1439
- Singh S. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials Cite this as: BMJ 2011;342:d3215 doi:10.1136/bmj.d3215
- Soriano JB, Jan Zielinski, David Price Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease Lancet 2009; 374: 721–32
- Stoller J. Acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease N Engl J med 2002; 346:988
- Suissa S. Single-inhaler triple versus dual bronchodilator therapy for GOLD group E and other exacerbating patients with COPD: real-world comparative effectiveness and safety. Eur Respir J 2023; 62: 2300883
- Swar N. Supporting smoking cessation BMJ 2014;348:f7535.
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2008; 359:1543-54.
- Todd A. Lee, PharmD, PhD; Caitlyn Wilke, MS; Min Joo, MD, MPH; Kevin T. Stroupe, PhD; Jerry A. Krishnan, MD, PhD; Glen T. Schumock Outcomes Associated With Tiotropium Use in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease Arch Intern Med. 2009;169(15):1403-1410
- Vestbo J, Fabbri L, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid containing combinations and mortality in COPD. Eur Respir J 2018; 52(6): 1801230.

- Verhamme KM, Afonso A, Romio S, Stricker BC, Brusselle GG, Sturkenboom MC. Use of tiotropium Respimat Soft Mist Inhaler versus HandiHaler and mortality in patients with COPD. *Eur Respir J* 2013; 42(3): 606-15.
- Vogelmeier C, M.D., Bettina Hederer, M.D., Thomas Glaab, M.D., Hendrik Tiotropium versus Salmeterol for the Prevention of Exacerbations of COPD *N Engl J Med* 2011; 364:1093
- Wedzicha J. COPD exacerbations defining their cause and prevention *Lancet* 2007; 370: 786-96
- Wenzel R Antibiotic for prevention of acute exacerbations of COPD *N Engl J Med* 2012; 367: 340
- Whittaker S. Recent advances of acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease *Med Clin of North Am* 2020; 104: 615-630
- Wise R, MD,a and Donald P. Tashkin, MDb Optimizing Treatment of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: An Assessment of Current Therapies *The American Journal of Medicine* (2007) Vol 120 (8A), S4–S13
- Woodruff P, Alvar Agusti, Nicolas Roche, Dave Singh, Fernando J Martinez
Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management *Lancet* 2015; 385: 1789
- Zwar N Supporting smoking cessation *BMJ* 2014;348:f7535.

CAPÍTULO 6

Inmunidad y alergia

Eliseo Hernán Ferrari, Sofía Pacho Calvo y Gustavo Cerri

Antihistamínicos

La histamina es una potente bioamina que desempeña múltiples funciones tanto en procesos biológicos como patológicos. La histamina se encuentra preformada en gránulos contenidos en los mastocitos y basófilos del organismo. Sus efectos farmacológicos son mediados por cuatro subtipos de receptores, denominados del H1 al H4, que tienen una expresión diferente en los distintos tejidos. Los más importantes son los receptores H1 y H2. Los H1 se encuentran en sistema nervioso central (SNC) y en las células musculares lisas de vasos, bronquios y tracto gastrointestinal. Los receptores H2 se hallan principalmente en la membrana de las células parietales de la mucosa gástrica y en células musculares lisas de los vasos, si bien también se pueden encontrar en células del SNC. Los receptores H3 se hallan en pulmón, estómago, intestino y SNC. El receptor H4, recientemente identificado, presenta una fuerte homología estructural con el H3; se encuentra localizado fundamentalmente en la médula ósea y en células de origen hematopoyético. Son receptores asociados a proteínas G, Gq y Gs en caso de H1 y H2 respectivamente, o Gi en caso de H3 y H4.

La histamina tiene varios efectos en los tejidos. Produce hipotensión arterial al generar vasodilatación ya que relaja la musculatura lisa vascular. Produce broncoespasmo ya que genera contracción de la musculatura lisa bronquial. Estimula en forma directa las terminaciones nerviosas produciendo prurito y dolor. Incrementa la permeabilidad vascular provocando edema. Actúa sobre las células dendríticas, inhibiendo su capacidad de estimular la diferenciación de las células T CD4⁺ en un perfil Th1 y promoviendo su diferenciación hacia un perfil Th2. Los receptores H2 estimulan la secreción de ácido y pepsina.

En este capítulo se hará énfasis principalmente en los antihistamínicos antagonistas del receptor H1 entendiendo su implicancia farmacológica y clínica en las diversas patologías.

Los antagonistas del receptor H1 producen disminución de la permeabilidad capilar y de la exudación de fluidos, proteínas y células, ocasionan aumento de la resistencia periférica, reducen la actividad en el músculo liso y la estimulación aferente de las fibras C de

los nervios disminuyendo el prurito. Tienen efectos antialérgicos y antiinflamatorios. Suprimen la liberación de mediadores y la expresión de diferentes citoquinas implicadas en las reacciones alérgicas.

Las principales indicaciones de antihistamínicos son los procesos vinculados a reacciones alérgicas sobre todo de tipo 1, donde la desgranulación de los mastocitos juega un papel central.

Las principales patologías por las que se utiliza en la práctica clínica son:

- Reacciones de hipersensibilidad tipo 1.
- Rinitis alérgica.
- Urticaria.
- Conjuntivitis alérgica.
- Resfrió.
- Sedantes laberínticos, para el tratamiento del vértigo.

Clasificación de los antihistamínicos

Los antagonistas de los receptores H1 se pueden clasificar desde el punto de vista químico, aunque esta clasificación es poco práctica. La clasificación más utilizada es en generaciones, encontrándose los de primera generación y los de segunda generación. Ambas clasificaciones se ejemplifican a continuación (Figura 6.1) (*Máspero J*).

Tabla 6.1

La eficacia es similar entre los de primera y segunda generación

	PRIMERA GENERACIÓN	SEGUNDA GENERACIÓN
Alquilaminas	Bromfeniramina *Clorfeniramina Dexclorfeniramina	Acrivastina
Piperacinas	*Hidroxicina Oxatomida Ciclicina	*Cetirizina *Levocetirizina
Piperidinas	*Cicloheptadina *Ketotifeno Azatadina	*Loratadina *Desloratadina *Fexofenadina Astemizol Levocabastina Terfenadina
Etolaminas	Carbinoxamina Clemastina *Dimenhidrato *Difenhidramina Doxilamina Feniltoloxamina	
Etilendiaminas	Antazolina Pirilamina Tripeleminina	
Fenatiacinas	Prometacina Metilacina	
Otros	*Doxepina	*Azelaastina Emedastina *Epinaastina *Olopatadina

Seguridad

Los efectos adversos de los antihistamínicos antagonistas de H1 son numerosos y se relacionan con su estructura química y su funcionalidad. La mayoría se observa con el uso de antihistamínicos de primera generación porque atraviesan la barrera hematoencefálica, produciendo sedación y efectos colaterales neurológicos, aún en dosis terapéuticas. Esto se debe a su actividad sobre receptores en el sistema nervioso central. Pueden producir somnolencia, alteraciones cognitivas con compromiso de memoria, mareos, cefalea y una disminución general de las capacidades psicomotoras del paciente.

Tiene efecto antagonista sobre los receptores muscarínicos y pueden producir sequedad bucal, dificultad en la micción y taquicardia sinusal. Actúan sobre los receptores α -adrenérgicos y puede ocasionar mareos e hipotensión ortostática. Se han descrito arritmias cardíacas por prolongación del QT. Producen aumento del apetito y del peso.

Ningún antihistamínico ha sido designado categoría A por la FDA en el embarazo. Algunos como clorfeniramina, difenhidramina, cetirizina, levocetirizina, loratadina y la formulación oftálmica de emedastina han sido designados como Categoría B. (*Simmons KJ*).

Farmacocinética y farmacodinamia

Las características farmacocinéticas de los antihistamínicos están mejor estudiadas y establecidas para los antihistamínicos de segunda generación.

Los antihistamínicos son fármacos dosis dependientes, que no producen tolerancia.

Entre los de primera generación tenemos la Difenhidramina, antihistamínico que se puede administrar por vía oral, endovenosa, intramuscular y tópica. Una vez ingerida por vía oral alcanza la concentración máxima en sangre a las 2 horas, permaneciendo en ella 2 horas más. Se elimina por vía hepática con una vida media de 4 a 8 horas (*Randal & Skidgel*).

La cetirizina, levocetirizina, desloratadina, fexofenadina, loratadina, son los que mayor cantidad de estudios controlados randomizados y prospectivos presentan. Se administran por vía oral únicamente, teniendo una buena y rápida absorción a nivel del tracto digestivo, comienzan a actuar 1 a 2 horas después de la dosis oral, con un pico máximo a las 5 a 8 horas. La duración de la acción de la mayoría de los antihistamínicos de segunda generación es, por lo menos, de 24 horas y puede aumentar en caso de disfunción hepática o renal requiriendo ajustes de dosis. Pueden tener efecto residual de supresión a nivel cutáneo una vez suspendidos, que es de 1 día para loratadina y desloratadina, y de hasta 3 a 4 días para cetirizina o levocetirizina.

El metabolismo de todos los antihistamínicos de primera generación y de algunos de segunda generación, cetirizina, loratadina y desloratadina, es fundamentalmente hepático, dependiente de la enzima citocromo p-450, con lo cual inhibidores de esta enzima (macrólidos,

eritromicina, imidazoles y ketoconazol) aumentan la concentración plasmática de antihistamínicos sin metabolizar y pueden generar toxicidad.

Los antihistamínicos se excretan por vía renal y fecal y algunos de ellos lo hacen sin metabolizar como ser el 50% de la cetirizina, el 85% de la levocetirizina y el 80% de la fexofenadina (*Randal A. Skidgel-Simmons KJ*).

Interacciones

Por sus efectos sedantes, los de primera generación potencian los efectos de depresores como el alcohol o benzodiacepinas.

Hay que tener en cuenta la interacción de aquellos antihistamínicos que se metabolizan a través de la enzima citocromo p-450 con aquellos inductores o inhibidores de la misma.

Dosis

- Clorfeniramina 4 mg cada 6 horas.
- Difenhidramina 25 a 50 mg cada 6 a 8 horas.
- Loratadina 10 mg una vez al día.
- Cetirizina 5 a 10 mg/día.
- Desloratadina 5 mg/día.
- Fexofenadina 60 mg 2 veces al día.

Rinitis alérgica

Se define por la presencia de síntomas de rinorrea, estornudos, prurito nasal y congestión causados por reacciones mediadas por la inmunoglobulina E (Ig E) (*Wheatley L*).

La rinitis alérgica tiene una prevalencia en Estados Unidos de 10 a 30% en base a síntomas autorreportados, pero podría ser mayor (*Plaut M-Cox L-Wheatley L*). En América Latina llegaría hasta un 27 a 37% en niños. En la Argentina se calcula en 16,7%.⁶ Muchas veces suelen coexistir con otras enfermedades alérgicas como eczema, sobre todo en niños, o bien conjuntivitis alérgica y asma a cualquier edad (*Asher et al-Björkstén et al- Plaut M-Wheatley L*).

La atopía es una enfermedad multifactorial, con una base genética y múltiples fenotipos clínicos. La sensibilización a los alérgenos ocurre en etapas tempranas de la vida (Figura 6.1). La historia natural tiende a la progresión y la prevalencia está en aumento en el mundo occidental (*Bernstein J*).

Cuando las personas son expuestas a los alérgenos, en cuestión de minutos pueden desarrollar los primeros síntomas. La Ig E ocasiona desgranulación de los mastocitos y

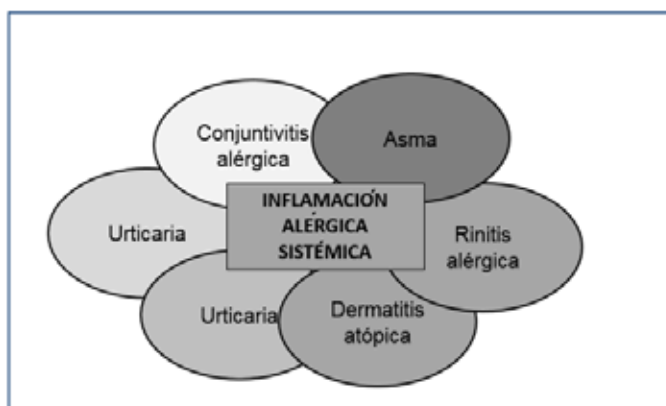
liberación de mediadores como histamina, prostaglandinas y leucotrienos. En una primera fase hay desarrollo de edema por vasodilatación y escape de exudado, pero en la fase tardía se desarrolla una inflamación crónica en que los mastocitos, eosinófilos y basófilos juegan un papel central (Figura 2).

Distintos alérgenos pueden ser los causales de la rinitis alérgica: en niños son muy comunes el polvo ambiental, ácaros y la caspa de animales. Otros alérgenos son el pelo de animales, pólenes, hongos del medio ambiente, ácaros que se hallan en el polvo ambiental y cucarachas. Los alimentos como huevos, leche, pescados y soja también pueden tener un rol causal (*Lambert M*).

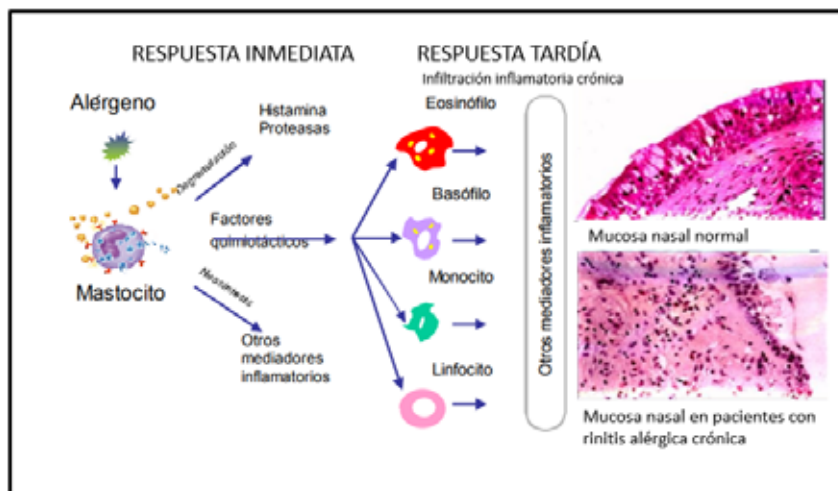
Los síntomas son rinorrea acuosa, estornudos, a veces en salvas, prurito nasal y síntomas oculares como picazón e inyección conjuntival. Se acompañan de congestión nasal y secreción posterior. Hasta 40% de los pacientes pueden sufrir trastornos del sueño. Pueden tener irritabilidad, cefalea y cansancio.

Figura 6.1

Enfermedades asociadas a rinitis alérgica



El diagnóstico suele ser clínico y se apoya en la buena respuesta al tratamiento con antihistamínicos y corticoides nasales (*Plaut M-Wheatley L- Lambert M*). Existen otras rinitis no alérgicas que suscitan el diagnóstico diferencial y podrían representar hasta uno de cada cinco pacientes. Se puede sospechar que la rinitis no es alérgica cuando el paciente no tiene antecedente de atopía en el medio familiar, si no hay prurito nasal, o bien si se hicieron pruebas cutáneas que no dieron resultados positivos, pues tienen un alto valor predictivo negativo (*Bernstein J-Bret W*).

Figura 6.2*Fisiopatología de la rinitis alérgica*

La determinación de Ig E total no tiene valor en el diagnóstico de rinitis alérgica y puede estar en valores normales. Solo sirve de orientación. Más específico sería la determinación de Ig E específica o los test cutáneos como *prick Test*.

En la medida de lo posible, en el tratamiento se deben evitar los alérgenos. Algo similar a las recomendaciones planteadas en el manejo del paciente con asma alérgica.

Otra opción terapéutica son los corticoides tópicos intranasales, los cuales son de elección para rinitis alérgica de moderada a severa, éstos comienzan a actuar en los primeros días, pero el pico se logra en algunas semanas. Son más eficaces que antiH2, sobre todo en el control de la congestión nasal. Pueden producir, como efecto adverso, epistaxis.

En general hasta 2/3 de los adultos mejoran con el tratamiento instituido. La inmunoterapia se ha ensayado con algún éxito (*Frew A*). Se puede administrar por vía subcutánea o sublingual (*Plaut M-Wheatley L-Lehman J*).

Resfrío

Una infección leve y autolimitada de las vías respiratorias superiores caracterizada por congestión y secreción nasal, estornudos, dolor de garganta y tos de etiología principalmente viral.

La incidencia varía según el grupo etario y la época del año.

Si bien se creía anteriormente que los antihistamínicos mejoraban los síntomas del resfrío común, en diferentes ensayos clínicos y metaanálisis de Cochrane se evidenció que no mejoran ni producen alivio de estos.

En algunos casos se puede emplear asociado a pseudoefedrina para aprovechar el efecto vasoconstrictor de esta última. Se debe emplear por pocos días por el riesgo de rinitis vasomotora y, además, por los efectos sistémicos de la pseudoefedrina (*Simasek M*).

Urticaria

Se trata de un grupo heterogéneo de lesiones que adoptan aspecto de pápulas polimórficas de tamaño variable, redondeadas, entre 1 a 2 cm. Son evanescentes y duran menos de 24 horas. Son de carácter migratriz, toman tronco y extremidades y respetan manos. Se acompañan de prurito o ardor que son transitorios y la piel recupera su aspecto normal, por lo general, dentro de 1 a 24 horas (*Máspero J-Lang D-Zuberbier T*).

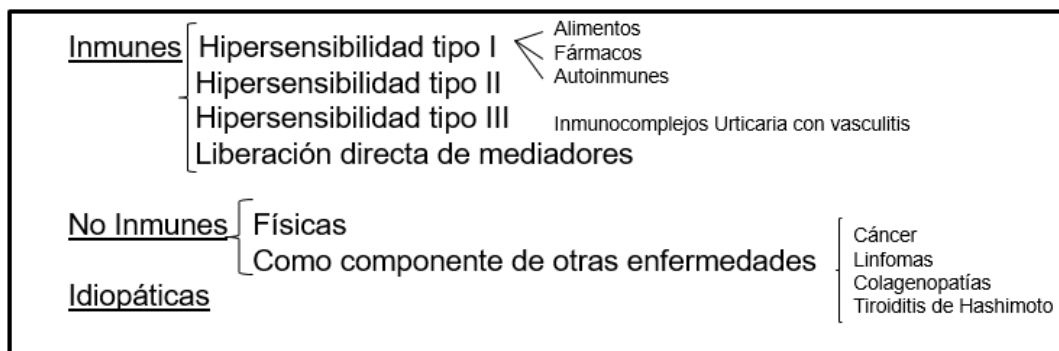
La urticaria puede afectar a 15 a 20% de la población en algún momento de sus vidas.

La urticaria se puede clasificar de diversas formas, en aguda cuando tiene una duración menor a 6 semanas o crónica cuando es mayor a dicho tiempo, puede ser inmune o no inmune, espontánea o inducible (de aparición rápida y se limitan en menos de 2 horas). Existen urticarias físicas, desencadenadas por estímulos externos como el frío o el calor, vibración. Entre las urticarias físicas tenemos el dermatografismo. La urticaria colinérgica se produce por aumento de la temperatura corporal central, aparece ante ejercicios, duchas de agua caliente o cualquier circunstancia que ocasione aumento de la temperatura.

La urticaria aguda puede ser producida por reacciones de hipersensibilidad tipo 1 mediada por Ig E. Se produce, sobre todo, por desgranulación de los mastocitos y liberación de mediadores, fundamentalmente histamina, pero también intervienen leucotrienos y factor activador plaquetario. Entre las causas de urticaria aguda tenemos fármacos como aspirina, AINEs, opioides, antibióticos (penicilina, sulfonamidas, vancomicina) IECA, beta bloqueantes y anticonceptivos. También la pueden desencadenar alimentos como nueces, huevo, leche y pescado. Infecciones virales como mononucleosis, hepatitis A y B y algunas parasitosis. Un caso especial son los agentes de radiocontraste iodado. Otros mecanismos inmunes pueden estar involucrados, como ser reacciones de hipersensibilidad tipo II con inmunocomplejos, hipersensibilidad tipo III y liberación directa de mediadores (Figura 4).

Tabla 6.2

Causas de urticaria



La urticaria crónica es menos frecuente y su prevalencia es de 1%. Puede ser causada por enfermedades inmunológicas como AR, lupus, síndrome de Sjogren. Se vincula a

hipotiroidismo o hipertiroidismo y, sobre todo, a presencia de autoinmunidad tiroidea. También se ha vinculado a enfermedades oncológicas como cáncer de colon, linfomas y enfermedad por *helicobacter pylori*. Un 50 a 70% terminan siendo idiopáticas (*Kaplan A-Shaeffer P-Muller B*).

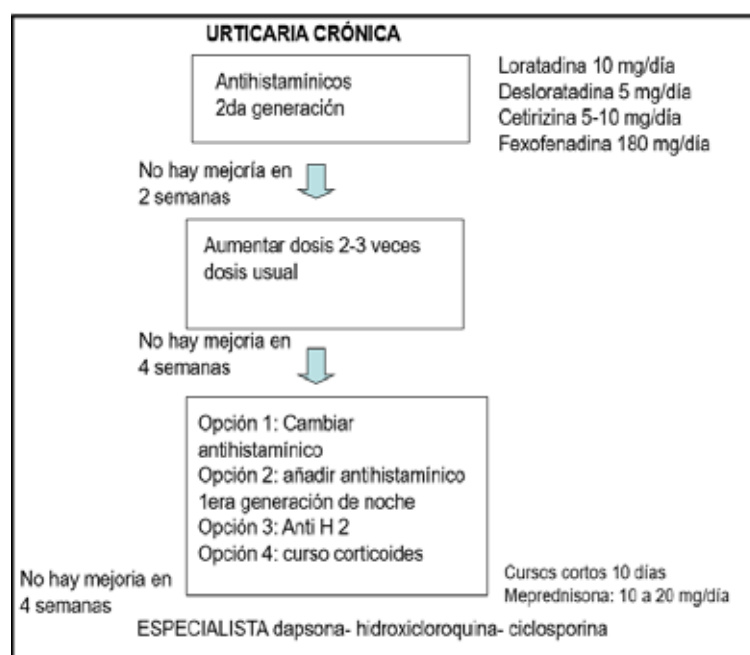
Se debe hacer estudios a fin de descartar causas secundarias. Entre ellos hemograma, ERS, proteinograma, FR, hepatograma, glucemia, creatinina, TSH y anticuerpos TPO. Se puede investigar presencia de H pylori en casos de duda.

El tratamiento consiste en evitar factores desencadenantes y tratar enfermedades relacionadas.

Dentro del tratamiento farmacológico podemos contar con los antihistamínicos (de primera y segunda generación). Se pueden incrementar dosis de acuerdo con la respuesta. Otras opciones ante falta de respuesta son montelukast. En pacientes severamente afectados que no responden, se pueden ensayar ciclosporina u omalizumab (Figura 6.5) (*Lang D*)

Tabla 6.3

Manejo de la urticaria crónica



Anafilaxia

La anafilaxia es una reacción de hipersensibilidad sistémica, seria y potencialmente fatal, que aparece en forma súbita e inesperada, causada por la liberación rápida y masiva de potentes mediadores, como la histamina, de los mastocitos tisulares y los basófilos circulantes después del contacto con una sustancia causante de alergia (*Fisher M-Tang A-Werner J*).

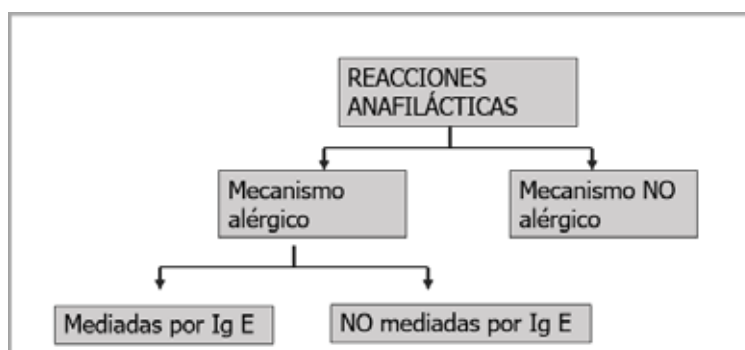
Tiene una incidencia de 50 casos por 100 mil al año y una mortalidad de alrededor de 1% (*Frommer L-Kemp SF*).

Las reacciones anafilácticas pueden ser ocasionadas por un mecanismo inmune de hipersensibilidad tipo I, mediado por Ig E. Existen otras formas no mediadas por Ig E y reacciones de tipos pseudoalérgicas, llamadas de tipo anafilactoide (Figura 6.6) (*Tang A-Simmons E*). Una de las causas comunes son las picaduras de insectos, que causan hasta 40 muertes por año en Estados Unidos (*Casale T*).

Las principales causas de anafilaxia se muestran en la Figura 6.6.

Tabla 6.4

Tipo de reacciones anafilácticas



Los síntomas cutáneos se encuentran frecuentemente en la anafilaxia, en un 90% de los casos, estos incluyen urticaria y angioedema. En mucosas se suele ver inyección conjuntival. En aparato respiratorio pueden presentarse disnea y sibilancias en la mitad de los casos. El edema de glotis es una de las manifestaciones más graves y se desarrolla en 20%. También síntomas cardiovasculares como mareos, síncope o hipotensión en 1/3 de los casos. Se desarrollan síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea en 20% de los casos (*Tang A-Simmons E*).

Tabla 6.5

Principales causas de reacciones anafilácticas

Alimentos 1/3	DROGAS	Insectos	Medios de contraste
Moluscos	AAS	Abejas	
Bananas	Penicilina	Avispas	
Pescado	Ciprofloxacina	Hormigas	
Te	Tetraciclinas		Látex
Sésamo	Nitrofurantoina		
Frutas secas	Anfotericina		

Es una emergencia médica. El tratamiento posee varias etapas.

- Primero y fundamental es el cuidado de la vía aérea, que puede estar comprometido por el edema de glotis (*Tang A-Simmons E*).

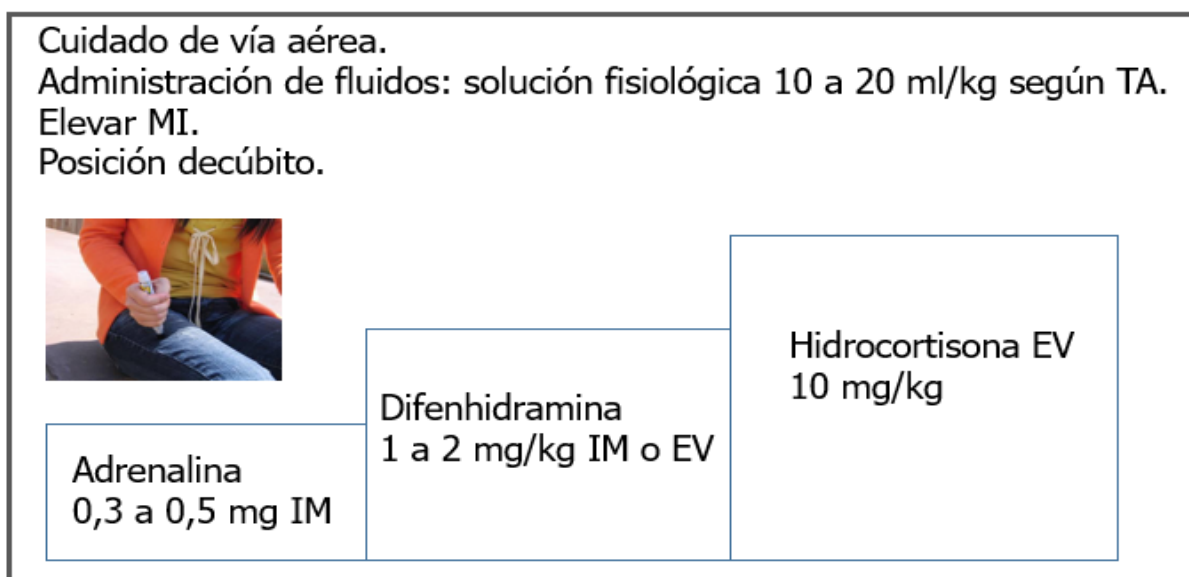
- Cuidado cardiovascular, se procede a la administración de fluidos, preferiblemente cristaloides como solución fisiológica 10 a 20 ml/kg según el valor de presión arterial. (*Tang A-Simmons E*).

- El primer escalón dentro del tratamiento farmacológico lo ocupa la adrenalina en dosis de 0,3 a 0,5 mg por vía IM, que se puede repetir en 5 a 15 minutos. Luego se pasa a la administración de un antihistamínico como difenhidramina vía IM o EV en dosis de 50 mg, y en tercer escalón el corticoide, hidrocortisona 250 mg.

Dado que los corticoides y los antihistamínicos demoran en comenzar a actuar, su finalidad, más que tratar el episodio, es prevenir las reacciones bifásicas demoradas que pueden aparecer a las 5 u 8 y hasta 72 horas con un nuevo episodio. Se puede continuar con un curso corto de corticoides orales en dosis de 30 a 60 mg de prednisona (*Tang A-Simmons E-Frommer L*).

Tabla 6.6

Tratamiento de las reacciones anafilácticas



Vertigo

El vértigo es el movimiento ilusorio percibido por una persona, ya sea de sí mismo o del entorno.

El número estimado de visitas a urgencias en Estados Unidos por vértigo fue de 3,9 millones en un año.

Los antihistamínicos tienen un efecto sedante laberíntico que permite su empleo en el manejo de esta patología. La opción más utilizada son los antihistamínicos de primera generación, una opción el dimenhidrinato.

Bibliografía

2014;69(7):868–87.

Asher et al Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006; 368: 733-43.

Bernstenin J Allergic Rhinitis A Review *JAMA*. 2024;331(10):866-877.

Björkstén et al Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19: 110.

Brett W. Chronic rhinosinusitis in adults. *The American Journ of medicine* 2008; 121: 185

Casale T. Hymenoptera Sting hypersensitivity *N Engl J Med* 2014; 370: 1432

Cox L. Approach to patients with allergic rhinitis. *Med Clin of North Am* 2020; 104: 77

Fisher m. Treatment of acute anaphylaxis *BMJ* 1995; 311: 731.

Frew A, Sublingual Immunotherapy *N Engl J Med* 2008;358:2259-64.

Frommer L. Prevention of anaphylaxis *Am J Med* 2016; 129: 1244.

Jonathan Graham1 Cost Utility of Omalizumab Compared with Standard of Care for the Treatment of Chronic Spontaneous Urticaria *Pharmacoeconomics* (2016) 34:815–827

Kaplan A. Chronic urticaria and Angioedema *N Engl J Med* 2002; 346:175.

Kemp SF, RF Lockey Anaphylaxis: A review of causes and mechanisms (*J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: 341-8.)

Lambert M. Practice parameters of managing Allergic Rhinitis. *Am Fam Phys* 2009; 80:79

Lang D. Chronic urticaria *N Engl J Med* 2022; 387: 824

Lehman J. Office management of Allergic Rhinitis *Am J Med* 2007; 120:659.

Máspero J, Hugo Cabrera, LeditArduoso, Mónica De Gennaro, Ramón Fernández Bussy. Guía argentina de urticaria y angioedema *Medicina* (Buenos Aires) 2014; 74 (supl. i): 1-53.

Muller B. Urticaria and angioedema *Am Fam Phys* 2004; 69:1123.

Plaut P. Allergic Rhinitis *N Engl J Med* 2005; 353: 1934.

Randal A. Skidgel, in *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Inflammation, Immunomodulation, and Hematopoiesis Chapter 32. Histamine, Bradykinin, and Their Antagonists. *Goodman & Gilman's* 13 ed. Chapter 39, page 711

Saber Tehrani AS, Coughlan D, Hsieh YH, et al. Rising annual costs of dizziness presentations to U.S. emergency departments. *Acad Emerg Med*. 2013;20(7):689-696.

Schaffer P. Urticaria *Am Fam Phys* 2011;83: 1078.

Simasek M. Treatment of the Common Cold *Am Fam Phys* 2007;75:515

Simmons E. Anaphylaxis: the acute episode and beyond *BMJ* 2013;346:f602.

Simmons KJ. Advances in antihistamines *N Engl J Med* 2004;351:2203.

Slater JW, Zechin AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999;57:31-47.

Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H, Mackinnon HF. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst REV*. 2003.

- Tang Angela. A practical guidelines to anaphylaxis Am Fam Phys 2003; 68: 1325
- Werner J. Pichler, Jaqueline Adam, Barbara Daubner, Drug Hypersensitivity Reactions: Pathomechanism and Clinical Symptoms Med Clin N Am 94 (2010) 645–664.
- Wheatley L, M.D., M.P.H., and Alkis Allergic Rhinitis N Engl J Med 2015;372:456-63.
- Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. Am J Med. 2004; 116: 338-344.
- Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. Allergy.

CAPÍTULO 7

Diabetes

Eliseo Hernán Ferrari y Carolina Pérez Duhalde

Es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por la presencia de hiperglucemia debida a un defecto en la secreción de insulina o una alteración en su acción o ambas situaciones.

Hace algunos años *Asociación Americana de Diabetología* decidió modificar la clasificación de la enfermedad, reemplazando la denominación de diabetes insulino dependiente o no insulino dependiente por el término diabetes tipo 1 y tipo 2 respectivamente (Tabla 7.1). La diabetes tipo 2 es la más frecuente, representando alrededor de un 90% de los casos (*Chatterjee S-ElSayed NA*).

La diabetes es una enfermedad prevalente con un gran impacto socio sanitario poblacional. Tiene un alta carga de morbilidad, determinando un deterioro en la calidad de vida y una reducción de la expectativa de vida de los pacientes, el 46% de las muertes asociadas a la diabetes ocurren en pacientes menores de 60 años. En la actualidad la prevalencia de la enfermedad alcanza entre un 8,4% y un 12,7%, entre los mayores de 20 años; y si analizamos la prediabetes las cifras alcanzan valores cercanos a 7.3%.

Es importante resaltar que de los pacientes con diagnóstico de diabetes cerca de más del 50% tienen como enfermedad asociada a la hipertensión y la dislipemia, y un 32,4% presenta obesidad y el 33,7% sobrepeso.

Tabla 7.1*Diabetes Clasificación*

Diabetes tipo 1	
	Diabetes tipo 2
Otros tipos de Diabetes -Defectos genéticos en la célula Beta como ser en el MODY que es una forma de diabetes heredada, de presentación autosómico dominante. -Defectos genéticos en la acción de la Insulina -Enfermedades del Páncreas: Pancreatitis crónica, Hemocromatosis, Neoplasias de Páncreas, Fibrosis Quística. -Endocrinopatías. Acromegalia, Síndrome de Cushing, Glucagonoma, Feocromocitoma, Aldosteronoma o Somatotatinoma. -Drogas: Corticoides, Pentamidina, interferón A. -Formas infrecuentes: Síndrome del Hombre Rígido o Anticuerpos Antirreceptor de la Insulina. Diabetes Gestacional.	

Diabetes tipo 1

Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen un déficit absoluto en la secreción de insulina, secundaria a la destrucción autoinmune de los islotes de células beta del páncreas. Es de menor prevalencia que la diabetes tipo 2, representando entre un 5 a 10% de los diabéticos, con un pico de edad de presentación entre los 12 y 18 años (*Daneman D*).

La susceptibilidad es heredada a tal punto que en gemelos la posibilidad de desarrollo de diabetes alcanza un 50%, y se la vincula al sistema HLA (HLA DR 3, DR 4 y DQ8 en el 95%). (Chatterjee S-ElSayed NA-Di Miglio L).

El rasgo anatómico más evidente es la insulinitis auto inmune, cuyo factor desencadenante suele ser una infección virósica secundaria a virus varicela, citomegalovirus o coxsackie.

La presencia de auto anticuerpos es bastante frecuente en los pacientes y se describen varios tipos: anti-islote, anti-insulina, anti-glutamico decarboxilasa (GAD), y tirosinofosfatasa 1 A. Los anticuerpos anti-islotes se hallan en 0,5% de las personas sanas, 3 a 4% en los pacientes con antecedentes en primer grado y en un 80% de los diabéticos tipo 1. Se distingue otra forma de presentación, la idiopática, donde los anticuerpos son negativos; sin embargo, los pacientes tienen bajos niveles de péptido C y un déficit absoluto en los niveles de insulina.

Algunos pacientes, mayores de 40 años, pueden tener una forma de diabetes de tipo inmune de comienzo tardío. Se los denomina LADA (*Latent Autoimmune Diabetes Adult*) y se asocia a otras enfermedades autoinmunes (hipotiroidismo, AR, Enf. celíaca), como también

suelen tener IMC menor a 25 kg/m², antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes y/o presencia de anticuerpos GAD.

Diabetes tipo 2

Es la forma más frecuente de la enfermedad, representando el 90-95% de los casos. En su desarrollo la herencia juega un rol importante. La presencia de historia familiar positiva aumenta el riesgo de desarrollo de diabetes entre 2 a 4 veces. Si hay un familiar de primer grado, el riesgo de diabetes a lo largo de la vida es de 38%, pero si hay dos familiares se eleva a 60% (*Nolan C-Shulman GI*).

Epidemiología

La prevalencia global de la enfermedad es de alrededor de 10%, con amplia dispersión de los valores en distintos países. Hay países con prevalencia muy alta que supera el 20% como Samoa, mientras que en Estados Unidos un análisis de población del estudio *NHANES*, sobre 43.439 adultos, mostró un aumento de la prevalencia de 7,7 a 9,3% en la última década otros. En Argentina la prevalencia se halla entre 8,5 a 12% según la 4ta encuesta de factores de riesgo. La prevalencia de diabetes tipo 2 está en aumento en el mundo occidental, vinculado al incremento del desarrollo de obesidad. (*Cheung B-Selvin E- GBD 2021 Diabetes Collaborators*-Yilling J*). Se calcula que estaría llegando actualmente a 14,8% de la población.

Fisiopatología

Existe mucha heterogeneidad que explica distintas formas de presentación de la diabetes (*Taylor R*). Para explicar cómo se produce el desarrollo de la diabetes tipo 2, se recurría clásicamente a una tríada alterada. Esta tríada estaba constituida por la alteración de la función beta del páncreas, la alteración de la captación de glucosa por el músculo y la producción aumentada de glucosa por el hígado. Hoy este concepto se ha ampliado y se suele considerar un verdadero octeto fisiopatológico (Figura 7.1) que trataría de explicar el desarrollo de la diabetes (*De Fronzo R-Nolan C-Santoro A*).

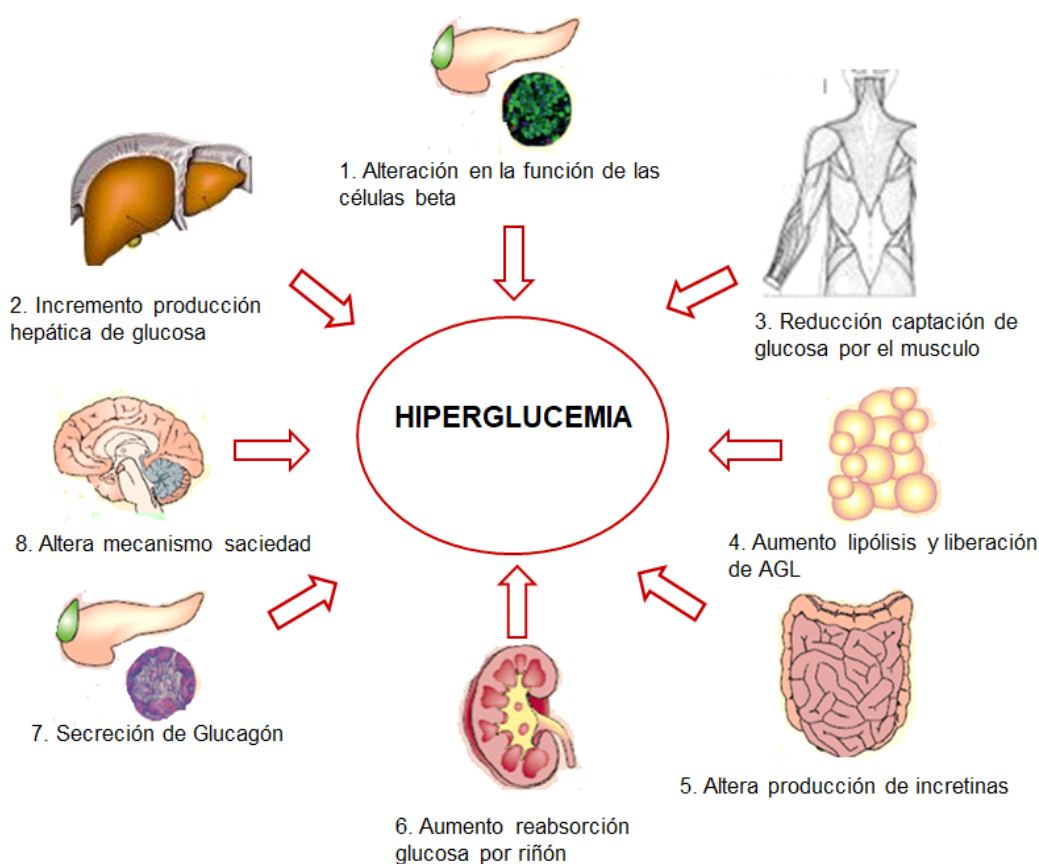
Inicialmente el páncreas produce mayor cantidad de insulina, pues existe resistencia en los tejidos a sus efectos: captar glucosa en el músculo esquelético y suprimir la síntesis de glucosa en el hígado. La insulinorresistencia puede estar presente varios años antes que aparezca la diabetes, formando parte del diagnóstico de síndrome metabólico.

Este estado de secreción aumentada se ve en el inicio de la enfermedad e incluso la precede en la etapa de prediabetes (Figura 7.2). Con el tiempo se produce un agotamiento de la función beta (*Stumvoll M*).

Sobre esta tríada inicial, se plantea un esquema más complejo que constituye un verdadero **octeto fisiopatológico** (Figura 7.1). Se produce una alteración en el tejido adiposo, con aumento de las concentraciones de ácidos grasos libres y varias citoquinas liberadas por el tejido adiposo en exceso, que tienen un efecto negativo en la cascada de activación de la insulina. Los ácidos grasos libres y el exceso de diacilglicerol reducen la captación de glucosa por el músculo aumentando la insulinoresistencia y estimulan la gluconeogénesis en hígado aumentando, por ende, la producción de glucosa (*De Fronzo R- Santoro Anna*). Se propone que el tejido adiposo tiene actividad endócrina y libera leptina vinculada al mecanismo de la saciedad. Pero a esto se suman niveles reducidos de receptor Glut 4 en los adipocitos con menor captación de glucosa. Se genera aumento de los niveles de la proteína RBP4 que ocasiona reducción en los receptores Glut 4.

Figura 7.1

Octeto fisiopatológico que explica el desarrollo de diabetes tipo 2



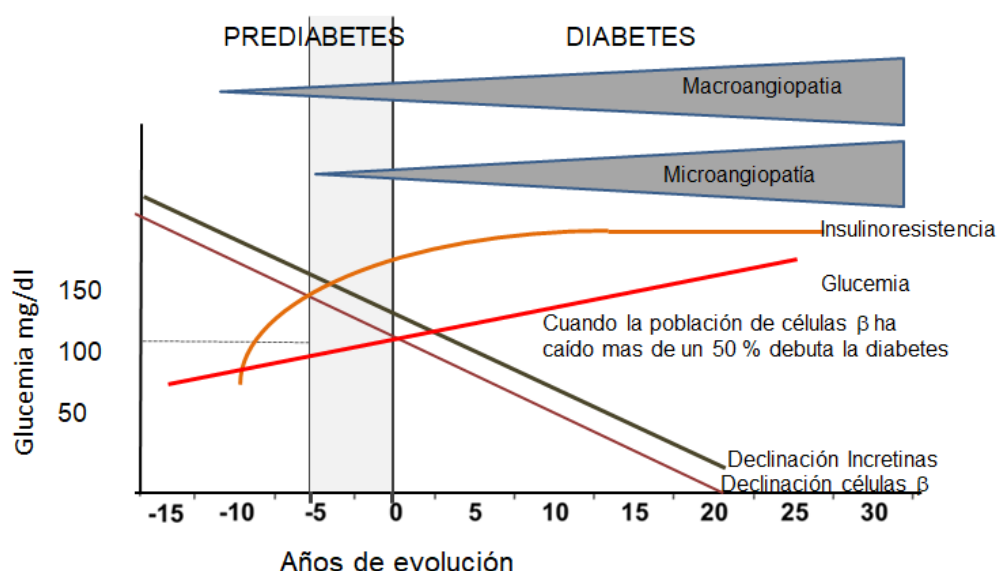
Se produce reducción de los niveles de incretinas que se sintetizan en el intestino delgado. Las incretinas representan hasta 70% de la secreción de insulina ante la estimulación de la glucosa postprandial. Las incretinas son el péptido de acción insulinotrópica (*GIP*) y el *glucagón like peptide-1 (GLP-1)* (*De Fronzo R*).

Hay una alteración del páncreas expresada en una inapropiada producción de glucagón por las células alfa en ayunas que no se suprime adecuadamente con las comidas y lleva a hiperglucemia (*De Fronzo R*).

Se altera la función del riñón que juega un rol adicional en el incremento de la glucemia. En el riñón hay un aumento de la reabsorción de glucosa a través de una proteína transporte SGLT-2 en el túbulo contorneado proximal. También aumenta la gluconeogénesis en riñón con mayor producción de glucosa (*De Fronzo R*).

Figura 7.2

Historia natural de la diabetes. Se debe haber perdido el 50 % de la función de las células beta antes de la aparición de diabetes



Diagnóstico

El diagnóstico de diabetes se hace ante alguno de los siguientes criterios:

- Presencia de síntomas clínicos compatibles como poliuria, polidipsia o pérdida de peso y glucemias en cualquier momento del día iguales o mayores a 200 mg/dl.
- Glucemia en ayunas igual o mayor a 126 mg/dl. Debemos asegurar un ayuno de, al menos, 8 horas y se debe confirmar este valor con una segunda determinación antes de arribar al diagnóstico de diabetes mellitus.
- Glucemia igual o mayor a 200 mg/dl luego de 2 horas de una prueba de tolerancia oral o la glucosa (*Patel P-Mostafa F-Rao S-Elsayed NA-Vijan S*).

Glucemia en ayunas alterada: se considera cuando los valores de glucemia se encuentran entre 110 a 125 mg/dl según las recomendaciones de la OMS. Estos pacientes no son diabéticos y representan un grupo intermedio de personas con un riesgo mayor de padecer diabetes en un futuro.

La Asociación Americana de Diabetes sugirió reducir los valores de inclusión a 100 mg/dl (*Patel P-Mostafa F-Rao S-Elsayed NA*).

Tolerancia a la glucosa disminuida: incluye a personas con valores de la glucemia luego de una prueba de tolerancia a la glucosa entre 140 y 200 mg/dl a las dos horas.

Recientemente ambas categorías han sido nuevamente englobadas en el término **prediabetes**, dado el riesgo elevado de estos pacientes de evolucionar a diabetes tipo 2. Son pacientes que tienen mayor riesgo de evolucionar a diabetes en una proporción de 5 a 10% por año (*Patel P-Mostafa F-Rao S-Elsayed NA*).

Detección

La diabetes suele diagnosticarse tardíamente, se calcula que en promedio 7 años post-debut. Para este momento cerca de un 15 a 20% ya tienen microangiopatía y compromiso retiniano, y un 10 % proteinuria. (*Ienzuchi S-Rao S-Clark C*). Por esta razón las principales sociedades científicas recomiendan realizar pruebas de detección seleccionando a aquellos grupos poblacionales de mayor riesgo (Tabla 7.2).

Si los valores de laboratorio arrojan resultados normales y no hay cambios en los factores de riesgo se debe continuar testeando cada 3 años, mientras que si da alterado el control debe ser más estricto, anual.

Tabla 7.2

Detección de diabetes tipo 2. Criterios ADA 2024

1. Edad mayor a 35 años y repetir cada 3 años si el valor es normal y si no hay cambios en los factores de riesgo. Si da alterado control más estricto, en 1 año
2. Considerar testear independientemente de la edad si IMC mayor 25 (23 asiáticos) si presentan:
• Antecedentes familiares de primer grado con diabetes.
• Poblaciones de alto riesgo étnico.
• Hipertensión.
• Dislipemia (C-HDL menor a 35mg/dl TAG mayor a 250mg/dl)
• Glucemia elevada en análisis previos.
• Enfermedad cardiovascular establecida
• Sedentarismo

• Síndrome de ovario poliquístico
• Signos de insulinoresistencia (acantosis nigricans, obesidad, perímetro abdominal aumentado)
3. Antecedentes de Diabetes Gestacional
4. Historia personal de pancreatitis, fibrosis quística o consumo de fármacos con riesgo a desarrollo de diabetes (HART, glucocorticoides, estatinas, antipsicóticos de segunda generación, tiazidas). En este subgrupo en general el control es anual.

Tratamiento objetivos

El tratamiento de la DBT tipo 2 debe ser realizado con un abordaje multidisciplinario y con un enfoque multidimensional, a fin de no sólo lograr alcanzar los objetivos operativos sino poder reducir las complicaciones microvasculares y macrovasculares, que son causa de la discapacidad y mortalidad en los adultos. De hecho es para resaltar que el 46% de las muertes asociadas a la diabetes ocurren en pacientes menores de 60 años, y que la diabetes es la primer causa de ceguera no traumática y responsable de cerca del 50% de las amputaciones no traumáticas y del 13-20% de los pacientes de hemodialisis.

La selección del tratamiento farmacológico en la diabetes tipo 2 así como en el resto de las patologías que analizamos está basada en un enfoque basado en criterios de selección teniendo en cuenta la eficacia, seguridad, conveniencia y costo que iremos tratando de desarrollar en los distintos materiales.

Intensidad del tratamiento para el control glucémico

Es ampliamente conocido que el control glucémico (glucemia en ayuno, post-prandial y Hb A1C) es fundamental para evitar la progresión y disminución de las complicaciones asociadas con la diabetes.

El estudio *UKPDS 33* en un seguimiento de alrededor de 10 años demostró que un valor de HbA1c de 7%, redujo las complicaciones sobre todo microvasculares vinculadas a diabetes. En la prolongación del estudios en los beneficios se mantuvieron agregando un beneficio adicional en la reducción de riesgo de infarto de miocardio (*Holman RR*). Esto mostraba que que un buen control metabólico tiene efecto perdurable en pacientes con diabetes de comienzo reciente. Esto se ha dado en llamar efecto legado (*Chalmers J*).

Luego de esto, surgió la discusión acerca de si era posible que un control glucémico más estricto obtuviese un mayor impacto en reducir la progresión y la mortalidad por la diabetes. Es a partir de esto que se diseñaron los estudios ACCORD, ADVANCE Y VADT, donde se planteaban terapéuticas más agresivas a fin de arribar a valores de Hb A1C menores

de 6% en comparación con el tratamiento estándar con objetivo de HbA1C <7-7.9% (*Gerstein HC et al-The ADVANCE Collaborative Group- Duckworth W, Abraira C*).

En febrero de 2008, el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), detuvo la rama de tratamiento intensivo del estudio *ACCORD* por encontrar evidencias de aumento del 20% en la mortalidad por cualquier causa en el grupo intensivo, a los cuatro años de tratamiento, en relación con el grupo de tratamiento usual.

Al analizar estos estudios se pueden sacar algunas conclusiones:

-Para alcanzar el objetivo HbA1c<6.5 se requiere de múltiples fármacos y frecuentes ajustes terapéuticos.

-El control intensivo de la glucemia HbA1c<6% no reduce Enfermedad cardiovascular (ECV) ni mortalidad en DBT 2, y puede incrementar la mortalidad en pacientes con ECV preexistente.

-Existen grupos donde el control intensivo de la glucemia aporta mayor riesgo que beneficios: DBT de larga data, hipoglucemias, edad avanzada y/o ECV establecida.

-El control intensivo de la glucemia solo mostró un beneficio adicional en cuanto al riesgo de nefropatía en el estudio *ADVANCE*.

-El objetivo Hb A1c <6.5% estuvo asociado a un aumento por 3 del riesgo de hipoglucemia.

Tabla 7.3

Resumen de los estudios

Intensivo vs Estándar	vs	ACCORD	ADVANCE	VADT
Variables Mayores		CV muerte, No fatal IAM/ACV.	CV muerte, No fatal IAM/ACV eventos macrovascular	CV muerte, No fatal IAM/ACV eventos macrovascular
Diseño		Intensivo vs estándar 2x2 TA control+/- fenofibrato vs placebo	Intensivo vs estándar 2x2 Perindopril +indapamida vs placebo	Intensivo vs Standard 2x1 Recibían tratamiento para: TA y Lipídico
N		10.251	11.140	1.791
Masculino		62%	58%	97%
Grupo etario/edad media		40-79 años 62.2	>55 años 66	>40 años 60.5
IMC		32.2	28	31
Duración de DBT		10	8	11.5

Intensivo vs Estándar	vs	ACCORD	ADVANCE	VADT
Intensivo vs estándar				
Metformina		95 v 87 %	74 v 67 %	75 v 71%
TZD		91 v 58 %	17 v 11%	85 v 78%
(Rosiglitazona)		87 v 74 %	94 v 84 %	55 v 45%
HGO		73 v 58 %	41 v 24 %	90 v 74%
Insulin		12 v 4 %	- - -	- - -
Exenatide				
Valor de A1C alcanzado (%)		6.4 vs.7.5 †	6.4 vs. 7.0 †	6.9 vs.8.4 †
No fatal IAM (%)		3.6 vs 4.6%†	2.7 vs.2.8	6.3 vs. 6.1
Muerte CV (%)		2.6 vs. 1.8 † (22%) (1.35 Hazard Ratio)	4.5 vs. 5.2	2.1 vs.1.7
Eventos Microvascular		-	Nefropatía ↓ 21% Retinopatía ↓5% NS	-
Take home		↓ Riesgo IAM no fatal ↑ Riesgo de muerte en la rama intensiva	Sin impacto en eventos CV ↓ Riesgo Microvascular	Sin impacto en eventos CV

Nota. † diferencia significativa entre el grupo intensivo y el estándar

-El tiempo de evolución de la diabetes fue diferente en cada uno de estos estudios. En el caso del estudio *UKPDS* los pacientes fueron reclutados al inicio del tratamiento. En el estudio *ADVANCE*, luego de 8 años de evolución promedio, 10 años en el *ACCORD* y 11 años en el estudio *VADT*. La edad media de los pacientes fue de 63 años en estos últimos estudios, mientras que la edad media del estudio *UKPDS* fue de 53 años.

Esto parecería mostrar que los mayores beneficios con un control estricto se logran en pacientes que debutan con su enfermedad, como en el estudio *UKPDS* 33 Y 34.

En el 2010 se publicó un estudio de cohortes prospectivo el cual se planteó como objetivo primario evaluar la asociación entre mortalidad total y los valores de HbA1c en pacientes con DBT 2 en atención primaria. Se evaluaron 47.960 pacientes mayores de 50 años (n: 27965

metformina y SU / n: insulina +/-HGO). El resultado fue que valores de HbA1c de 7,5% se asociaron con menor mortalidad y progresión hacia un episodio que involucre grandes vasos; mientras que un incremento o disminución de estos valores medios de HbA1c se asociaron con un aumento del riesgo de sufrir un acontecimiento adverso, independientemente del tratamiento utilizado. Valores de HbA1c cercanos 6,4% se asociaron con un aumento de mortalidad de 1,52 (IC 95% 1,32 1,76) y valores de 10,5% con 1,79 (IC 95% 1,56-2,06) (Currie C).

Varios metaanálisis posteriores evaluaron el impacto del tratamiento intensivo en la reducción de eventos. Ninguno demostró reducción de la mortalidad total y/o cardiovascular, aunque sí cierto beneficio en la reducción de los infartos no fatales y en el riesgo de aparición de micro o macroalbuminuria. Los resultados en todo caso fueron discretos y el NNT resultante es 87 pacientes en 5 años (*Ray K-(Boussageon R)*).

Una revisión de la base de datos COCHRANE mostró que el tratamiento intensivo no reduce mortalidad total (RR 1,00; IC 0,92-1,08), ni mortalidad cardiovascular (RR 1,06; IC 0,94-1,21). Tampoco tiene influencia sobre riesgo de accidente cerebrovascular no fatal (RR 1,0; IC 0,84-1,19), enfermedad renal terminal (RR 0,87; IC 0,71-1,06). Se encontraron reducciones marginales en el riesgo de amputación de una extremidad inferior (RR 0,65; IC 0,45-0,94; RRA 0,4%) y se redujo el riesgo de infarto no fatal (RR 0,87; IC 0,77-0,98; RRA 0,7%). Los resultados son similares a los análisis previos (*Hemmingsen B*).

Por lo tanto, se puede afirmar que con la evidencia existente hasta el momento no hay elementos a favor para aplicar un control glucémico más estricto en todos los pacientes diabéticos.

Actualmente la mayoría de las guías de terapéutica de la diabetes, sugieren seguir considerando como objetivos terapéuticos valores de HbA1C <7%, siempre teniendo en cuenta las particularidades del paciente a fin de ser más estrictos o más laxos según se requiera; en síntesis, personalizar el tratamiento.

Un punto fundamental a destacar es la importancia del control de los factores no glucémicos como elementos críticos para la prevención de complicaciones a largo plazo y disminución de la mortalidad cardiovascular y total, teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares representan el 75% de las muertes en los pacientes diabéticos. Existen estudios que demuestran que el abordaje de dichos factores produce un descenso en los eventos cardiovasculares en un 59%, un 57% en la mortalidad cardiovascular y un 46% en la mortalidad por todas las causas.

Es importante resaltar que de los pacientes con diagnóstico de diabetes cerca de más del 50% tienen como enfermedad asociada a la hipertensión y la dislipemia, y un 32,4% presenta obesidad y el 33,7% sobrepeso.

Es debido a esto que toma vital importancia el abordaje integral y multidisciplinario del paciente diabético y se debe enfatizar el cuidado global cardiovascular con adecuado tratamiento antihipertensivo, uso de estatinas y antiagregación, cuando sea necesario.

También es de central el seguimiento estricto, el acceso a la atención clínica y la educación del paciente a fin de alcanzar los objetivos terapéuticos de manera integral. En varios estudios se demostró la falta del cumplimiento de los objetivos glucémicos, de presión y lipídicos.

Resumen

- Enfermedad microvascular: El descenso de la **HbA1C <7** ha demostrado reducir complicaciones microvasculares en DBT 1 y 2.
Por lo tanto el objetivo se mantiene en HbA1C <7(A- I).1-2
- Enfermedad macrovascular: no se ha demostrado que el tratamiento intensivo reduzca las complicaciones. A pesar de eso seguimiento posteriores de cohortes del DCCT (DBT1) y el UKPS (DBT 2) sugieren que objetivos de HbA1C cercanos a 7 en los primeros años del diagnóstico de DBT tendrían impacto a largo plazo en la reducción de la enfermedad macrovascular.

Por lo tanto hasta que exista nueva evidencia se mantiene el **objetivo de HbA1C <7** (B-IIB).

Objetivos terapeuticos

1. **Glucémicos**: Glucemia ayuno: 80-130mg/dl, glucemia postprandial: 180mg/dl y HbA1C <7%
2. **Lipídicos**: LDL 70-100mg/dl, TAG: 150mg/dl, Colesterol total 180mg/dl y HDL 50mg/dl.
- 3- **HTA**: valores menores a 130/80mmHg.
- 4- **Abandono tabáquico, control de sobrepeso/obesidad y del sedentarismo.**
- 5- **Vacunación.**

Recomendaciones de manejo del paciente con diabetes tipo 2

Tratamiento no farmacológico

La dieta es uno de los pilares del tratamiento de la diabetes. Como premisas fundamentales en la elaboración de la dieta se deben tener en consideración los siguientes aspectos:

Se debe restringir el ingreso calórico. Una reducción de unas 500 a 1.000 calorías por debajo de los requerimientos del paciente puede ser la base inicial. El objetivo sería inicialmente una pérdida de peso de, al menos, un 5% o mejor aún 7% durante los primeros 6 a 12 meses.

La dieta debe ser balanceada en su contenido. La proporción deseada de cada alimento se distribuye en 50-55% de hidratos de carbono, preferiblemente de absorción lenta como azúcares complejos contenidos en frutas y verduras. Las dietas pobres en hidratos de carbono (que se recomendaban hace algunas décadas) eran desequilibradas, ricas en grasas y proteínas para suplir a los carbohidratos. Por tal razón producían alteraciones metabólicas.

Se prefieren los carbohidratos complejos, de absorción más lenta, que producen menos hiperglucemia luego de las comidas. Se reservan los carbohidratos más simples (mono y disacáridos) –de absorción más rápida– para situaciones especiales como ejercicios físicos o recuperación de una hipoglucemia.

Las proteínas de la dieta representan 15 a 20%. Se debe restringir el ingreso de grasas a < 30% evitando las grasas saturadas (< 10% del total) que se encuentran en los alimentos de origen animal. Se debe fraccionar en cuatro comidas en los diabéticos tipo 2 y se agregan dos colaciones en los diabéticos que se tratan con insulina.

La mayor parte de los diabéticos tipo 2 tiene sobrepeso o son obesos. Por lo tanto, la dieta debe contemplar como eje la reducción del peso corporal. Se debe recomendar un programa de actividad física acorde, que contemple, al menos, unos 150 minutos por semana de actividad preferentemente aeróbica.

Una dieta adecuada, con consejo de nutricionistas, permite reducciones de HbA1c de alrededor de 0,5 a 2%, aunque es difícil de sostener en el tiempo.

El tratamiento no farmacológico se indica en todos los casos. Se debe recomendar actividad física adecuada a las condiciones comórbidas, lo que permite reducciones adicionales de la HbA1c (*Ismail B-Yates T*).

En pacientes sedentarios con diabetes tipo 2 debería recomendarse, previo a la misma, una ergometría. En general las guías recomiendan iniciar tratamiento combinado, es decir, a las modificaciones en los hábitos de vida se agrega tratamiento farmacológico con metformina desde un comienzo. Esta recomendación se apoya en la predecible pobre respuesta de los pacientes a la terapia dietética exclusivamente (*Elsayed N*).

En los pacientes con obesidad severa una opción es la cirugía bariátrica, que ha logrado en algunos casos remisión de la diabetes (*Schubeck S-Glaysia M-Glaysia A*).

Tratamiento farmacológico

Diferentes grupos de drogas se hallan disponibles para el tratamiento de diabetes. Entre ellas tenemos

- Metformina.
- Sulfonilureas.
- Inhibidores de DPP-4.
- Análogos GLP-1.
- Inhibidores de SGLT-2.

- Tiazolidindionas.
- Acarbosa.
- Insulinas.
- Pramlitide

Metformina

La metformina tiene múltiples sitios de acción. El hígado es probablemente el sitio más importante, aunque existen varias acciones extrahepáticas. En hígado el mecanismo es complejo y no totalmente dilucidado. Estimula una proteína AMP quinasa, que reduce la producción hepática de glucosa por disminución de la gluconeogénesis en el hígado. Inhibe la enzima mitocondrial glicerolfosfato deshidrogenasa y, de esa manera, altera el potencial redox ocasionando acumulación de NADH que restringe la conversión de lactato a piruvato y, de esa manera, inhibe la gluconeogénesis (*Ferrannini E-Gonzalez C-Foretz M*).

Reduce absorción de glucosa, por inhibición del sistema de transporte SGLT1 en el polo apical del enterocito (*Foretz M*). Mejora el microbioma intestinal, que se halla alterado en los pacientes con diabetes. Tiene efectos antiinflamatorios en varios tejidos, vía de las AMP quinazas (*Foretz M*).

La metformina incrementa la sensibilidad a la insulina de los tejidos, especialmente el tejido muscular. Aumenta los niveles de GLP-1. Sobre el tejido adiposo incrementa oxidación de las grasas y promueve lipólisis (*Ferrarini E-Gonzalez C-Foretz M*).

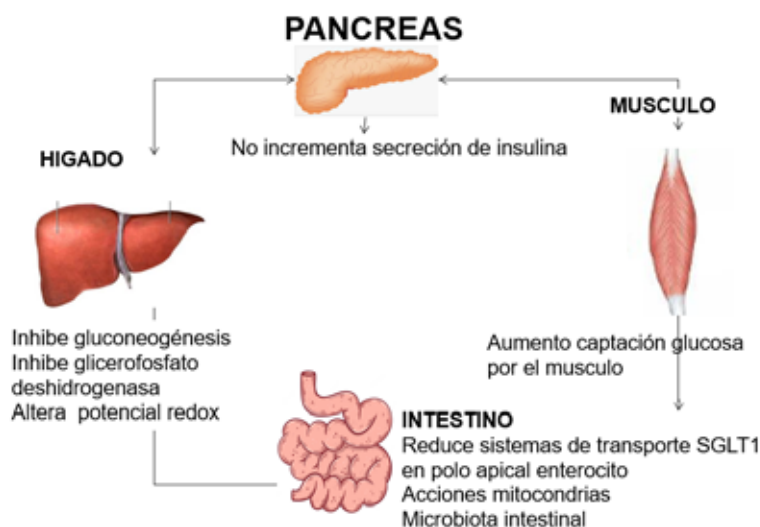
La metformina no tiene efectos directos en la función beta y no estimula la secreción de insulina (*Ienzuchi S-Davidson M*).

Disminuye los niveles de glucemia en promedio alrededor 60 a 70 mg/dl, y la hemoglobina glicosilada 1 a 2% (*Ienzuchi S-Sheriffal D*). En estudios comparativos, tiene mayor eficacia que los inhibidores de DPP-4.

Otro efecto de la metformina es la reducción de los lípidos plasmáticos. Reduce el C-LDL y los triglicéridos (*Ienzuchi S-Davidson M*).

La mayoría de los estudios muestran una modesta pérdida de peso con la metformina (*Ienzuchi S-Davidson M-Gonzalez C*).

En el estudio *UKPDS 34* se evaluó el efecto de la metformina en un subgrupo de diabéticos con sobrepeso, que formaban parte del estudio original *UKPDS*. El grupo de pacientes tratados con metformina tuvo una reducción de cualquier evento relacionado a diabetes de 32% (RR 0,68; IC 0,53-0,87), mortalidad relacionada a diabetes 42%, (RR 0,58; IC 0,37-0,91) e infarto de miocardio 39% (RR 0,61; IC 0,41-0,89) (*UK Prospective Diabetes Study UKPDS 34*). Si bien los resultados fueron favorables, se critica el número reducido de pacientes (*Boussageon R-Flory J*). Aun así, es la droga recomendada como primera línea de tratamiento en los pacientes con diabetes tipo 2, aunque se cuestiona esta aproximación como consecuencia de los resultados de los estudios más recientes con las nuevas drogas.

Figura 7.3*Mecanismo de acción de la metformina*

En pacientes con diabetes tipo 2, tratados con insulina, el añadido de metformina logra efectos beneficiosos en reducción de HbA1c, en promedio 0,4%, pérdida de peso y disminución de los requerimientos de insulina. En un metaanálisis se observó que el añadido de metformina a insulina en diabetes tipo 2 permite reducir el peso corporal, reduce los requerimientos de insulina y mejora el control metabólico (*Davidson M*).

Efectos adversos

El efecto adverso más común es la aparición de síntomas gastrointestinales como diarrea, náuseas y dolor abdominal. Aparecen entre un 30 hasta en un 50% de los pacientes que toman esta medicación. Sin embargo, son leves, transitorios y dependientes de la dosis por lo que pueden mitigarse con la titulación gradual, la disminución de la dosis y algunos comprimidos de liberación prolongada. Sólo en un 5% de los pacientes va a generar intolerancia aún a dosis bajas (*Ienzuchi S-Davidson M-Gonzalez C*).

La acidosis láctica se observa en pocos casos, alrededor de 3 casos por cada 100 mil pacientes y, probablemente, sea más debida a la diabetes tipo 2 que a la metformina.

Existe entonces evidencia para desmitificar la acidosis láctica causada por el uso de metformina, no sólo porque su aparición se observa siempre y cuando existan condiciones clínicas o tratamientos que la precipiten (contrastes iodados, AKI, disfunción hepatocelular, sepsis, etc) sino debido a que la incidencia de aparición es similar a la observada con el uso de otros euglucemiantes no insulínicos (*Lepelley M*).

La metformina puede producir carencia de vitamina B12, por lo tanto, debe solicitarse su dosaje toda vez que se desarrolle anemia o polineuropatía, o talvez si la duración del tratamiento es mayor a 4 años (*Ferrarini E-Gonzalez C-Foretz M*). Es importante tener en cuenta su interacción con los contrastes iodados, la cual depende principalmente de las dosis de contraste utilizado y el grado de afección renal basal del paciente. Aún no existe un claro

consenso entre las distintas guías acerca de cuándo se debe suspender y cuando reiniciar la metformina cuando se indica un estudio con contraste iodado. En general se considera que el mayor riesgo es con dosis altas (más de 100ml) y cuando se parte de un clearance de creatinina de 45 a 60 ml/min, en estos casos debería suspenderse entre 24-48hs antes y se reinicia a las 48hs, teniendo en cuenta que no haya un aumento de creatinina mayor al 25% (*Gomez H*).

Existen algunos reportes de hepatotoxicidad, con la aparición de un patrón mixto o colestático, pero es muy infrecuente.

La metformina no suele dar hipoglucemias. Sin embargo, eventualmente, las dosis altas de metformina (850mg cada 8 horas) podrían llegar a provocar alguna hipoglucemia leve.

Contraindicaciones

Una de las contraindicaciones es la insuficiencia renal. Puede ser administrada con un filtrado de hasta 30 ml/minuto (*Gonzalez C-Chowdhury T*). Se han demostrado beneficios con su empleo en pacientes con enfermedad renal crónica estadio III (*Roussel R*).

En el caso de la insuficiencia cardíaca se discute la validez de esta contraindicación (*Tahrani AA-Khurana R*). En una revisión sistemática no se pudo demostrar aumento de mortalidad con uso de metformina en pacientes con fallo de bomba. Si tenemos en cuenta los efectos protectores que tiene la metformina sobre el riesgo cardiovascular (demostrado en el estudio UKPDS), es probable que los beneficios excedan a los riesgos (*Eurich T*). Se contraindica en condiciones de hipoxia, como aquellas que ocasionan colapso cardiovascular. se debe tener precaución en pacientes con cirrosis hepática y se contraindican con un estadio CHILD C. También se contraindican en pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada, infarto de miocardio en curso, shock o sepsis.

Conveniencia farmacocinética

La metformina tiene una biodisponibilidad de 50 a 60% por vía oral la absorción es completa dentro de 6 horas de la administración. Es rápidamente distribuida y no se une mayormente a proteínas plasmáticas. Se excreta por orina sin cambios, con una vida media de alrededor de 2 horas.

Interacciones

Alcohol

Procedimientos con contraste iodado: principalmente si presenta FG de 30-60 ml/min, enfermedad hepática, alcoholismo o insuficiencia cardíaca; o si se va a usar contraste intra-arterial. Se debe suspender 48hs antes y reiniciar a las 48hs si la creatinina aumento menos de un 25%.

Está autorizado su uso concomitantemente con otros fármacos tales como: sulfonilureas, insulina, tiazolidindionas, análogos GLP-1, Inhibidores de DPP-4 e incluso Inhibidores de SGLT-2.

Dosis

La dosis de inicio por vía oral es de 500 mg dos veces al día con las principales comidas para minimizar los efectos colaterales. Comienza a actuar en 3 a 5 días y su efecto es máximo a los 14 días (*Davidson M*). La dosis se aumenta cada 1 a 2 semanas. La dosis máxima es de 2.550 mg/día, aunque la mayor parte de los pacientes responden a la dosis de 2.000 mg/día.

Sulfonilureas (su)

Su mecanismo de acción es a través de un aumento de la secreción de insulina. Se unen a un receptor de la célula beta que ocasiona el cierre de los canales de potasio dentro de la célula. El mayor nivel de potasio lleva a una despolarización y aumento del influjo de calcio, que activa el citoesqueleto que, a su vez, activa la extrusión de insulina (*Ienzuchi K- Kimmel B*).

La insulina liberada penetra en el sistema porta e inhibe la producción hepática de glucosa. En forma adicional, la insulina en el sistema arterial aumenta la captación de glucosa por el músculo.

Se puede esperar un descenso de la glucemia en promedio de alrededor de 60 a 70 mg/dl y una caída de la HbA1c de 1 a 1,5%. Las sulfonilureas no afectan el nivel de los lípidos plasmáticos. Uno de los mayores inconvenientes con estas drogas es la ganancia de peso, calculada en promedio en 2 a 5 kg.

En el estudio *UKPDS 33*, las sulfonilureas demostraron una reducción de 25% en las complicaciones microvasculares como ser retinopatía y riesgo de fotocoagulación. Se ha dado una reducción más tenue en las complicaciones macrovasculares, como ser riesgo de cardiopatía isquémica en alrededor de 16%.

En el estudio *ADVANCE* la droga de inicio fue otra sulfonilurea, gliclazida, más allá de que el verdadero objetivo era comparar un valor de HbA1c menor a 6,5%, vs un tratamiento convencional. Se obtuvo una reducción de eventos, sobre todo microvasculares.

Efectos adversos de las sulfonilureas

El más frecuente es la hipoglucemia (*Gennuth S*). La hipoglucemia ocasiona hasta un 20 a 25% de las admisiones hospitalarias por efectos adversos a drogas y puede precipitar caídas y fracturas, sobre todo en ancianos (*Bolan S-Jhonston S*). El riesgo es mayor para las sulfonilureas que tienen metabolitos activos como la glibenclamida, que llegaría a 0,8 a 1,2 por cada 100 pacientes por año. El riesgo es menor para glimepirida y menor aún para glicazida, que sería de 0,1% por año para hipoglucemias severas y 0,8% para formas leves (*Maloney A*). Hay que tener en cuenta que, en caso de sobredosis, la hipoglucemia que se genera con el uso de las sulfonilureas perdura de acuerdo con su duración de acción y no tiene relación con la vida media del fármaco utilizado, por lo cual el paciente debe monitorizarse por más de 12-24 horas (*Bailey CJ*).

Otros efectos menos frecuentes son reacciones cutáneas, intolerancia digestiva y reacciones hematológicas (*lenzuchi S*).

El riesgo se incrementa en pacientes ancianos o que ingieren varios medicamentos, o la presencia de enfermedad renal crónica (*Bolen S*).

La seguridad cardiovascular de las SU fue un tema de discusión con la primera generación (*Garber A-Ou SM-Morgan C-Varvaki R*). Un metaanálisis de 47 estudios –desde el año 1996 hasta el año 2014– con inclusión de 37.650 pacientes muestra que las SU de segunda generación no aumentaron mortalidad total (OR 1,12; IC 0,96-1,30] ni la mortalidad cardiovascular (OR 1,12; IC 0,87-1,42). Tampoco incrementaron riesgo de IAM (OR 0,92; IC 0,76-1,12], ni ACV (OR 1,16; IC 0,81-1,66). Parece ser que de acuerdo a estos resultados no aumentan riesgo cardiovascular, aunque tampoco lo reducen (*Varbaki R*).

Sumadas a metformina, que es una de las combinaciones más comunes, tampoco aumentaron mortalidad total ni cardiovascular.

El otro efecto adverso frecuentemente reportado es el aumento del peso, que puede tener elevaciones variables desde 1.3-9 kilos, aunque en promedio son 2-5 kg. La glimepirida es una de las que menos se asocia a la aparición de este efecto adverso en algunas cohortes, llegando en general a un incremento de 2,1kg (*Gitt AK*).

La alergia o hipersensibilidad a las sulfonilureas está reportada y aunque es infrecuente se vuelve una contraindicación.

Otros efectos adversos aún menos frecuentes son la afección hematológica (agranulocitosis, anemia aplásica y hemolítica) y los trastornos gastrointestinales (molestias GI, alteración de la función hepática e ictericia). (*lenzuchi S*).

Seguridad

Posteriormente en el estudio se comparó a la glimepirida vs linagliptina (IDPP-4) en un estudio de no inferioridad para eventos cardiovasculares y tampoco encontró diferencias 12% vs 11.8% en el outcome primario respectivo.

Conveniencia

Son fármacos que se administran por vía oral, idealmente 30 min antes de las comidas, y tienen una alta unión a proteínas. Presentan metabolización hepática y excreción renal de sus metabolitos. Hay que tener precaución con su uso en algunas poblaciones especiales como ser los ancianos, pacientes con enfermedad renal y aquellos con enfermedad hepática severa, donde se recomiendan los ajustes de dosis y monitoreos.

No se recomienda emplear SU con menos de 35-45 ml/min de clearance de filtrado glomerular (FG), salvo la glicazida que al no tener metabolitos activos podría indicarse hasta FG de 15ml/min, aunque en la práctica no se administra con FG menores de 30ml/min. Se contraindican también en aquellos pacientes con antecedente de alergias severas, embarazo y lactancia por el riesgo de hipoglucemias del lactante.

Inicialmente no se recomiendan con los regímenes con insulina por el riesgo de hipoglucemias, pero si se pueden combinar con metformina, sobre todo glimepirida y glicazida. No se recomiendan en niños y adolescentes por falta de evidencia en esta población (*Mohan V-lenzuchi K*).

Dosis

Administrar con la comida principal

Glibenclamida (gliburide): dosis inicio 2,5-5mg, dosis máxima 20mg/día. Se administra cada 12hs.

Glimepirida: dosis inicio con 1-2 mg, dosis máxima 8 mg/día.

Glipizida: dosis de inicio 5 mg, dosis máxima: 20 mg/día.

Glicazida: dosis de inicio 40-80 mg con el desayuno, dosis máxima 320 mg/día. **Glicazida comprimidos de liberación modificada y lenta:** dosis inicio 30-60 mg/día, y la dosis máxima diaria es de 120 mg/día.

Análogos de incretinas e inhibidores de dpp-4

Las incretinas son hormonas neuroendócrinas producidas por el tracto digestivo. El estímulo para la secreción es por la entrada de los alimentos. Ejercen sus efectos por interacción con receptores de proteína G en los distintos tejidos (*Mudaliar S*).

Se han descrito hasta ahora el péptido insulínotropo dependiente de la glucosa (GIP), originalmente llamado péptido inhibidor gástrico, que es un polipéptido de acción insulínotrónica producido por las células del intestino proximal y duodeno; y el péptido de acción tipo glucagón conocido con las siglas GLP-1 que es segregado por las células del íleon e intestino grueso. Los receptores de GIP se expresan mayormente en el páncreas mientras el GLP-1 se encuentra, además, en otros tejidos como riñón, pulmón, SNC e intestino (*Mudaliar S-Gilbert M-Kendall D*).

Las incretinas elevan los niveles de insulina luego de las comidas a través de la estimulación de receptores localizados en las células beta del páncreas.

También reducen los niveles de glucagón, inhiben la apoptosis de las células beta, por lo que prolongan su vida media e inducen efectos pleiotrópicos sobre el páncreas. Además, tienen otras acciones sobre el metabolismo como reducción del vaciamiento gástrico y aumento de la saciedad. Este efecto es mayor para el GLP-1. También mejoría de la función endotelial y la contractilidad miocárdica (*Mudaliar S-Gilbert M-Kendall D*).

Se han sintetizado dos grupos de drogas que actúan sobre el sistema de la incretinas. Por un lado, agonistas del receptor del GLP-1 designados como incretinomiméticos, entre los cuales tenemos el exenatide, liraglutida, semaglutida y tirzepatida. Por otra parte, se han sintetizado drogas inhibitoras de las enzimas degradatorias del péptido GLP-1, dipeptidilpetidasas-4 (DPP-4).

Clasificación

Inhibidores de la enzima DPP4

Sitagliptina, Vildagliptina, Saxagliptina, Linagliptina, Alogliptina Tenegliptina.

Incretinomiméticos (análogos GLP-1)

Exenatide, Liraglutide, Semaglutide, Dulaglutide, Lixisenatide, Albiglutide (tirzepatide)

Inhibidores de dpp-4

Mecanismo de acción: inhiben la enzima DPP-4, que degrada las incretinas, por lo tanto, los niveles de GLP-1 se incrementan y permiten reducción de la glucemia. Se incluyen entre este grupo de drogas:

- Sitagliptina.
- Vildagliptina.
- Saxagliptina.
- Alogliptina.
- Linagliptina.
- Tenegliptina.

Permiten una reducción de la HbA1c de alrededor de 0,7%, con un rango de 0,5 a 1% (*Amori R-Eurich DT-Desouza G-LI L*). La glucemia en ayunas se reduce alrededor de 20 mg/dl. El objetivo de HbA1c menor a 7% se logra en un 40% de los pacientes tratados.

Tienen un efecto neutro sobre el peso corporal. Sobre el metabolismo de los lípidos, el efecto también es neutro (*Amori R*). Reducen la presión arterial en forma leve (1 a 4 mm Hg), pero los estudios no fueron diseñados para evaluar esta variable (*Amori R-Eurich DT*). Linagliptina se han mostrado eficaces como segunda droga ante falta de respuesta a metformina (*Gallwitz B*). Estudios similares han comparado el agregado de sitagliptina (*Seck T*), Vildagliptina (*Matthews DR*) y saxagliptina (*Kendal DM*). Todos ellos mostraron la no inferioridad de los inhibidores de DPP-4 respecto a los tratamientos previos usados como comparación.

En un meta análisis se compararon los efectos de los inhibidores de DPP-4 en diferentes circunstancias como primera línea o como tratamiento añadido. Sobre un total de 27 estudios, 7.136 pacientes en el grupo tratado con DPP-4, y 7.645 en el grupo tratados con otras drogas, se pudo observar que, comparados con metformina, son menos eficaces en el grado de control metabólico, evaluado a través de sus efectos sobre la HbA1c. En segunda línea también son menos eficaces que las sulfonilureas sobre el control glucémico, aunque ocasionan menos hipoglucemias. No se detectaron diferencias en la mortalidad cardiovascular (*Karagiannis T-Lasserson D*).

Para el año 2008, la FDA de Estados Unidos, en vista de los resultados desfavorables de algunos hipoglucemiantes orales, comienza a exigir que las nuevas drogas demuestren, al menos, inocuidad cardiovascular además de sus efectos sobre el grado de control metabólico.

En ese marco surge el estudio *SAVOR*, que evaluó la saxagliptina en un grupo de 16.492 pacientes con diabetes y enfermedad cardiovascular establecida. No se detectaron diferencias en la suma de eventos cardiovasculares (RR 1,00; IC 0,89-1,12). Sin embargo, se observó un aumento significativo en internaciones por insuficiencia cardíaca (RR 1,27; IC 1,07-1,51) que generó alguna inquietud en los investigadores (*Scirica B*).

En el estudio *EXAMINE*, el agregado de alogliptina a un grupo de 5.380 pacientes con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular no demostró diferencias significativas (*White WB*).

El estudio *TECOS* evaluó el uso de sitagliptina en pacientes con enfermedad cardiovascular previa y valores elevados de HbA1c. Se reclutaron 14.735 pacientes, que fueron seguidos durante 3 años. La variable fue suma de eventos cardiovasculares que, al cabo de 3 años, no mostró diferencias significativas. Tampoco aumentaron las internaciones por fallo de bomba (*Green JB*).

El estudio *CARMELINA* de no inferioridad, comparó el agregado de linagliptina vs placebo en pacientes con diabetes mal controlada con valores de HbA1c de 7 a 10 %. El estudio tuvo un diseño doble ciego, de no inferioridad. La duración fue de 2,2 años y participaron 6991 pacientes. No hubo diferencias (HR, 1.04; 95%CI, 0.89-1.22), entre las dos ramas de tratamiento en la suma de eventos cardiovasculares. Con lo cual demostró que linagliptina no es inferior a placebo, pero tampoco superior (*Rosstock J*).

La FDA ha añadido una advertencia en la ficha técnica de saxagliptina y alogliptina: podrían aumentar riesgo de ICC en pacientes con alteraciones previas o afección renal.

En un meta análisis que incorporó al análisis los estudios *SAVOR* y *EXAMINE*, incluyó un total de 51.141 pacientes, con un seguimiento medio de 45 semanas. Se observó que con el añadido de DPP4, no variaba la mortalidad total (RR 1,01; IC 0,91-1,13), ni la mortalidad cardiovascular (RR 0,97; IC 0,85-1,11), con aumento de riesgo de ICC en un 16% (RR 1,16; IC 1,01-1,33) (*Monami M*).

Seguridad. Efectos adversos

Los efectos adversos más significativos fueron el aumento del riesgo de infecciones en un 40%. Entre ellas tenemos aumento de riesgo de infecciones urinarias y nasofaríngeas (*Grouzmann E-Desouza-Amori R*). Sin embargo, en los estudios *SAVOR* y *EXAMINE* no se demostró este fenómeno, por lo que es un punto de controversia.

Se han reportado reacciones severas de hipersensibilidad como rash cutáneo, angioedema y síndrome de Stevens-Johnson. Sumado a sulfonilureas, incrementa el riesgo de hipoglucemia.

Un tema de controversia es el riesgo de pancreatitis aguda (*Cohen D*). En algunos estudios se observó que los pacientes tratados con exenatida y sitagliptina duplicaban el riesgo de pancreatitis. Aunque el riesgo en términos absolutos era pequeño. En los estudios *SAVOR* y *EXAMINE*, con inhibidores de DPP-4, no se documentaron casos de pancreatitis con una

incidencia mayor que la población del grupo control. En un estudio que sumó los datos de los tres grandes ensayos clínicos de seguridad cardiovascular a largo plazo con gliptinas (estudios *SAVOR*, *TECOS* y *EXAMINE*), la incidencia de pancreatitis aguda fue mayor en el grupo de pacientes en tratamiento con gliptinas frente al grupo placebo (OR 1,79; IC 1,13-2,82). La diferencia de riesgos absolutos fue de 0,13% (NNH=844; IC 475-3825). No se observó aumento de riesgo de cáncer de páncreas (*Azoulay J*).

Existe controversia sobre el riesgo de fallo de bomba a partir de los resultados del estudio *SAVOR* y de algunos meta análisis donde se observó un aumento significativo (RR 1,16; IC 1,01-1,33) (*Li L -Filion KB*). En un análisis de ensayos clínicos, que abarcó el seguimiento de 68.775 pacientes y una cohorte de seguimiento poblacional de 1.777.358 pacientes, se analizó el riesgo de insuficiencia cardíaca e internaciones por fallo de bomba. Se observó un aumento del riesgo de internaciones por fallo de bomba (RR 1,13; IC 1,00-1,26), aunque la calidad de la evidencia fue moderada (*Monami J*).

Pueden producir neurotoxicidad y alteraciones del equilibrio.

Se han descrito rabdomiólisis e insuficiencia renal.

La vildagliptina no debe emplearse en presencia de alteraciones previas de la función hepática.

Dosis

Sitagliptina: 100 mg una toma diaria si el filtrado es mayor a 50 ml/min. Se reduce a 50 mg si el FG es de 30 a 50 ml, y 25 mg si es menor a 30 ml/minuto.

Vildagliptina: 50 mg dos veces al día con las principales comidas.

Saxagliptina: 2,5 a 5 mg en una toma diaria con o sin las comidas. Si el FG es mayor a 50 ml/min, 5 mg.¹⁸⁹

Alogliptina: 25 mg una vez al día con las comidas si el FG es mayor a 60 ml; 12,5 si el FG es entre 30 y 60 ml/min, y 6,25 mg si el FG es menor a 30 ml/min.

Linagliptina: 5 mg una vez al día, no requiere ajuste de dosis en presencia de insuficiencia renal.

LosiDPP-4 podrían considerarse una alternativa en el tratamiento en pacientes ancianos, frágiles, historia de hipoglucemias reiteradas y/o severas, o en pacientes con insuficiencia renal con filtrados menores a 30 ml/min. Destacando que la Linagliptina no requiere ajustes ni en hemodiálisis.

ANÁLOGOS GLP-1

- Exenatida.
- Liraglutida.
- Albiglutide.
- Dulaglutida.
- Semaglutida.

Este grupo de fármacos presentan múltiples sitios de acción, aunque quizás el más relevante es su acción sobre el páncreas, donde son responsables de estimular el 60% de la secreción de insulina y de la disminución de la secreción de glucagón.

En páncreas aumentan secreción de insulina y biosíntesis de proinsulina. Estimulan el crecimiento y la regeneración de células beta. Inhiben la secreción de glucagón y estimulan la síntesis de somatostatina.

Producen retardo de vaciamiento gástrico y secreción de ácido. En Hígado disminuyen la producción de glucosa con aumento de la producción de glucógeno. Aumentan la captación de glucosa por el músculo. Producen aumento de la saciedad, y reducen el peso corporal.

En resumen, los análogos incrementan la secreción de insulina, reducen la secreción de glucagón, reducen producción hepática de glucosa, demoran vaciamiento gástrico y generan saciedad. Los análogos GLP-1 reducen la HbA1c 0,6 a 1,1%, reducen la presión arterial, alrededor de 1 a 5 mm Hg y mejoran el perfil lipídico, con reducciones de los niveles de apo B. Los pacientes logran pérdida de peso promedio de 2,3 kg, con variación de 0,9 a 4 kg (*Holman R-Drucker D-Wilding J.-Cebrian Cuenca A*).

También se le adjudican efectos cardioprotectores mediante un mecanismo no muy conocido. Podrían actuar sobre los vasos sanguíneos, corazón y tejido graso (modulación inflamación y citoquinas, mejora de la función endotelial, estabilidad de las placas de aterosclerosis, disminución de la agregación plaquetaria, disminución de la rigidez arterial, mejoría de la contractilidad miocárdica, aumento de la captación de glucosa por células miocárdicas, etc.)

Eficacia clínica

El primero de ellos fue exenatida, evaluado en el estudio EXCEL. Reclutaron 14.752 pacientes con diabetes mal controlada y enfermedad cardiovascular. En un seguimiento de 3,2 años en pacientes no pudieron demostrar beneficios en la variable primaria, tiempo al primer evento cardiovascular, comparado con placebo (RR 0,91; IC 0,83-1,00) (*Holman R*).

Liraglutida fue evaluada en el estudio *LEADER*, que seleccionó a pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 50 años, mal controlados con valores de HbA1c mayores a 7%, con enfermedad cardiovascular establecida. También incluyeron pacientes de más de 60 años, de alto riesgo vascular por la presencia de uno o más factores de riesgo. El estudio tuvo una duración de 3,8 años y participaron 9340 pacientes. Fueron tratados con liraglutida 1,8 mg/día por vía subcutánea o placebo. La variable elegida fue el tiempo al primer evento suma de IAM, ACV o muerte cardiovascular.

Los pacientes tratados con liraglutida tuvieron un mejor control glucémico. También menores valores de presión arterial, con una reducción de la TAS de 1,2 mm de Hg y una reducción del peso corporal de 2,3 kg.

Los resultados fueron muy alentadores, se redujo la suma de eventos 13% (HR 0,87; IC 0,78-0,97). También se redujo la mortalidad cardiovascular (*Marso SP*).

Cabe aclarar que este estudio presenta algunos aspectos discutibles en cuanto a cuestiones metodológicas y a los resultados. El primer punto para resaltar es que el grupo placebo utilizaba menos medicamentos cardioprotectores como son los betabloqueantes, IECA, antiagregantes y estatinas; y tenían más indicaciones de otros euglucemiantes como las tiazolidinas (43 vs 28%). Otro punto es el detalle del registro de las causas de mortalidad ya que sólo 33 de un total de 219 muertes de causa cardiovascular fueron debidas a ACV o IAM y que el análisis de subgrupos no pudo demostrar resultados favorables en los pacientes de más de 60 años, seleccionados por la presencia de factores de riesgo, sin presencia de enfermedad cardiovascular establecida.

Semaglutida fue evaluada en el estudio *SUSTAIN*, que reclutó a pacientes con diabetes tipo 2 con mal control metabólico, edad mayor a 50 años con enfermedad cardiovascular o edad mayor a 60 años con factores de riesgo y HbA1c mayor a 7%. Participaron 3.297 pacientes que fueron tratados con semaglutida vs placebo. La variable primaria fue tiempo al primer evento cardiovascular, suma de IAM, ACV o muerte de origen cardiovascular. Mostró reducción de suma de eventos de un 26% (HR 0,74; IC 0,58-0,95). No acompañado de reducción de mortalidad cardiovascular en este caso (HR 0,98; IC 0,65-1,48) (*Marso SP, Bain SC*).

Dulaglutida fue evaluada en el estudio *REWIND*. Se seleccionaron pacientes con diabetes tipo 2, edad mayor a 50 años, con mal control valores de HbA1c hasta 9,5%, e IMC mayor a 23 kg/m². Podían tener enfermedad cardiovascular establecida o bien alto riesgo cardiovascular. Podían estar tratados con al menos 2 hipoglucemiantes orales. La dosis de dulaglutida fue de 1,5 mg subcutáneo vs placebo. Se reclutaron 9.901 pacientes, la duración del estudio fue de 5,4 años. La variable suma de eventos se redujo 12%, (HR 0,88 IC de 0,79 a 0,99). No hubo diferencias en mortalidad cardiovascular y mortalidad total (*Hertzel C Gerstein*).

Es llamativo la discordancia entre los diferentes hallazgos entre las distintas drogas de este grupo. Podemos ver que exenatida no demuestra beneficios. Otro análogo de GLP-1 como lixisenatida tampoco obtuvo beneficios en morbilidad cardiovascular. Esto no queda claro, pero no se varía el mismo beneficio en todas las drogas, por lo que no se puede hablar de un efecto de clase.

Entre ellos liraglutida mostro reducción en mortalidad, hallazgos que no se replicaron con semaglutida y dulaglutida.

Una limitante en estos medicamentos es la vía de administración, que es parenteral, dado la escasa absorción oral. Sin embargo, el estudio PIONER 4, ensayo una formulación oral de semaglutida. Mostró la misma eficacia que liraglutida subcutánea en un estudio de no inferioridad (*Saugstrup T*).

Efectos adversos

Los efectos en general tienen relación con la dosis, las náuseas son el principal efecto adverso (25-54%), seguido por los vómitos (10-15%) y la diarrea (8-15%). Con el tiempo parece desarrollarse tolerancia (*Gilbert M-Kendall*).

Los agonistas GLP-1 no suelen producir hipoglucemia, salvo se asocien a sulfonilureas. Inicialmente se reportaron casos de pancreatitis, con una baja incidencia, aproximadamente 1,7 casos por cada 1.000 tratados (*Desouza C-Cohen D*). Sin embargo, análisis más recientes son contradictorios (*Faillie J-Lasserson D-Sun X*), y en esto tiene que ver que la incidencia de por sí, es muy baja y además los diabéticos *per se* tienen aumento de riesgo de pancreatitis.

Se han visto anticuerpos en los tratados en un 67%, aunque no se sabe qué consecuencias traería a largo plazo.

Pueden producir reacciones locales hasta en un 2-10% (celulitis, abscesos, necrosis, nódulos subcutáneos). Se han notificado casos de anafilaxia, angioedema, urticaria, vasculitis cutánea y síndrome de Stevens-Johnson, durante los primeros tres meses de tratamiento.

Se han reportado casos de IRA en pacientes expuestos a los análogos de GLP-1, como también IRA por rabdomiólisis.

Hay casos reportados de cáncer de páncreas con el uso de GLP-1, pero al igual que el caso anterior, no se ha confirmado con certeza y las agencias FDA y EMA aún no se han expedido al respecto. Un estudio de cohorte, que incluyó 972.384 pacientes, comparó inhibidores de DPP-4 con otras drogas y riesgo de cáncer de páncreas. No demostró aumento de riesgo, en un seguimiento de 1,3 a 2,8 años (*Azoulay J*). Otro estudio de cohorte tampoco demostró asociación de pancreatitis y uso de DPP-4, comparados con sulfonilureas.

Menos comúnmente se han reportado casos de obstrucción intestinal y de neurotoxicidad, expresada con alteraciones del equilibrio. También se han encontrado anticuerpos en los tratados con GLP-1 en un 67%, aunque no se sabe qué consecuencias traería a largo plazo.

Precauciones

No emplear en pacientes con filtrado glomerular menor a 30 ml. Tener cuidado en pacientes con severa hipertrigliceridemia por el riesgo de pancreatitis.^{107,189} Se contraindica en pacientes con IRC y enfermedades gastrointestinales.

Tabla 7.4

Tabla comparativa estudios LEADER, ELIXA, REWIND y SUSTAIN

	Lixisenatida ELIXA n: 6076	Liraglutida N: 9340	Semaglutida n: 3299	Exenatide EXSCEL n:14.752	Dulaglutida REWIND n: 9901
Suma eventos	1,02 (0,89 a 1,17)	HR 0,87 (0,78 a 0,97)	HR 0,74 (0,58 a 0,95)	HR 0,91 0,83 a 1,00	HR 0,88 IC 0,79 a 0,99
Mortalidad cardiovascular	0,98 (0,78 a 1,22)	0,78 (0,66 a 0,93)	0,98 (0,65 a 1,48)	0,88 (0,76 a 1,02)	HR 0,91 IC 0,78 a 1,6
IAM No fatal	1,03 (0,87 a 1,22)	0,86 (0,73 a 1)	0,74 (0,51 a 1,08)	0,95 (0,84 a 1,09)	HR 0,96 IC 0,79 a 1,16
ACV no fatal	1,12 (0,79 a 1,58)	0,89 (0,72 a 1,11)	0,61 (0,38 a 0,99)		

Presentaciones

Liraglutida (Victoza ®) lapiceras de 3 ml concentración 6 mg/ml. La dosis es de 0,6 mg por vía subcutánea. Se aumenta según respuesta y tolerancia a 1,2 y luego a 1,8 mg. Esto provee 30 dosis de 0,6 mg, 15 dosis de 1,2 mg y 10 dosis de 1,8 mg.

Liraglutida (Saxenda ®) para obesidad en lapiceras de 3 ml, concentración de 6 mg/ml lapiceras por 3.

Semaglutida (Ozempic ®) en presentación de 1,34 mg por ml. En lapiceras de 1,5 ml por 1. La dosis de inicio es de 0,25 mg por semana. Se aumenta, a 0,5 y luego a 1 mg por semana según respuesta y tolerancia.

Precauciones- contraindicación

No emplear en pacientes con filtrado glomerular menor a 30 ml.

Severa hipertrigliceridemia por el riesgo de pancreatitis.

GLIFOZINAS

Mecanismo de acción

El sistema de co-transporte SGLT2 sodio/glucosa se encuentra en el túbulo contorneado proximal, segmentos S1 y S2. En este sitio se encarga de la reabsorción del 90% de la glucosa filtrada (*Thomson S-Dekkers C*). Funciona gracias al gradiente de Na⁺ generado en la célula a través de la bomba Na⁺/K⁺, y luego desde el interior de la célula la glucosa, a través del GLUT-2, se transporta al torrente sanguíneo por diferencia de concentraciones.

El co-transporte SGLT-1 se ubica en el riñón a nivel del túbulo distal y en intestino delgado. Es responsable de la reabsorción de 3-10% de la glucosa filtrada. Es decir, este transporte es de alta afinidad, pero baja capacidad.

El umbral de reabsorción de glucosa, por encima del cual el exceso se elimina por orina es de alrededor de 180 mg/dl en condiciones normales. En pacientes con diabetes se eleva por encima de 220 a 240 mg/dl ocasionando una respuesta mal adaptativa, que colabora con el desarrollo de hiperglucemia. Esto es debido que los pacientes diabéticos presentan una sobreexpresión de los SGLT-2. La inhibición del SGLT-2 reduce el umbral a 20 a 40 mg/dl lo que produce glucosuria. Los inhibidores de SGLT-2 pueden aumentar la glucosuria hasta 80 gramos por día (*Desouza C-Alvarez Guaisasola F*). El uso de inhibidores de este co-transporte SGLT2 genera una inhibición del 30-50% de la reabsorción de glucosa, que el SGLT-1 no alcanza a compensar por lo que se produce la glucosuria.

Este grupo de fármacos demostró beneficios no sólo en pacientes diabéticos, sino que también en pacientes con insuficiencia cardíaca y en nefropatía crónica, dos indicaciones donde cada vez tienen un rol más categórico.

Mejoran la hemodinamia renal, con un efecto vasodilatador de la arteriola eferente, con lo cual reducen la presión intraglomerular. Esto es consecuencia de la activación del Feed back

túbulo glomerular ocasionado por el mayor nivel de sodio en el asa ascendente de Henle. Reducen el requerimiento de oxígeno y el daño tubular (*Desouza C-Alvarez Guaisasola F*). Este efecto reversible y funcional que se genera en la hemodinamia renal, es uno de los mecanismos que se proponen como efecto protector y que en los distintos ensayos clínicos se objetiva con la disminución de la albuminuria/creatinuria, y reducción de progresión de daño renal.

Mejoran la función mitocondrial en los cardiomiocitos, reducen la actividad de la bomba de sodio hidrógeno con aumento de las corrientes tardías de sodio, reducen la inflamación y fibrosis miocárdica, aunque en esencia los mecanismos por los cuales los SGLT 2 reducen las internaciones y mortalidad por insuficiencia cardíaca no se conocen.

Incluyen entre las principales drogas:

- Dapaglifozina.
- Canaglifozina.
- Empaglifozina.
- Ipraglifozina.
- Tofoglifozina.
- Ertuglifozina.
- Sotaglifozina.

Eficacia

Reducen la glucemia y la HbA1c alrededor de 0,7% (0,5 a 1%) día (*Desouza C-Alvarez Guaisasola F*).

Reducen el volumen efectivo por su efecto diurético ocasionado por la glucosuria. Reducen la presión arterial sistólica 1,6 a 6,9 mm Hg y la presión diastólica 0,88 a 3,5 mm Hg día (*Desouza C-Alvarez Guaisasola F-Marx N*).

Ocasionan pérdida de peso, alrededor de 1,9 a 2,5 kg, inicialmente atribuida a su efecto diurético; sin embargo, a largo plazo suele mantenerse el efecto sobre el peso corporal. En estudios comparativos fueron superiores a la metformina en eficacia para reducción de peso. Se han ensayado en diabetes tipo 1, producen reducción de la HbA1c de alrededor de 0,4 %, y del peso corporal.

En el estudio *EMPAREG* se seleccionaron pacientes de edad mayor a 18 años con diabetes tipo 2 con eventos previos cardiovasculares y mal control metabólico definidos por un valor de HbA1c entre 7 y 10%. Participaron del estudio 7.028 pacientes, un grupo placebo y otro grupo dos dosis diferentes de empaglifozina 10 mg y 25 mg/día. Al cabo de 2,6 años la suma de eventos, muerte cardiovascular, ACV e IAM no fatal se redujo en forma significativa 14%. (HR 0,86; IC 0,74-0,99). También se redujo la mortalidad cardiovascular 14% (HR 0,86; IC 0,74-0,99) y la mortalidad total 32% (HR 0,68; IC 0,57-0,82). No hubo diferencias significativas en los efectos adversos, aunque se desarrollaron más infecciones urinarias y ginecológicas en el grupo tratado con empaglifozina (*Wanner C*).

Hasta aquí se consideraba un estudio que marcaría diferencias en el manejo de la diabetes, pero surgieron algunas críticas metodológicas (*Wanner C, Inzucchi SE-Saiz Fernández LC*).

Este ensayo fue criticado por varias cuestiones metodológicas y de análisis de los resultados. Primero porque surge como no inferioridad, con un diseño adaptativo y con múltiples modificaciones tardías al protocolo y a su plan estadístico, con marcados conflictos de interés y quiebre de la confidencialidad. Con respecto a los resultados se resalta principalmente que los eventos aislados no mostraban diferencia significativa, salvo en la mortalidad cardiovascular y en la hospitalización por insuficiencia cardíaca, siendo estas variables las que principalmente motorizaban las diferencias en el resultado combinado. Las curvas de mortalidad se separan precozmente, desde los 3 meses, en variables que en general son a largo plazo, que no se detallan en cerca de 41-44% de los pacientes las causas de muertes cardiovasculares, que las tablas difieren entre las expuestas en el texto del estudio y el apéndice, entre las más destacables (*Saiz Fernández LC*).

El estudio *CANVAS* ensayó canaglifozina en pacientes con diabetes, enfermedad cardiovascular o alto riesgo y valores de HbA1c entre 7 a 10,5%. Alrededor de 2/3 de los pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida. Se produjo una reducción en la suma de eventos IAM fatal, ACV no fatal y mortalidad de un 14% (RR 0,86; IC 0,72-0,97). La mortalidad cardiovascular tuvo una tendencia a la reducción, estadísticamente no significativa (HR 0,87 IC de 0,72 a 1,07). No se redujo el riesgo de IAM. Se incrementó en forma significativa el riesgo de amputaciones y fracturas, para lo cual no hubo una explicación adecuada (*Neal B*).

El estudio *DECLARE TIMI 58* reclutó a pacientes con diabetes tipo 2 de edad mayor a 40 años, con diabetes mal controlada, clearance mayor a 60 ml/minuto con enfermedad cardiovascular o alto riesgo. Los valores de HbA1c fueron de 6,5 a 12%. Participaron 17.162 pacientes y el estudio tuvo una duración de 4,2 años. Un grupo de pacientes recibió dapaglifozina 10 mg/día y otro grupo placebo. En este caso la suma de eventos cardiovasculares no mostro diferencias significativas (HR 0,93 IC de 0,84 a 1,03). Tampoco hubo diferencias en la mortalidad cardiovascular, (HR 0,98 IC 0,82 a 1,17). Con la inclusión de la variable muerte más insuficiencia cardiaca se obtuvieron beneficios (HR 0,83 IC de 0,73 a 0,95) (*Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP*).

Parece ser que los efectos favorables de los SGLT 2 parecen atenuarse en la medida que el riesgo cardiovascular del paciente es menor (*Verna S*).

Un meta análisis que incluyó 33.385 participantes de 7 estudios de los cuales la contribución mayor la brindó el *EMPAREG*, mostró que los inhibidores de SGLT-2 redujeron eventos cardiovasculares mayores un 16% (RR 0,84; IC 0,75-0,95), muerte cardiovascular 37% (RR 0,63; IC 0,51-0,77, riesgo de ICC 35% (RR 0,65; IC 0,50-0,85) y muerte de cualquier causa 29% (RR 0,71; IC 0,61-0,83). No tuvieron impacto en el riesgo de IAM (RR 0,88; IC 0,72-1,07), ni angina de pecho (RR 0,95; IC 0,73-1,23) (*Wu J*).

Es llamativo que los beneficios se van atenuando en la medida que el riesgo cardiovascular es menor. Los máximos beneficios los podemos ver en el estudio *EMPAREG*, donde todos los pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida. Pero en la medida que el riesgo cardiovascular de los pacientes reclutados se reduce, como en el *DECLARE TIMI* donde 40%

tenían enfermedad cardiovascular establecida, tuvieron que modificar el *end point* primario para obtener un resultado significativo estadísticamente (*Verna S*).

En la misma línea el metaanálisis con los principales estudios mencionados, mostro beneficios en todas las variables evaluadas. Sobre un total de N: 46.969 pacientes se obtuvo una reducción de eventos CV mayores 21% (RR 0,89 IC 0,84 a 0,94. Reducción de Muerte CV 14% (RR 0,86 IC de 0,79 a 0,93) y reducción de hospitalización por ICC 22% (RR 0,68 IC 0,62 a 0,75) (*Mc Guire DK*).

Resulta llamativo que el efecto obtenido, difícilmente pueda explicarse por la reducción de la HbA1c, dado que esta acción fue modesta. Se ha visto reducción de riesgo de ICC y se piensa que podría ser consecuencia de un efecto diurético de los inhibidores de SGLT-2. Este efecto sería no sólo por la inhibición de receptor SGLT-2, sino por la inhibición del intercambiador de sodio del túbulo contorneado proximal, que es responsable de la resistencia a los diuréticos y del efecto de los péptidos natriuréticos. A partir de estos hallazgos se llevaron a cabo estudios en pacientes con fallo de bomba con y sin diabetes replicando los beneficios.

Estos estudios demostraron beneficios en la función renal, que fueron detallados previamente. Esto motivo la extensión de sus indicaciones a pacientes con nefropatía diabética y luego a otras nefropatías. Fundamentalmente glomerulopatía mesangial IgA, síndrome nefrótico, pero con menos evidencias en vasculitis y lupus.

El estudio *CREDENCE* trato de evaluar el efecto de los inhibidores de SGL T2 en pacientes con nefropatía diabética. Para tal fin recluto a pacientes mayores de 30 años, con un valor de HbA1c 6,5 a 12%, con clearance de 30 a 90 ml/minuto, o albuminuria de 300 a 5000 mg/día. Los pacientes debían recibir o IECA o ARA II. Se comparó canaglifozina vs placebo. La duración del estudio en promedio fue de 2,6 años, y participaron 4.401 pacientes. La variable primaria que se adoptó fue la suma de eventos, duplicación creatinina + ERC terminal + muerte renal o CV. Se redujo de manera significativa un 30%, HR 0,70 (0,59 a 0,82). Se redujo el riesgo de desarrollo de IRC terminal y duplicación de creatinina. La variable secundaria muerte CV no mostro diferencias, HR 0,78 (0,61 a 1,00 P: 0,05), aunque la suma muerte CV + ICC si (HR 0,69 IC de 0,57 a 0,83) y muerte + IAM+ ACV (HR 0,80 IC de 0,67 a 0,95). No se detectaron en este caso aumento de riesgo de fracturas y amputaciones, aunque si se incrementó el riesgo de cetoacidosis (*Perkovik D*).

Los inhibidores del receptor SGLT2 se mostraron beneficiosos en pacientes con nefropatía diabética. En una rama del estudio *EMPAREG* se evaluaron los efectos sobre la función renal. Se redujo la variable combinada, suma de eventos renales microvasculares 39% (RR 0,61; IC 0,53-0,70). Se logró reducción de la progresión de la microalbuminuria 38% (RR 0,62; IC 0,52-0,74) y duplicación de creatinina 44% (RR 0,56; IC 0,39-0,79) (*Wanner C, Ienzuchi S-Dekkers C*).

En los análisis de los estudios *CANVAS* y *DECLARE TIMI*, también demostraron reducción de la progresión de la nefropatía. En un meta análisis con 38.723 pacientes con SGLT 2 redujeron el riesgo de desarrollo de la variable combinada progresión a diálisis, trasplante o muerte por IRC 33% (RR 0,67 IC de 0,52 a 0,86) (*Neuen BL*).

En el estudio *DAPA KD* se reclutaron pacientes con y sin diabetes y presencia albuminuria de 200 a 5000 mg/día, con un clearance entre 25 y 75 ml/minuto. Un grupo recibió dapaglifozina 10 mg/día y otro grupo placebo, sumado al tratamiento usual para una nefropatía. Se reclutaron 4304 pacientes, de los cuales 2/3 eran diabéticos. Se redujo el riesgo de la variable declinación de la función renal, enfermedad renal crónica avanzada o muerte 44% (0,56 IC 0.45 a 0.88; $P < 0.001$).

En conclusión, hay algunas nuevas evidencias con beneficio en la mortalidad cardiovascular fundamentalmente a través de la hospitalización por insuficiencia cardíaca en un subgrupo de diabéticos con enfermedad cardiovascular establecida o insuficiencia cardíaca previa, así como también, nuevas evidencias en la disminución de la progresión de la enfermedad renal en pacientes con nefropatía diabética establecida.

Finalmente, en los últimos años los inhibidores de SGLT-2 han demostrado que el beneficio en la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y de la progresión del daño renal es independiente de la presencia o no de diabetes.

Si bien la eficacia demuestra resultados favorables en las indicaciones mencionadas anteriormente, es importante realizar un balance adecuado entre la magnitud de los beneficios encontrados vs los altos costos de estos medicamento en la actualidad.

Seguridad

En general son bien tolerados. Producen aumento de riesgo de infecciones urinarias e infecciones ginecológicas. Se puede desarrollar candidiasis vulvovaginal en 10 a 15%. También en los hombres aumenta el riesgo de balanopostitis. Pueden desarrollarse infecciones urinarias bajas y pielonefritis, esta última menos común. Se han descripto casos de cetoacidosis con glucemia normal, pero en su mayor parte fueron pacientes con diabetes tipo 1, diagnosticados erróneamente como tipo 2. De todas maneras el riesgo es bajo, alrededor de 55 casos por cada 1000 pacientes. 2 (*Desouza C-Alvarez Guaisasola F-Braunwald E*). Se ha descripto aumento de riesgo de fracturas con canaglifozina, aunque no queda claro el mecanismo (*Desouza C-Alvarez Guaisasola F*). Podría ser que generan hipotensión ortostática por depleción de volumen (*Laporte J*).

Pueden producir depleción de volumen y deshidratación. Se explica por el mecanismo de acción y puede aparecer en cualquier momento del uso llevando a mareos e hipotensión postural. Tienen mayor riesgo los pacientes mayores, el uso concomitante de drogas antihipertensivas y diuréticos como furosemida.

La injuria renal aguda fue reportada alrededor de 101 pacientes en la FDA asociada a los SGLT-2 en un informe de farmacovigilancia. La mitad de ellos apareció en el primer mes de uso. La injuria renal aguda fue asociada a depleción de volumen del paciente, a estados de hipotensión y uso combinado con otros fármacos o nefrotóxicos (AINE, diuréticos, IECA u otros antihipertensivos).

En conclusión, los pacientes que usan SGLT-2 deben tener antes de iniciar la terapéutica medida su función renal. Por otro lado, ante una AKI se deben suspender temporariamente este fármaco.

El potencial riesgo de cáncer es otra preocupación. Hay reportados casos de cáncer de vejiga. El potencial carcinogénico es a largo plazo, por lo que todavía se debe continuar la farmacovigilancia, y en este aspecto a la fecha hay muy poca información al respecto.

Es importante destacar que la diabetes está asociada al incremento del riesgo de cáncer de hígado, páncreas, endometrio, colon/recto, mama y vejiga. No hay claridad si esta asociación tiene que ver con que comparten los mismos factores de riesgo (obesidad, edad e inactividad física) o está relacionada con alguna fisiopatología desconocida o el tratamiento de la diabetes per se. Con respecto al cáncer de páncreas la prevalencia de diabetes en este grupo es de aproximadamente un 68% en comparación con un 20% de prevalencia en otros tumores en algunos estudios (similar a los controles). En el 40 % de los pacientes con diabetes y cáncer de páncreas el diagnóstico de diabetes se hizo 3 años antes.

Farmacocinética y Conveniencia

Todas tienen buena biodisponibilidad oral de alrededor de un 70-80%, y en general no se modifica su absorción con las comidas. Son moléculas hidrófilas con alta unión a proteínas cercana a un 80-90% y con un VD de alrededor de 80-70litros. La vida media ronda entre las 10-13 horas y se eliminan sin cambios por el riñón. Todas las gliflozinas disponibles están contraindicadas con menos de 30 ml/min de clearance, y hasta algunas guías sugieren no iniciarlas con Cl menor a 45ml/min, pero hay que tener en cuenta que el estudio donde mostraron nefroprotección los pacientes tenían entre 60-20ml/min y más de 200,g/g UACR.

No necesita ajuste de dosis en pacientes con afectación hepática, aunque está contraindicada en CHILD-C por falta de estudios de inocuidad en este grupo.

Dosis

Dapaglifozina: inicio 5 mg, que se incrementa a 10 mg una vez al día.

Empaglifozina: inicio 10 mg, que se podría incrementar a 25 mg una vez al día a la mañana.

Canaglifozina 100 mg/día

Antes de iniciar tratamiento se debe:

Evaluar el estado volémico del paciente, fármacos concomitantes, el riesgo de amputación y una evaluación previa de función hepática y renal.

Contraindicaciones

-Insuficiencia renal: FG menor a 30ml/min, aunque en el marco del DAPA -KD y EMPA se emplearon hasta un filtrado de 20- 25 ml/minuto.

-Disfunción hepática. Child C.

-Embarazo (empaglifozina: animales malformaciones renales.)

-Lactancia tampoco, por la falta de información y seguridad.

Rosiglitazona-pioglitazona

Ambas drogas pertenecen al grupo de las tiazolidindionas. Estas drogas reducen los niveles de glucemia al incrementar la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Activan un receptor nuclear conocido como receptor activador del precursor de peroxisomas (PPAR) tipo gamma. En el músculo aumentan la captación de glucosa mediada por insulina a través de una inducción de la proliferación de los transportadores de glucosa por efectos indirectos. Reducen la producción hepática de glucosa en hígado, aunque en menor medida que la metformina. Producen redistribución de los triglicéridos de los tejidos hacia el compartimiento subcutáneo. De esta manera reducen los niveles de ácidos grasos libres circulantes y en el sistema porta. Este efecto se ha denominado “robo de ácido grasos libres” (*Jarvinen J*).

No tiene efecto estimulante de las células beta, y los niveles de insulina disminuyen con el tratamiento. Es posible que prolonguen la sobrevivencia de las células beta a largo plazo (*Jarvinen J*).

Efectos

Estas drogas reducen los valores de Hb glicosilada alrededor de 0,5 a 1,4% y de glucosa de 30 a 50 mg/dl. Comparadas con otros hipoglucemiantes, como las sulfonilureas y la metformina, sus efectos sobre el control metabólico son algo menores.

Las tiazolidindionas ocasionan cambios en el perfil lipídico. Producen un aumento del colesterol HDL y reducen los niveles de triglicéridos. La rosiglitazona aumenta el colesterol LDL, aunque a partir de las formas más grandes y menos aterogénicas, este efecto es menor para la pioglitazona (*Jarvinen J*).

Niveles de evidencia

Los estudios iniciales randomizados doble ciego realizados contra placebo que han empleado este grupo de drogas tenían una duración breve y un número reducido de pacientes reclutados.

En un estudio se evaluaron tres estrategias diferentes de inicio de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2. Un grupo inicio con rosiglitazona, otro con metformina y un tercer grupo con glibenclamida. A los 6 meses la glucemia y HbA1c se redujo de manera similar, pero a los 4 años, un número mayor de pacientes se mantuvo con una HbA1c menor a 7% en el grupo rosiglitazona (*Kahn S*).

Rosiglitazona se ensayó en prevención de diabetes en pacientes con glucemia alterada en ayunas o test de tolerancia a la glucosa anormal. Si bien se redujo el riesgo de diabetes 60%, no tuvo influencia en la mortalidad total ni sobre las complicaciones cardiovasculares. Se reportó un aumento significativo del riesgo de insuficiencia cardíaca (*Dream study*).

En un estudio se ensayó el agregado de pioglitazona en pacientes con diabetes mal controlada. Pioglitazona mostró beneficios menores, a expensas de efectos adversos serios en 1% de los pacientes como edema y fallo de bomba (*Dormandy J*). De manera similar el agregado de rosiglitazona en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlados con

hipoglucemiantes orales, tampoco mostró diferencias significativas. Se observó un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca (*Home P*).

En un metaanálisis rosiglitazona incrementó riesgo de infarto 42% (RR 1,42; IC 1,06-1,91; $P = .02$). También aumentó el riesgo de insuficiencia cardíaca más del doble (*Singh S*).

La FDA condujo un metaanálisis para evaluar la seguridad de la rosiglitazona. Sobre un total de 42 estudios evaluados observó un aumento del riesgo de infarto de un 40% (RR 1,4; IC 1,1-1,8) (*Home PD*).

En otro metaanálisis pioglitazona mostró que la suma de infarto, ACV y muerte se redujo 18% (RR 0,82; IC 0,72-0,94) aunque aumentó el riesgo de fallo de bomba 41% (RR 1,41; IC 1,14-1,76) (*Lincoff S*).

Las tiazolidindionas producen aumento de peso, atribuido a retención de sodio. Se puede desarrollar edema, que puede llevar a la suspensión del tratamiento. Aumentan riesgo de desarrollo de insuficiencia cardíaca, aunque el riesgo parecería menor para pioglitazona (*Lincoff M*). Se han reportado casos de hepatitis por pioglitazona. Se generaron enormes dudas sobre el riesgo cardiovascular de las tiazolidindionas. Los resultados de metaanálisis mostraron aumento de riesgo de infarto un 40% (RR 1,42; IC 1,06- 1,91) (*Rossen C*), algo inadmisibles para un medicamento en diabetes.

Más recientemente se ha reportado aumento de riesgo de cáncer de vejiga con pioglitazona en un estudio de cohorte en el Reino Unido con un seguimiento de 4,7 años. No se detectó aumento de riesgo con rosiglitazona.

Dosis

La dosis de inicio de pioglitazona es de 15 mg/día que se aumenta cada 3 a 4 semanas. La dosis de la rosiglitazona es, al inicio, de 2 mg/día. Las dosis máximas son de 45 mg y 8 mg respectivamente.

Repaglinida-nateglinida

Son drogas de acción secretagoga que actúan a través del cierre del canal de potasio ATP dependiente. De la misma manera que las sulfonilureas estimulan la secreción de insulina por las células beta. La eficacia de la meglitinidas en la reducción de la HbA1c es de 0,5 a 1%. A diferencia de las sulfonilureas, la estimulación que logran es más breve. De manera que el aumento de la glucosa luego de las comidas es menor. Otra ventaja vinculada es que ocasionan menos hipoglucemia.⁷⁴ Ninguna de ellas afecta los valores lipídicos plasmáticos (*Kimmel B-Ienzuchi K*).

Al igual que las sulfonilureas, se puede producir un aumento de peso con su uso regular.

Las dosis de repaglinida de inicio son de 0,5 mg, administradas 15 minutos antes de las comidas. Sus efectos son rápidos, dado que su absorción es bastante rápida. La dosis se incrementa cada semana hasta llegar a 16 mg/día, considerada como la dosis máxima.

Nateglinida tiene un pico de acción en una hora y una vida media de 1,5 horas. Se administra en dosis de 120 mg, 5 a 30 minutos antes de cada comida. Habitualmente requiere tres dosis diarias, antes de desayuno, almuerzo y cena.

No se contraindica en pacientes con insuficiencia renal crónica.

Efectos adversos

Producen hipoglucemia y ganancia de peso. No se conoce la eficacia a largo plazo y sus ventajas sobre el riesgo cardiovascular. Por esta razón se las ha relegado como drogas de segunda línea (*Beigi I*).

Acarbosa

Es un inhibidor de la alfa glucosidasa intestinal (*Kimmel B*). Inhibe la maltasa, sucrasa, e isomaltasa en el intestino delgado. Por este mecanismo retarda la absorción de la glucosa por el intestino y reduce la hiperglucemia postprandial.

Su eficacia es discreta con una reducción de la glucemia en 25 a 30 mg/dl y HbA1c de 0,5 a 0,9% cuando es usado en monoterapia. No afecta el peso corporal ni los valores de triglicéridos.

Se observa distensión abdominal y flatulencia como efectos adversos más comunes. También produce diarrea, aunque los efectos disminuyen con el tiempo. Dosis altas de 200 a 300 mg/día pueden ocasionar un aumento de las transaminasas. Se contraindica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o cirrosis hepática.

Su pobre eficacia y difícil tolerancia la han relegado. No se comercializa en la Argentina.

Manejo del paciente y escalonamiento terapéutico

El tratamiento farmacológico se puede iniciar con metformina en monoterapia. La reducción de la mortalidad demostrada en el estudio UKPDS, la reducción de peso, el costo accesible y la ventaja de no producir hipoglucemia, la convierten en una alternativa de primera línea (*Garber A-ElSayed N-Qassem A-Crowley M-Makam A*).

Si bien los beneficios de los SGLT2 y GLP1 son evidentes y los torna atractivos, su costo prohibitivo los relega a una segunda línea, antes distintas comorbilidades donde los beneficios son probados, como hemos desarrollado.

El objetivo de HbA1c es variable según las comorbilidades, la edad del paciente y el tiempo evolutivo. En diabetes de reciente comienzo el objetivo sugerido por las guías americanas ADA, sería menor a 7%. Aunque en casos puntuales, como ser en pacientes jóvenes, sin riesgo de hipoglucemia podría ser 6,5%. Las guías de sociedad americana de endocrinología AACE proponen un objetivo más estricto menor a 6,5 (*Samson S*).

La importancia de un tratamiento adecuado con objetivos de HbA1c menores a 7% en pacientes que debutan en su enfermedad, se demuestra en el seguimiento de aquellos estudios como el UKPDS que muestran un efecto sostenido en el tiempo del adecuado control metabólico inicial, lo que ha dado en llamarse efecto legado (*Makam A*). El estudio UKPDS no pudo inicialmente demostrar que un control intensivo de los pacientes con diabetes tipo 2 mejore el riesgo cardiovascular. Sin embargo, en la prolongación del mismo en su fase abierta se observó reducción del riesgo de IAM, que tuvo significación estadística. De todas maneras, el promedio de HbA1c en el estudio UKPDS fue de 7,1% en el grupo intensivo en la fase inicial del estudio, con lo cual no permite pensar que un objetivo menor a 6,5 sea mejor que un objetivo de 7%.

Los estudios ACCORD y ADVANCE, ya comentados, no mostraron que un programa intensivo de control de la diabetes brinde mejores resultados que el objetivo usual de 7%. Estos estudios es que reclutaron a pacientes con largos años de enfermedad y en esto difieren del estudio UKPDS.

En algunos casos el control estricto parecería generar un aumento de mortalidad que se atribuye al desarrollo de hipoglucemia, sobre todo asintomática, cuando se intentan tratamientos intensivos. Esto sucedió en el estudio ACCORD, pero probablemente también tuvieron que ver las comorbilidades y años de evolución de la diabetes.

En general un control estricto obtiene beneficios menores sobre algunas complicaciones microvasculares y, en menor medida, en algunas complicaciones macrovasculares en pacientes con inicio de enfermedad.

De todo esto surge que los objetivos deben ser individualizados según las condiciones clínicas, edad y tiempo de inicio de la enfermedad.

En pacientes con complicaciones serias, comorbilidades serias o cuando hay riesgo de hipoglucemia se podría ser menos estricto y un valor menor a 8% sería razonable (*Makam A-Ther Letter 2016*).

En pacientes con niveles de HbA1c mayor a 9% se podría considerar tratamiento combinado desde un inicio, aunque esto es dependiente de la respuesta individual (*ElSayed N*). Aunque la sociedad americana de endocrinología sugiere tratamiento combinado con HbA1c mayor a 8,5% (*Samson S*).

En pacientes con valores de glucemia mayores a 300 mg/dl, o HbA1c mayor a 10% se podría considerar iniciar tratamiento con insulina, sobre todo si la hiperglucemia se asocia a síntomas de estado catabólico como ser pérdida de peso o cetonuria.

Según un metaanálisis, las comparaciones entre diferentes grupos de drogas como monoterapia nos muestran que todas las drogas tienen similar eficacia en la disminución de los niveles de HbA1c, con reducciones que promedian alrededor de 1%, aunque los inhibidores de DPP-4 son menos eficaces que metformina y sulfonilureas, si tomamos sólo este aspecto (*Sheriffal D*).

Los regímenes combinados son más eficaces que monoterapia, con reducción adicional en un 1%.

La historia natural de la enfermedad es hacia un paulatino deterioro con disminución de la capacidad secretoria de la insulina. En 3 años de seguimiento el 50% de los pacientes necesita una segunda droga para mantener el control de la glucemia. A los 9 años un 75% necesita varias drogas para mantener la glucemia (*Vijan S*). Si no se logra en 3 meses el objetivo de HbA1c <7%, se pasa a un segundo escalón. En este punto se puede recomendar varias opciones de tratamiento. Las guías norteamericanas, en su última actualización plantean que la segunda línea, ante fracaso de la metformina debería tener en consideración varios aspectos de manera de asegurar un tratamiento individualizado. El añadido de una nueva droga, sumada a la metformina permite reducciones adicionales del HbA1c de alrededor de 0,5 a 1 %.

En la elección de la segunda droga se toman en consideración varios aspectos como ser la presencia de comorbilidades, tales como obesidad, enfermedad cardiovascular, presencia de nefropatía instalada, riesgo de hipoglucemias y desde ya costos. Se ha producido un exagerado incremento de los costos en diabetes los últimos años, algo que es advertido en todas las guías (*ElSayed N-Qassem A-Crowley M-Makam A*).

En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida se sugiere emplear drogas que tengan beneficios probados. Entre ellas los inhibidores de SGLT2 o los análogos de GLP-1 podrían ser una opción (*ElSayed N-Qassem A-Crowley M-Makam A*).

En presencia de nefropatía se debería seleccionar inicialmente un inhibidor SGLT2 (*Thomson S-Qassem A*)

El estudio GRADE comparó 4 regímenes diferentes en pacientes con diabetes tipo 2 con fallo a la metformina. Las comparaciones fueron entre glimepirida, insulina glargina, liraglutida y sitagliptina. En 5 años de seguimiento no hubo diferencias significativas en el grado de control metabólico (*The GRADE Study group*). Otros estudios mostraron peores resultados con el uso de sulfonilureas comparados a DPP4 (*Morgan C*).

Si el paciente es obeso, probablemente se deberían evitar aquellas drogas que ocasionan ganancia de peso como la sulfodrogas. En ese sentido, los análogos GLP-1 se han mostrado efectivos en obtener reducción de peso. Una limitación de este grupo de drogas es el uso parenteral y el costo elevado. En un futuro se están ensayando formas orales de semaglutida, que podrían mejorar la adherencia (*ElSayed N-Qassem A-Crowley M-Makam A*).

Si la preocupación es el riesgo de hipoglucemia los inhibidores de DPP4 son inocuos, pero las sulfonilureas más nuevas como glimepirida o glicazida tienen un riesgo mínimo y menor costo.

Pese a todos los esfuerzos realizados, la historia natural de la diabetes tipo 2 parece conducir hacia el agotamiento del páncreas y los pacientes necesitan mayores dosis o asociaciones de medicamentos.

La terapia triple asociando las distintas alternativas disponibles. Se propone ante la falta de respuesta a esquemas dobles, aunque en este punto también podría optarse por insulina. El intento de mejorar el control glucémico ha llevado en los últimos años en Estados Unidos a la polimedicación en diabetes tipo 2.

Muchas veces la insulina es instituida tardíamente en los pacientes con diabetes tipo 2, lo que algunos han dado en llamar inercia médica. La insulina es una de las opciones más

eficaces evaluada desde el punto de vista de la disminución de la HbA1c, pues obtiene una reducción de 1,5 a 3,5%. El riesgo de la insulina es el aumento de peso y la hipoglucemia. El inicio de la insulino terapia se realiza con dosis de 0,1-0,2 U/kg o 10 unidades a la noche, esquema *bed time*. Añadir 10 a 15% o 2 a 4 U cada 2 a 4 semanas según glucemia en ayunas (*Gururaj S*).

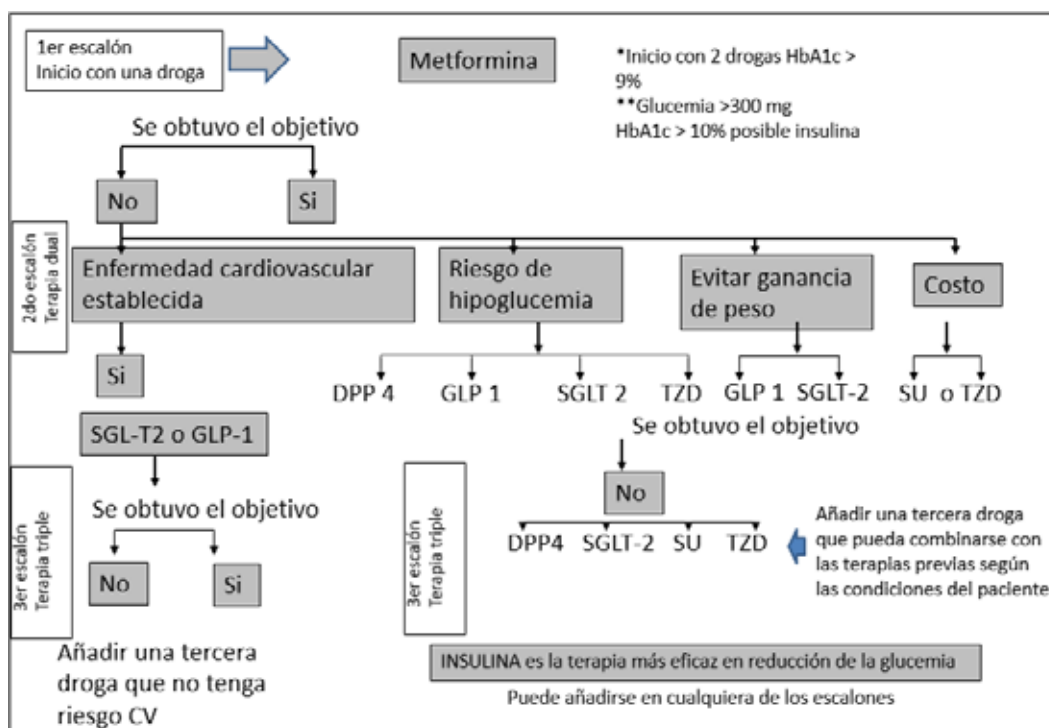
Control de los factores de riesgo cardiovascular

La diabetes incrementa el riesgo cardiovascular entre 2 y 5 veces y más de la mitad de los pacientes con diabetes fallecen de causas cardiovasculares.

La presencia de hipertensión en los pacientes diabéticos es mayor que en la población general, alrededor de 1,5 a 3 veces. En los pacientes con diabetes tipo 1 la presencia de hipertensión suele asociarse a nefropatía diabética. Esta complicación se presenta en 20 a 40% de los pacientes con diabetes. En los pacientes con diabetes tipo 2 la hipertensión se asocia fundamentalmente al síndrome metabólico e insulinoresistencia (*ElSayed N_Solini A-Morales J-Kalyani R*). Las complicaciones crónicas de la diabetes tienen una relación directa con la hipertensión. La nefropatía diabética es la causa más común de insuficiencia renal crónica en el mundo occidental (más del 40% de los casos).

Figura 7.5

Manejo farmacológico de la diabetes



La retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera en el mundo occidental. Todas estas complicaciones se incrementan en forma marcada en presencia de hipertensión arterial, aunque las evidencias son menos claras respecto a la reducción de la presión arterial y sus beneficios sobre la retinopatía.

El control de la presión arterial debe ser uno de los objetivos principales para evitar el progresivo deterioro de la función. Las guías de la sociedad americana de diabetología y la sociedad americana de endocrinología sugieren un objetivo menor a 130-80 mm Hg (*Elsayed N*).

Los pacientes deben recibir un IECA o un ARA II por sus efectos reno protectores, a menos que estén contraindicados. No es recomendable la asociación entre ambos (*Elsayed N*).

Los bloqueantes del calcio favorecen la vasodilatación de la arteriola aferente y, tal vez, no reducen la presión intraglomerular. Los estudios con estas drogas son contradictorios. Tal vez son drogas de segunda línea para lograr el control de la hipertensión ante la necesidad de tratamientos combinados.

Los diuréticos se pueden administrar en la IRC. No se pueden emplear las tiazidas con clearance menor a 30 ml/min. Usualmente corresponde a valores de creatinina mayores a 2,5 mg/dl.

Se debe obtener un perfil lipídico inicial. Las modificaciones dietéticas, como ser reducción de las grasas saturadas, dieta hipocalórica, reducción de grasas trans y aporte de fibras y verduras es aconsejable para todos los diabéticos.

Para los pacientes diabéticos de 40 a 75 años, se recomienda empleo de estatinas en dosis moderadas.

Para los pacientes con edad mayor a 75 años también se recomiendan las estatinas, aunque las evidencias son menores. La combinación estatina-ezetimibe mostró beneficios adicionales y debería tenerse en consideración para pacientes con prevención secundaria, sobre todo si no toleran dosis altas de estatinas.

Los objetivos pueden intensificarse en los pacientes de mayor riesgo. Definidos como los de edad mayor a 40 años, más de 10 años de diabetes, enfermedad renal estadio III o más, tabaquismo o hipertensión.

Aspirina

Los beneficios de la aspirina diaria para la prevención primaria de la ECV en pacientes con diabetes y factores de riesgo, pero sin una ECV conocida, son inciertos. La indicación debe hacerse mediante la toma de decisiones compartidas de forma individual, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos potenciales. Se puede recomendar a los pacientes con diabetes tipo 2 y riesgo cardiovascular mayor a 10%. Esto incluye a la mayoría de los varones y mujeres de edad mayor a 50 años.

Automonitoreo

Las evidencias respecto al papel del automonitoreo (AM) en diabetes tipo 2 son controvertidas. Si bien algunos autores sugieren que podría mejorar el control metabólico (*Ray K*), las evidencias no han sido concluyentes.

En el estudio ESMONse seleccionaron 184 pacientes con diabetes de reciente comienzo. Fueron separados en un grupo de automonitoreo con las cuatro comidas y otro grupo cuidado usual con HbA1c. La variable primaria fue la HbA1c. Al cabo de un año no se demostraron diferencias significativas entre ambos brazos del tratamiento. Se observó más ansiedad y depresión en los pacientes sometidos a monitoreo (*O'Kane M*).

El estudio DIGEM reclutó a 453 pacientes con diabetes tipo 2 de reciente comienzo. Un grupo recibió automonitoreo con tiras reactivas con aviso al médico tratante, entrenamiento del manejo y automonitoreo y cuidado usual con HbA1c cada tres meses. La variable primaria elegida fue la HbA1c a 12 meses del inicio. Al cabo del año no se demostraron diferencias en el valor de la HbA1c. Los costos de esta intervención no aportaron beneficios (*Farmer A*).

El estudio ROSSO mostró resultados favorables con el monitoreo, pero la naturaleza retrospectiva del trabajo pudo ser un sesgo que afectó los resultados, dado que los pacientes que completaron el estudio pudieron ser más motivados y entrenados en el seguimiento (*Welschen LM*).

Como conclusión, no se podría recomendar el monitoreo en forma rutinaria a todos los pacientes con diabetes tipo 2. Aunque algunos pacientes se benefician con el conocimiento de las variaciones de la dieta y contribuye a la educación diabetológica (*Guliford M*).

Prevención de la diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 pasa por distintas etapas en la evolución. Inicialmente se observa la resistencia insulínica con valores normales o levemente elevados de glucosa. El paciente suele tener síntomas coincidentes con el síndrome metabólico. Antes de la aparición de la hiperglucemia es posible observar tolerancia a la glucosa alterada o glucemia elevada en ayunas.

Los pacientes con glucemia alterada en ayunas o test de tolerancia a la glucemia alterada se han agrupado como prediabetes. Su riesgo de evolucionar a diabetes tipo 2 es 3,8 a 6,7% por año. En seguimiento de 2,5 años llegaría a 25%. En este momento se le debe indicar al paciente un adecuado plan de dieta y ejercicios. En esta etapa de la enfermedad se debe ensayar la prevención, sobre todo enfocado en medidas higiénico-dietéticas (*Moin T*).

En un estudio randomizado doble ciego se incluyeron pacientes de edad mayor a 25 años con un IMC mayor a 24 y una glucemia entre 95 a 125 mg/dl, o bien una glucemia luego de TTOG 140 a 199 mg/dl a las dos horas. Se reclutaron 3.234 pacientes de los cuales un grupo recibió recomendaciones generales + metformina 850 mg dos veces día; otro grupo, recomendaciones generales + placebo, y un tercer grupo participó de un programa intensivo de

tratamiento no farmacológico que consistía en actividad física 30 minutos al día, dieta con menos de 30% de grasas, menos de 10% grasas saturadas y lograr al menos un 5% de pérdida de peso (*Knowler WC*).

La variable elegida fue el tiempo al desarrollo de diabetes. El peso se redujo de manera más significativa en el grupo de cuidado intensivo con cambios en hábitos de vida.

El grupo cuidado intensivo no farmacológico tuvo una reducción de desarrollo de diabetes de 58% (RR 0,42; IC 0,34-0,52) en 2,8 años de seguimiento. El grupo destinado a metformina tuvo una reducción de riesgo de desarrollo de diabetes de 31% (RR 0,69; IC 0,67-0,83), comparado frente al grupo de cuidado usual (Figura 19).

Otro estudio tuvo por objetivo ver si los cambios de hábitos de vida podrían demorar el comienzo de la diabetes tipo 2. Se seleccionaron pacientes de 40 a 65 años con un IMC mayor a 25 kg/m² y TTOG alterado, glucemia 140 a 199 a las dos horas de la administración de 75 grs de glucosa. En el grupo intervención se propuso una reducción de peso de al menos el 5%, ejercicios 30 minutos/día, dieta con menos de 30% grasas, menos de 10% saturadas, rica en fibras (15 g/1.000 calorías), rica en vegetales, frutas y baja en lácteos. El grupo control recibió recomendaciones generales (*Tuomilehto J*).

En el grupo intervención se redujo el riesgo de desarrollo de diabetes un 58%, comparado al de las recomendaciones generales.

Ambos estudios muestran la eficacia de un programa de tratamiento no farmacológico adecuado, aunque el DPP mostró que el tratamiento no farmacológico es mucho más eficaz.

Varias drogas se han empleado con resultado dispar en prevención de diabetes. Rosiglitazona redujo riesgo de diabetes, pero aumentó riesgo de fallo de bomba e infarto, por lo que quedaría relegada en prevención. Algunos autores proponen su uso en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica. Acarbosa redujo riesgo de diabetes en forma discreta, pero con dificultades en la tolerancia digestiva. Probablemente en caso de plantear tratamiento farmacológico la metformina sería la opción más eficaz.

Si bien el tratamiento no farmacológico es más eficaz que metformina, el problema es la adherencia. Según las recomendaciones de la ADA, metformina debería emplearse en prevención en pacientes con IMC mayor a 35 kg/m², con edad menor a 60 años, o con HbA1c mayor a 6% (*Kalyani R*).

En el curso evolutivo los pacientes pueden tener hiperglucemia luego de las comidas, aunque la glucemia en ayunas se mantiene (*Beigi I*).

Luego sigue la etapa de hiperglucemia en ayunas, consecuencia del agotamiento de las células β . Se calcula que se debe perder más de 50% de la población de células beta para que aparezca diabetes mellitus.

Bibliografía

- Ahlqvist E, Storm P, et al. Novel subgroups of adult onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6 (5):361–9.
- Alvarez Guaisasola F. Inhibidores del cotransporte sodio/glucosa *Diabetes Practice* 2018; ;09 (supl extra 1) 1-24
- Ahmad A. Effectiveness and safety of the combination of sodium–glucose transport protein 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies *Cardiovascular Diabetology (2024)* 23:99
- Amori R. Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes Systematic Review and Meta-analysis *JAMA* 2007; 298:194.
- Azoulay L, Filion KB, Platt RW, et al. Incretin based drugs and the risk of pancreatic cancer: international multicentre cohort study. *BMJ* 2016;352:i581.
- Bailey CJ, et al. Diabetes therapies in renal impairment. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2012; 12: 167-171
- Beigi I F. Glycemic Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2012;366:1319-27.
- Bolen S, Feldman L et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Int Med* 2007;147:386-99.
- Bolen SD. The safety of incretin based drug treatments for type 2 diabetes. *BMJ* 2016;352 .
- Boussageon R. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011;343:d4169 doi: 10.1136/bmj.d4169.
- Boussageon R. Metformin as first line treatment for type 2 diabetes: are we sure?. *BMJ* 2016;352:h6748 doi: 10.1136/bmj.h6748.
- Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease *N Engl J Med* 2022;386:2024-34.
- Cebrian Cuenca A. Evidencias de los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagon tipo 1. *Diabetes Practica* 2018;09(Supl Extr1)1-24
- Chalmers J. UKPDS and the Legacy Effect. *N Engl J Med* 2008;359:1618-20.
- Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 Diabetes. *Lancet* 2017; 3:2239-51 doi: 10.1016/S0140-6736(17)30058-2
- Cheung B. Diabetes Prevalence and Therapeutic Target Achievement in the United States, 1999 to 2006 *The American Journal of Medicine* 2009;122,443-53.
- Clark C Promoting early diagnosis and treatment of type 2 diabetes *JAMA* 2000;284:363
- Cohen D. Reports of pancreatitis are 20-30 times more likely with GLP-1 drugs, analysis finds. *BMJ* 2013;346:f2607 doi: 10.1136/bmj.f2607.
- Cohen D. Two Drugs for type 2 diabetes seem to raise risk of Pancreatitis. *BMJ* 2013;346:doi: 10.1136/bmj.f1304 .

- Crowdhury T. Using Metformin in the presence of renal Disease. *BMJ* 2015;350:1758.
- Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2017;166:191-200.
- Currie C. Survival as a function of HbA1C in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2010. 375(9713):481-9.
- Daneman D Type 1 diabetes *Lancet* 2006;367:847
- Davidson M. Metformin in type 2 diabetes. *Am J Med* 1997;102:99-110.
- DeFronzo R. Overview of Newer Agents: Where Treatment Is Going. *Am J Med* 2010; 123: S38
- Dekkers C, Ron T. Gansevoort2 & Hiddo J. L. Heerspink1 New Diabetes Therapies and Diabetic Kidney Disease Progression: the Role of SGLT-2 Inhibitors *Current Diabetes Reports* (2018) 18:27 <https://doi.org/10.1007/s11892-018-0992-6>
- Desouza CV. Cardiometabolic Effects of a New Class of Antidiabetic Agents. *Clin Ther* 2015; 37:1178-94 doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.02.016.
- Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-
- Drucker DJ, Michael A Nauck The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1606.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven P, Zieve F. Glucose control and vascular complications in veterans with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360:129.
- ElSayed N. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023 *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S140–S157
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al., American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 2023;46(Suppl. 1):S19–S40
- Eurich DT. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369 doi:10.1136/bmj.e1369
- Faillie JL. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2014;348:g2780doi: 10.1136/bmj.g2780.
- Fang M. Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults, 1999–2018. *N Engl J Med* 2021; 384: 2219-2228
- Farmer A, Wade A, Goyder E, Yudkin P, French D, Craven A, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007;335:132.
- Ferrannini E. The Target of Metformin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371: 1547.
- Flory J., MSCE; Kasia Lipska, MD, MHS Metformin in 2019 *JAMA* Published online April 22, 2019 E1

- Filion KB, Azoulay L, Platt RW. Multicenter Observational Study of Incretin-based Drugs and Heart Failure N Engl J Med 2016;374:1145-54.
- Foretz M Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential nature reviews 2023 endocrinology <https://doi.org/10.1038/s41574-023-00833-4>
- Gallwitz B, Rosenstock J, Rauch T, et al. 2-year efficacy and safety of linagliptin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Lancet 2012;380:475-83 doi:10.1016/ S0140-6736(12)60691-6.
- GBD 2021 Diabetes Collaborators* Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 June 22, 2023 [https://doi.org/10.1016/ S0140-6736\(23\)01301-6](https://doi.org/10.1016/ S0140-6736(23)01301-6)
- Gerstein HC et al. ACCORD study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358: 2545- 59
- Gilbert MP, Pratley RE. Efficacy and safety of incretin-based therapies in patients with type 2 diabetes mellitus. Am J Med 2009;122,S11–S24.
- Gitt AK, Bramlage P, Schneider S, Tschöpe D. A real world comparison of sulfonylurea and insulin vs. incretin-based treatments in patients not controlled on prior metformin monotherapy. Cardiovasc Diabetol. 2015; 14:13
- Glaysheer A. Obesity: surgical management MEDICINE 2023; 51-7: 515
- H. Gomez. Nephrotoxicity due to iodine contrasts in computerized tomography studies of diabetic outpatients on metformin. [Anales del Sistema Sanitario de Navarra](https://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272013000200003) Vol.36 n.2 Pamplona May./Aug. 2013 <https://dx.doi.org/10.4321/S1137-66272013000200003>
- Gonzalez C. Role of metformin in the management of type 2 diabetes Arch Intern Med. 2023;
- Green JB, Bethel A, Armstrong PW. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373:232-42.doi: 10.1056/NEJMoa1501352.
- Grossman E. Adverse effects of incretin therapy in type 2 diabetes. Arch Int Med 2007; 298: 1759.
- Gulliford M. Self monitoring of blood glucose in type 2 diabetes. BMJ 2008;336:1139.
- Hertzel C Gerstein, Helen M Colhoun, Gilles R Dagenais Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled Trial Lancet 2019; 394: 121–30
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 2008;359:1577-89.
- Holman RR. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377:1228-39 doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, RECORD Study Team. Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycaemia in Diabetes (RECORD) Study: interim findings on cardiovascular hospitalizations and deaths. N Engl J Med 2007;357. doi: 10.1056/ NEJMoa073394.
- <https://doi.org/10.1007/s00125-023-05973-w>

- lenzuchi S. Diagnosis of diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 542.
- lenzuchi S. Oral antihyperglucemic therapy for type 2 Diabetes. *JAMA* 2002; 287:360-73.
- Imagawa I, Toshiaki H, et al. A novel subtypes of type 1 Diabetes N Engl. J. Med. 2000; 342: 301-308.**
- Järvinen H J. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351:1106.
- Kahn S, Haffner SM, the ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide Monotherapy *N Engl J Med* 2006; 355:2427-43.
- Kalyani R. Glucose-Lowering Drugs to Reduce Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2021;384:1248-60
- Karagiannis T, Bekiari E, Boura P, Tsapas A. Cardiovascular risk with DPP-4 inhibitors: latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Drug Saf* 2016;7:36-8.
- Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2012;344:e1369.
- Kendall DM. Clinical Application of Incretin-Based Therapy: Therapeutic Potential, Patient Selection and Clinical Use. *Am J Med* 2009; 122: S37-50.
- Khurana R. Metformin safety in cardiac patients. *Post Med J* 2010; 86:371.
- Kilpatrick E Is haemoglobin A1c a step for with type 2 diabetes *BMJ* 2009; 329:1298
- Kimmel B, lenzuchi S. Oral agents for type 2 diabetes. *Clinical Diabetes* 2005; 2:64-72.
- Knowler WC. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle changes or Metformin. Diabetes prevention trial *N. Engl. J Med.* 2002;346:393-402
- Lasserson D. The role of DPP-4 inhibitors. *BMJ* 2012; 344:e1213.
- Lepelley M. Lactic acidosis in diabetic populations: is metformin implicated? results of a matched case-control study performed on the type 2 diabetes population of Grenoble Hospital University. *Journal Of Diabetes Reserch.* 2016doi: 10.1155/2016/3545914.
- Lincoff M, Wolfky K. Pioglitazone and Risk of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-analysis of Randomized Trials. *JAMA* 2007;298:1189.
- Li L, Li S, Deng K, Liu J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and risk of heart failure in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomized and observational studies. *BMJ* 2016;352:i610.
- Linda Di Meglio Type 1 diabetes Lancet 2018; 391:2449-62**
- Makam AN, Nguyen OK. An Evidence-Based Medicine Approach to Antihyperglycemic Therapy in Diabetes Mellitus to Overcome Overtreatment. *Circulation* 2017;135:180-95.
- Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1213–23.
- Marso SP, Bain SC, Sposetti G et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834-44.
- Marso SP, Daniels GH, LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311-22.

- Marx N, MD; Mansoor Husain , MD; Michael Lehrke , MD; Subodh Verma , MD, PhD;
Naveed Sattar , FMedSci, PhD GLP-1 Receptor Agonists for the Reduction of Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Patients With Type 2 Diabetes *Circulation*. 2022;146:1882–189
- Matthews DR, Dejager S, Ahren B, et al. Vildagliptin add-on to metformin produces similar efficacy and reduced hypoglycaemic risk compared with glimepiride, with no weight gain: results from a 2-year study. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 780–89
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148-58
- Mohan V, Saboo B, Khader J, Modi KD, Jindal S, Wangnoo SK, Amarnath S. Position of Sulfonylureas in the Current ERA: Review of National and International Guidelines. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2022 Feb 14;15:11795514221074663. doi: 10.1177/11795514221074663. PMID: 35185350; PMCID: PMC8854230.
- Moin T, Li J, Duru OK, Ettner S, Turk N, Keckhafer A, Ho S, Mangione CM. Metformin Prescription for Insured Adults With Prediabetes From 2010 to 2012. A Retrospective Cohort Study. *Ann Intern Med* 2015;162:542-8. doi:10.7326/M14-1773
- Monami M, Ahren B, Dicembrinil, Mannucci E. Dipeptidylpeptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Diab Obes Metab* 2013;15:112-20.
- Morales J. Cardiovascular Outcomes in Patients With Diabetes and Kidney Disease *JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY* VOL. 82, NO. 2, 2 0 2 3
- Morgan CL. Combination therapy with metformin plus sulphonylureas versus metformin plus DPP-4 inhibitors: association with major adverse cardiovascular events and all-cause mortality. *Diab Obes Metab* 16: 977–983, 2014.
- Mostafa S. Should glycated haemoglobin be used to detect people with type 2 diabetes *Postgrad. Med J* 2010; 86:656
- Mudaliar S, Henry R. Incretin Therapies: Effects Beyond Glycemic Control. *Am J Med* 2009; 122: S25-36
- Neal B, Perkovic V, Sposetti G et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017;17:644-57 doi: 10.1056/NEJMoa1611925.
- Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011;378:169-81
- O’Kane MJ, Bunting B, Copeland M, Coates VE; on behalf of the 1 ESMON Study Group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008; 336: 1174 .
- Patel P. Diabetes Mellitus: Diagnosis and Screening. *Am Fam Phys* 2010;81:863.
- Perkovic, M.J. Jardine, B. Neal, S. Bompont, H.J.L. Heerspink, D.M. Charytan, or the CREDENCE Trial Investigators Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy This article was published on April 14, 2019, at NEJM. org. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744

- Qassem A, Obley A. Newer Pharmacologic Treatments in Adults With Type 2 Diabetes: *Ann Intern Med*. doi:10.7326/M23-2788
- Rao S. Impaired glucose tolerance *Am Fam Phys* 2004; 69:1961
- Ray K. Effects of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes. *Lancet* 2009;373:1756.
- Ray K. Effects of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes. *Lancet* 2009;373:1756.
- Roseen C. The Rosiglitazone Story — Lessons from an FDA Advisory Committee Meeting. *N Engl J Med* 2007;357:844-47.
- Rosenstock J, MD; Vlado Perkovic, MBBS, PhD; Odd Erik Johansen, MD, PhD; Mark E. Cooper. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk The CARMELINA Randomized Clinical Trial *JAMA*. doi:10.1001/jama.2018.18269 Published online November 9, 2018
- Saiz Fernández LC. Ensayo EMPA-REG OUTCOME (empagliflozina) El poder de la verdad o la verdad del poder. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2016;24:3.
- Samson S. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm e 2023 Update *Endocrine Practice* 29 (2023) 305e340
- Santoro Anna, Pharm.D., Adipocyte Regulation of Insulin Sensitivity and the Risk of Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2023;388:2071-85.
- Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26. doi:10.1056/NEJMoa1307684.
- Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 562–76.
- Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, Coresh J. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988–1994 and 1999–2010. *Ann Intern Med* 2014; 160:517-25.
- Sheriffal D, Neremmer K, et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1c level. *Diabetes Care* 2010;33:1859
- Shulman GI. Ectopic Fat in Insulin Resistance, Dyslipidemia, and Cardiometabolic Disease. *N Engl J Med* 2014;371:1131-41.
- Singh S. Long-term Risk of Cardiovascular Events With Rosiglitazone A Meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189.
- Solini A. Incretins and cardiovascular disease: to the heart of type 2 diabetes. *Diabetologia* 2023
- Stolar M. Glycemic Control and Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med* 2010;123:S3-11.
- Stumvoll M, Goldstein B, et al. Type 2 Diabetes. *Lancet* 2005;365:1333-44.

- Sun X. Incretin Safety Study Investigators. Incretin treatment and risk of pancreatitis in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *BMJ* 2014;348:g2366.
- Tahrani AA. Metformin, heart failure, and lactic acidosis. *BMJ* 2007; 335: 508.
- Taylor R ***Lancet Diabetes Endocrinol* 2024** Published **Online** July 19, 2024 [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00157-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00157-8)
- The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560-72.
- The DREAM diabetes study group. Effects of Rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose. *Lancet* 2006;368:1096.
- Therapeutics Initiative. Is the current 'glucocentric' approach to management of type 2 diabetes misguided? *Therapeutic Letter* 2016;Nov-Dec:1-2 <https://www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2017/03/TL-103.pdf>.
- The GRADE study group. Glucemia reduction in type 2 diabetes *N Engl J Med* 2022; 387:1063
- Thomson S. Renal effects of sodium glucose co transporter inhibitors *Am J Med* 2019; 132:S30
- Tuomilehto J, Lindstrom J et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-50.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 34) Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications of type 2 diabetes (UKPDS 34) *Lancet* 1998;352:854-65.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin in Type 2 Diabetes (UKPDS 33) *Lancet* 1998; 352:837-49.
- Verna S. Pumps pipes and filter do SGLT 2 cover it all *Lancet* doi.org10.1015/50140-6736(18)32824-1
- Varvaki Rados D, Catani Pinto L, Reck Remonti L, Bauermann Leitão C, Gross JL. The Association between Sulfonylurea Use and All-Cause and Cardiovascular Mortality: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Clinical Trials *PLOS Med* 2016;13:e1001992 doi:10.1371/journal.pmed.1001992
- Vijan S. In the clinic. Type 2 diabetes. *Ann Int Med* 2010;152:ITC31.
- Wanner C, Inzucchi SE, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016 28;375:323-34 doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
- Welschen LMC, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, HeineRJ, Stalman W AB, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin. *Diabetes Care* 2005;28:1510-7.
- White WB, Cannon CP, Heller SR. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327-35.
- Wilding J, Hardy K. Glucagon-like peptide-1 analogues for type 2 diabetes. *BMJ* 2011;342:410 doi: 10.1136/bmj.d410.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* DOI: 10.1056/NEJMoa1812389

- Wu J, Foote C, Blomster J et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:411-9 [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00052-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00052-8).
- Yates T. Preventing type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2009;85:475.
- Yates T. The Role of physical activity in the management of type 2 diabetes. *Postgrad Med J* 2009;85:29.
- Yiling J. Cheng, MD, PhD; AlkaM. Kanaya, MD; Maria Rosario G. Araneta, Prevalence of Diabetes by Race and Ethnicity in the United States, 2011-2016 *JAMA*. 2019;322(24):2389-2398.

CAPÍTULO 8

Insulinas

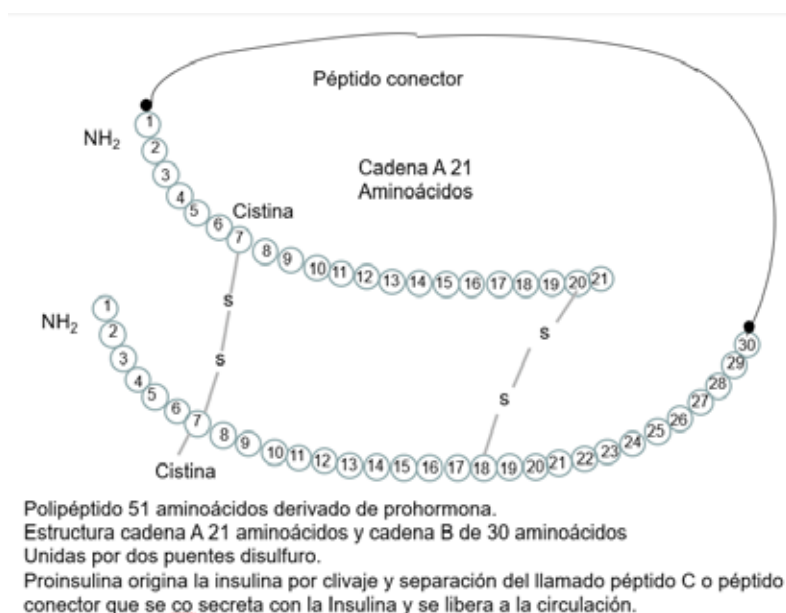
Eliseo Hernán Ferrari y Débora Nor

Definición

La insulina es una hormona hipoglucemiante secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. Es un Polipéptido de 51 aminoácidos que se sintetiza como una prohormona. Tiene una estructura conformada por dos cadenas, una denominada A de 21 aminoácidos y otra B de 30 aminoácidos, unidas por dos puentes disulfuro intercatenarios (Figura 1). La proinsulina origina la insulina por clivaje y separación del llamado péptido C o péptido conector que se co secreta con la Insulina (*Powers A-Vargas H*).

Figura 8.1

Estructura de la Insulina humana



Indicaciones de Insulina

- a) Diabetes tipo 1
 - b) Diabetes tipo 2 en fallo secundario. Se define como tal una glucemia persistentemente elevada con dosis máximas de hipoglucemiantes orales.
 - c) Diabetes gestacional.
 - d) Situaciones de estrés en diabetes tipo 2 como ser politraumatismo, infecciones o cirugías.
 - e) Pacientes con diabetes tipo 2 y glucotoxicidad que se define como glucosa >250-300 mg/dl asociado a cetonuria y pérdida de peso.
 - f) Diabetes y hepatopatías que contraindiquen medicación oral.
 - g) Usos transitorios
- Emergencias asociadas
 - Diabetes gestacional
 - Diabetes y desnutrición

Los pacientes con Diabetes tipo 2 pueden iniciar tratamiento con insulina, pero tienen como inconvenientes, que a veces requieren grandes dosis debido a la habitual obesidad e insulinoresistencia. En el estudio UKPDS, se compararon distintos regímenes terapéuticos en Diabetes tipo 2 de inicio. Ni la insulina ni las sulfodrogas obtuvieron mejores resultados que la metformina como tratamiento inicial.

Diabetes tipo 1

Los pacientes con diabetes tipo 1 tienen un déficit absoluto en la secreción de insulina. El origen es la destrucción de los islotes de células beta del páncreas por causas inmunes. Es de menor prevalencia que la diabetes tipo 2, alrededor de 5 a 10% de los diabéticos. La susceptibilidad es heredada a tal punto que en gemelos la posibilidad de desarrollo de diabetes alcanza un 50% de los casos. Se vincula al sistema HLA, entre ellos el sistema HLA DR 3, DR 4 y DQ8 se han observado en 95% de los diabéticos (*Chatterjee S-EI Sayed NA-Di Miglio L-Daneman D*).

El rasgo anatómico más evidente es la insulinitis auto inmune, observándose un infiltrado inflamatorio en los islotes constituido por linfocitos CD4 y CD8. Se requiere un factor desencadenante que suele ser una infección virósica por virus varicela, citomegalovirus o coxsackie.

La presencia de auto anticuerpos es bastante frecuente en los pacientes. Se describen varios tipos de anticuerpos tales como anti-islote, anti-insulina, anti-glutamico decarboxilasa (GAD), y tirosinofosfatasa 1 A. Los anticuerpos anti-islotes se hallan en 0,5% de las personas sanas, 3 a 4% de los parientes en primer grado y 80% de los diabéticos tipo 1. Esta forma de insulinitis autoinmune

puede de ser de rápida presentación o de lenta presentación. Los pacientes tienen niveles bajos de insulina endógena y péptido C reducido (*Daneman D-Di Miglio L*).

Se distinguen otra forma de presentación idiopática donde los anticuerpos son negativos. Sin embargo, tienen niveles bajos de péptido C y desarrollan cetoacidosis por lo que tienen un déficit absoluto en los niveles de insulina. En algunos casos se hizo biopsia de páncreas observando infiltración linfocitaria de los islotes, aunque se desconoce cuál es la causa la destrucción de la población de células beta (*Imagawa A*).

El pico de presentación de la diabetes tipo 1 se da entre los 12 y los 18 años. los pacientes con diabetes tipo 1 tienen niveles bajos de insulina endógena y péptido C. Dependen de la insulina para vivir y pueden complicarse con cetoacidosis si no se los trata con insulina (*Daneman D*).

Algunos pacientes mayores de 40 años pueden tener una forma de diabetes de tipo inmune, pero de comienzo tardía. Se los suele denominar LADA (*Latent Autoimmune Diabetes Adult*), aunque esta terminología es cuestionada por las guías de la ADA (*Di Miglio L*). Suelen ser pacientes con otras enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo, antecedentes familiares de enfermedades autoinmunes, IMC menor a 25 kg/m² y presencia de anticuerpos positivos GADA. Los pacientes deben ser tratados con insulina en forma rápida pues se mejora el control metabólico, aunque no hay estudio prospectivo a largo plazo.

Tipos de insulina

La insulina puede clasificarse por su origen. En este caso tenemos insulina de origen humana, insulina porcina e insulina bovina. La insulina de origen bovino difiere en 3 aminoácidos de la forma humana, mientras la insulina porcina solo difiere en 1 aminoácido (Figura 8.1) (*Powers A*). Hoy las insulinas porcinas y bovinas han caído en desuso, reemplazadas por la insulina humana.

Otra forma más práctica de clasificar las Insulinas es por el comienzo y la duración de acción. Así tenemos insulinas de acción rápida, intermedia y lenta.

También se pueden clasificar en insulinas naturales y análogos que se obtienen por modificación de la estructura química de la insulina humana con sustitución de algún aminoácido o con agregado de cadenas laterales que modifican su perfil farmacocinético (*Powers A*).

Insulinas de acción rápida

Insulina cristalina o corriente

El Comienzo de acción es rápido en 30 a 60 minutos, alcanza el pico en 2 a 4 horas y sus efectos se agotan en 6 a 8 horas. Debe administrarse unos 30 minutos antes de las comidas

para ejercer su efecto (figura 8.2 y 8.3). Cuando se administra por vía subcutánea tiende a agregarse en hexámeros en el tejido formando grumos que retrasan la absorción generando una alteración en la biodisponibilidad responsable de fluctuaciones en su acción y mayor riesgo de hipoglucemia (*Powers A-Crasto W-Vargas H-Gurujaj Setty S*).

Insulinas acción intermedia

Insulina NPH

La Insulina NPH tiene un comienzo de acción a las 2 horas, alcanza su pico de efecto a 4 a 10 horas y se agota en 14 a 20 horas. Hay una amplia variabilidad interindividual en la cinética de acción de la insulina, el pico de hipoglucemia. Puede variar en un 50%, gran parte de estas diferencias se deben a variaciones en la absorción subcutánea (figura 8.2 y 8.3) (*Powers A-Crasto W-Hirsch L*).

Análogos de acción rápida Insulina lispro y aspartato

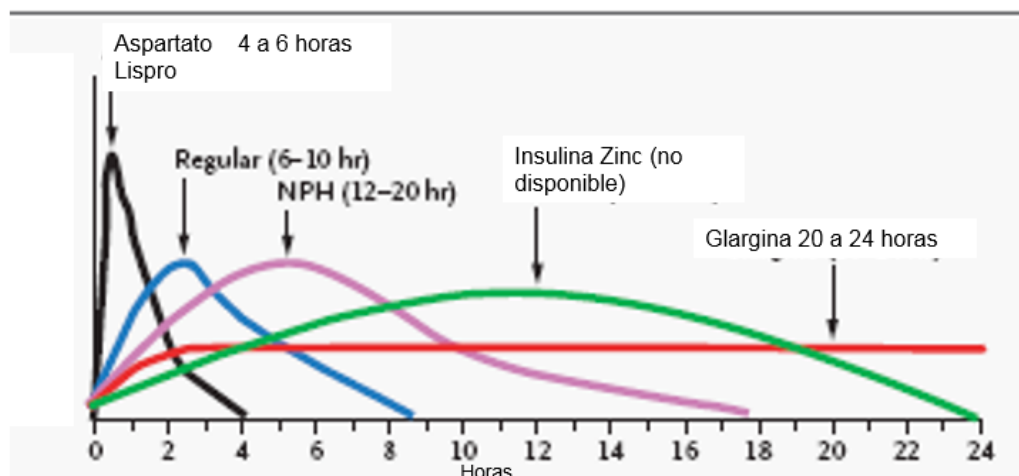
Insulina lispro

Es un análogo de la insulina que resulta de un cambio en la secuencia de la cadena beta de la insulina con una transposición lisina-prolina en la posición B 28 y B 29. Esto acelera la disolución de los hexámeros de insulina lo que aumenta su absorción y dificulta la formación de uniones hidrofóbicas que se requieren para la formación de dímeros, cambia el comportamiento auto asociativo de la insulina y acelera la absorción de la molécula en el tejido subcutáneo (figura 8.2 y 8.3) (*Powers A-Crasto W-Gururaj Setty S*).

La insulina lispro tiene una absorción más rápida con efectos a los 15 minutos de su administración y el pico a la hora, de manera que se parece más la secreción fisiológica (*Powers A-Crasto W-Hirsch L*).

Otro análogo de acción rápida es la **insulina aspartato**, que se diferencia de la insulina humana por una sustitución de la prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena beta. Esto reduce la agregación en el sitio de inyección y aumenta la absorción. El inicio de acción es en 5 a 15 minutos, el pico en 60 a 90 minutos y la duración de acción 4 a 6 horas (figura 8.2 y 8.3).

Insulina **glusilisina** es un análogo de acción rápida que se obtiene por sustitución de la asparagina de la posición B3 por lisina y de la lisina de la posición B29 por ácido glutámico. Tiene un perfil farmacocinético similar a los otros análogos de acción rápida, con un comienzo de acción en 5 a 15 minutos (*Powers A-Crasto W-Hirsch L*).

Figura 8.2*Tipo de Insulina*

Insulina corriente — Comienzo de acción 30 a 60 minutos, alcanza el pico en 2 a 4 horas y sus efectos se agotan en 5 a 8 horas

Análogos acción rápida — Comienzo de acción 5-15 minutos, alcanza el pico en 30 a 90 minutos y sus efectos se agotan en 4 a 6 horas

Insulina NPH — 2 horas, alcanza su pico de efecto a 4 a 10 horas y se agota en 14 a 18 horas

Glargina — Comienzo de acción 1 – 2 horas, pico en 4 a 5 horas y sus efectos se agotan en 20 a 24 horas

En conclusión, los 3 análogos de acción rápida tienen un perfil farmacocinético similar (Figura 8.3) (Powers A-Crasto W-Hirsch L).

Análogos de acción prolongada

Insulina glargina

Se trata de un análogo de Insulina de acción prolongada. Se produce por una sustitución de glicina por asparagina en la posición A21 en la molécula de insulina y el añadido de arginina en la posición B 31 y B 32. De esta manera se cambia el punto isoeléctrico a un PH más neutro que precipita la molécula de insulina en el tejido subcutáneo. Su comienzo de acción es en 2 a 4 horas y la duración de sus efectos es de 20 a 24 horas, lo que permite una aplicación diaria (figura 2 y 3) (Powers A-Crasto W-Hirsch L- Gururaj Setty S).

Insulina detemir

Es un análogo de acción prolongada que se obtiene por acilación de la lisina en la posición B 29 de la molécula de Insulina. Este cambio le confiere la propiedad de autoagregarse y asociarse a la albumina en el tejido con lo cual su absorción es más lenta. El efecto se inicia en 3 a 4 horas y dura alrededor de 20 horas (figura 8.2 y 8.3) (*Powers A-Crasto W-Hirsch L-Gururaj Setty S*).

Tabla 8.1

Tipos de Insulina

Insulina	Inicio	Pico	Duración
Lispro	5-15´	0.5-1.5 hs.	4-6 hs.
Aspartica	5-15´	0.5-1.5 hs.	4-6 hs.
Glulisina	5-15´	0.5-1.5 hs.	4-6 hs.
Regular	30-60min	2-3 hs.	5-8 hs.
Levemir	2hs	amplio	12-22 hs.
Glargina	1.5hs	Plana	24 hs.
NPH	1-2 hs	4 a 10 hs	14 a 18 hs.

Insulina Degludec

La Insulina degludec es casi idéntica a la insulina humana, pero tiene una delección del último aminoácido de la cadena B y adición de un enlace glutámico de LysB29 a un ácido graso hexadecanodioico. Esta característica le permite formar multihexámeros solubles en el sitio de inyección, de los cuales los monómeros se separan lentamente y se absorben. Esta propiedad confiere una larga duración de acción de más de 40 horas y reduce la variabilidad en la concentración plasmática con una dosis diaria. La insulina degludec mantiene un nivel estable con diferentes dosis. En estudios comparativos con insulina glargina produce similar control metabólico, pero menos riesgo de hipoglucemias nocturnas.

Insulina glargina de 300 u/ml, es una forma más concentrada que es de utilidad en casos donde se requieren dosis elevadas a fin de reducir el volumen inyectado.

La insulina icodec se puede administrar una vez por semana. En un estudio comparativo, mostro la misma eficacia que la insulina glargina aplicada diariamente (*Gururaj Setty S*).

Eficacia

Análogos de acción rápida

Los análogos de acción rápida reducen los niveles de glucosa luego de las comidas en mayor medida que la Insulina corriente. Producen menos episodios de hipoglucemia (*Powers A-Crasto W-Hirsch L- Gururaj Setty S*).

En un metaanálisis donde se compararon los análogos de acción rápida con insulina corriente, la reducción en los niveles de Hb A1c lograda con análogos de fue de alrededor de 0,12 %, limitada a pacientes con diabetes tipo 1 (*Plank J*). No se demostraron beneficios en pacientes con diabetes tipo 2. Si se aplicaran los resultados del estudio DCCT que veremos más adelante, esto resultaría en el caso de los análogos de acción corta, en un NNT de 650 pacientes por 6 años para prevenir un evento.

Se observaron menos hipoglucemias severas en los pacientes tratados con insulina lispro, pero la diferencia fue discreta. En conclusión, la eficacia de los análogos de acción corta en diabetes es discreta y se hace evidente sobre todo en pacientes con diabetes tipo 1. No hay diferencias entre los distintos análogos de acción rápida entre ellos (*Powers A-Crasto W-Hirsch L-Plank J Gururaj Setty S*).

Análogos de acción prolongada

En estudios de corta duración la insulina glargina demostró la misma eficacia comparada a insulinas premezcladas (*Hanka J*), insulina NPH bedtime(*Yki-Jarvinen H-Bolli B*),y análogos de acción rápida (*Bretzel R*). la ventaja de la insulina glargina es que hubo menos riesgo de hipoglucemia. Un metaanálisis comparativo entre insulina glargina e insulina NPH con un total de 2304 pacientes, demostró similar control glucémico entre ambos esquemas, pero se desarrollaron menos hipoglucemias en el grupo tratado con insulina glargina (*Yki-Jarvinen H-Rossentock J*).

La **insulina detemir**, en estudios de corta duración en pacientes con diabetes tipo 1 produjo menos hipoglucemias que la insulina NPH, aunque las diferencias fueron en hipoglucemias leves. Se desarrolló alrededor de 1 episodio menos cada tres meses en los pacientes que emplearon insulina detemir. En estudios comparativos con insulina glargina no hubo diferencias (*Liebl A*). La insulina detemir no demostró diferencias significativas en el riesgo de hipoglucemias mayores (*Home P*). No demostró obtener un mejor control de la diabetes cuando se la compara con la insulina NPH en pacientes con diabetes tipo 2 (*Mc Ewan-Summet R*).

En diabetes tipo 1 la insulina detemir logra un mejor control metabólico, aunque el efecto es discreto, con una reducción de la HbA1c de 0,07%, con un IC de -0.135 a -0.011 (*Gururaj Setty S*).

La insulina detemir ocasionaría menos ganancia de peso que insulina NPH y glargina en diabetes tipo 2, aunque se discute la relevancia de este hallazgo pues no se detalla el tipo de educación y adherencia a la dieta que tuvo cada grupo de estudio (*Gururaj Setty S-Gale E*).

Los estudios comparativos entre insulina detemir y otras insulinas son de pobre calidad metodológica, de diseño abierto, no ciegos y de no inferioridad respecto a la insulina NPH. Son de corta duración, entre 16 y 24 semanas (*Gururaj Setty S-Gale E*).

La **insulina degludec** tiene una acción plana, estable y ultra prolongada que supera las 40 horas. Esto permite la administración una vez al día con intervalos de administración flexibles de entre 8 y 40 horas (Figura 8.4) (*Gururaj Setty S-Gale E-Garber AJ-Giber Borrás J-Marso S*).

Diferencias entre los análogos y la insulina humana

En un extenso metaanálisis sobre eficacia y seguridad de los análogos insulínicos, se analizaron datos de 68 ensayos clínicos sobre análogos de insulina de acción rápida y 49 ensayos sobre análogos de insulina de acción prolongada.

La mayoría de los estudios presentaban un periodo de estudio corto entre 4 semanas hasta 30 meses y con serias limitaciones metodológicas.

En términos de eficacia evaluada en la interpretación de la hemoglobina A1c, se encontraron diferencias mínimas en la mayor parte de los estudios (*Vasiliki Madenidou A*). En diabetes tipo 1, las diferencias en favor de la HbA1c comparando análogos de acción rápida vs. Insulina corriente fueron de 0,1%. En el caso de los análogos de acción prolongada las diferencias en diabetes tipo 1, fueron de 0,11 % (-0,21 a -0,02) en favor de la insulina glargina comparada con insulina NPH. En este caso no se demostraron diferencias con la insulina detemir respecto a la insulina NPH. La HbA1c se redujo -0,06%, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (IC de -0,13 a 0,04) (*Summet R*).

Cuando evaluamos el objetivo de HbA1c menor a 7% se observaron ventajas para insulina glargina 100, aunque las diferencias fueron menores. La insulina detemir se asoció a un menor incremento de peso, diferencia que fue también discreta comparada a las otras insulinas (*Vasiliki Madenidou A*).

En general no se demostraron diferencias diabetes tipo 2 en el grado de control metabólico tanto con análogos de acción corta como los de acción prolongada. No se pudieron determinar posibles beneficios en términos de reducción de la hipoglucemia por la gran heterogeneidad, que hizo que los ensayos clínicos no sean comparables.

Otro metaanálisis de 39 estudios con inclusión de 7496 pacientes con Diabetes tipo 1, muestra que insulina detemir y glargina reducen HbA1c comparadas con insulina NPH; aunque las diferencias son pequeñas y no podrían explicar reducción de complicaciones vinculadas al mal control metabólico dada su magnitud. Los pacientes con detemir y glargina tienen menor ganancia de peso y menos riesgo de hipoglucemias. Aunque no hay diferencias significativas

en hipoglucemias mayores. No hay diferencias demostradas en desarrollo de retinopatía, complicaciones macrovasculares o calidad de vida (*Tricco A*).

Como conclusión ante resultados que no son coincidentes, podríamos decir que los análogos insulínicos ofrecen algunas ventajas en el manejo de la diabetes tipo 1 (*Summet R*). Permiten un mejor control metabólico de la enfermedad, aunque las diferencias expresadas en la respuesta de la HbA1c son discretas. No han demostrado reducir complicaciones crónicas de la enfermedad (*Gale E-Cohen D*). Su costo es significativamente mayor, aunque podría concluirse que son costo efectivos en este tipo de pacientes. Las evidencias sobre el riesgo de hipoglucemia son débiles, pero podrían ser una opción para pacientes con tendencia a la hipoglucemia y labilidad en el control diabetológico.

Las evidencias respecto a los análogos no son costo efectivas en diabetes tipo 2 (*Sawicky P-Gururaj S*).

Se recomienda el uso de análogos de acción lenta en los siguientes casos (*Dieuzeide G*) evidencia I recomendación C.

- Pacientes con tendencia a hipoglucemias recurrentes.
- Pacientes que con insulina NPH antes de dormir, presentan niveles de glucemias de ayuno elevadas, que dificultan el control glucémico durante el resto del día.

Esquemas de insulinización

La insulina puede ser administrada en forma basal y en bolo. La insulina basal es la NPH, o los análogos de acción prolongada. Los bolos pueden ser de insulina corriente o análogos de insulina de acción rápida.

La insulina NPH tiene como inconveniente absorción errática y fluctuaciones diarias en el nivel de glucemia. Se debe coordinar el momento de la comida por el comienzo demorado de su acción.

Esquema de insulina prandial: en relación con la excursión glucémica generada por la ingesta.

Corrección: tercer componente, adecuada al valor en los controles pre o post prandiales (*Crasto W*).

Insulina basal: frena producción hepática de glucosa y mejora la hiperglucemia en ayunas, frena el catabolismo proteico.

Diabetes tipo 1

Insulinoterapia convencional

El paciente debe realizar una alimentación planificada y actividad física controlada condicionada al régimen de Insulina indicado. Consiste habitualmente en la administración de insulina en una o dos dosis diarias. En caso de indicar dos dosis, 2/3 de la dosis se administra

por la mañana y 1/3 por la tarde. A veces se puede añadir insulina de acción rápida mezclada con la insulina NPH por la mañana para evitar picos de glucemia luego del desayuno, en una proporción de insulina de acción rápida no mayor a 4 a 10 u. incluso se cuenta con insulinas premezcladas en proporción 70/30 o 75/25 entre las de acción prolongada y rápida (*Crasto W*).

Este esquema controla el estado catabólico que puede conducir a la cetoacidosis, al coma y a la muerte y elimina la cetonuria. Pero en contraposición tiene varios inconvenientes. No logra un control óptimo de la glucemia post prandial y de la Hb A1c. No ha demostrado reducir las complicaciones crónicas derivadas de la diabetes. Es un esquema rígido que requiere un ajuste de la dieta y la hora de cada comida por los riesgos de hipoglucemia (*Crasto W-De Witt D-Mayfield J*).

Insulinoterapia intensiva

El paciente adecua la insulina a su alimentación y ritmo de vida. Requiere una adecuada educación diabetológica. Se trata con este esquema lograr niveles de glucemia lo más cercano a lo normal (*Crasto W-De Witt D-Mayfield J*).

Un adecuado control de la glucemia y hemoglobina glicosilada demostró mejorar sustancialmente la historia natural de la enfermedad. Se trata de simular la actividad fisiológica con un bolo basal y varias aplicaciones de insulina de acción rápida antes de las comidas (*Crasto W-De Witt D-Mayfield J*).

El estudio *DCCT* “*Diabetes control complications trials*” evaluó las ventajas de un régimen intensivo en 1441 pacientes con diabetes tipo 1, que fueron seguidos entre 3 a 9 años, promedio 6,5 años. Fueron divididos en dos grupos uno de ellos fue tratado con un esquema de insulinoterapia intensiva consistente en 3 o más inyecciones diarias y una meta de Hb glicosilada menor a 7,5%. El otro grupo con un esquema convencional. Al terminar el periodo de estudio se redujeron sustancialmente las complicaciones derivadas de la diabetes en el grupo sometido a tratamiento intensivo. Se redujo la progresión de la retinopatía en un 76% cuando no tenían signos de daño previo de la retina y un 54% en los que tenían daño al inicio de tratamiento en el grupo sometido a tratamiento intensivo (Figura 4) (*DCCT Trial*).

Algo similar ocurrió con La nefropatía pues se redujo la microalbuminuria en un 34% y en aquellos que tenían nefropatía mejoro la misma en un 43% de los casos. La neuropatía también evoluciono favorablemente con una mejoría objetivada en un 76 % de los casos sometidos a tratamiento Intensivo. Al final del estudio *DCCT* la diferencia entre la Hb A1c fue significativa entre ambas ramas de tratamiento con un valor de 7,4 en el grupo intervención vs. 9,1 en el grupo control.

El estudio se prolongó en una fase abierta, en la cual los pacientes pasaron a control de sus médicos de cabecera. A los pacientes del grupo convencional se les propuso pasar a tratamiento intensivo si no lo estaban recibiendo. Al cabo del primer año la diferencia entre ambos grupos se atenuó, 8,1 vs. 7,7 % y luego del cuarto año casi se igualo, 8,2 vs. 7,9 % (Figura 8.7 a). En el seguimiento a largo plazo, en promedio alrededor de 17 años del *DCCT*, la

diferencia en el valor de Hb A1c entre ambos grupos siguió estrechándose, al cabo del año 11 era de 8,0 % (+/- 1,2) vs. 8,2 % (+/-1,2) (*DCCT/EDIC Study Research Group*).

Pese a todo se pudo demostrar una reducción significativa en la retinopatía diabética del 75 % y la microalbuminuria un 53 %. También se observó una reducción significativa en el desarrollo de eventos de cardiovasculares 0,38 vs. 0,80 por 100 pacientes año. Esto implica una reducción de 42 % de derivadas de la macroangiopatía.¹⁷ La prolongación del estudio a 30 años nos muestra la misma tendencia. La tendencia acumulativa de desarrollo de retinopatía fue de 50 % en el grupo convencional y 21 % en el grupo intensivo. La incidencia de nefropatía fue de 25 % y 9 % respectivamente y el desarrollo de eventos cardiovasculares se redujo de 14 % vs. 9 %.

En conclusión, en este estudio y sus sucesivas prolongaciones se demostró claramente que los esquemas convencionales no detienen la evolución de las complicaciones macrovasculares si bien logran un control de la glucemia y cetonemia. De esto surge la importancia de los esquemas de insulinoterapia intensiva que consisten en la aplicación de tres o más dosis de insulina diarias en diabetes tipo 1.

Esquemas recomendados en diabetes tipo 1

Los pacientes con diabetes tipo 1 mal controlados tienen un aumento de la mortalidad temprana por complicaciones agudas de la enfermedad como cetoacidosis, infecciones o hipoglucemias (*Di Meglio L*). Más tardíamente la mortalidad aumenta como consecuencia de las complicaciones cardiovasculares. Un estudio de cohortes en Suecia (*Lind M*), con un seguimiento de 33.915 pacientes con diabetes tipo 1 iniciado en el año 1996, hasta la muerte o hasta diciembre del 2011 mostro que la principal causa de muerte en los pacientes con diabetes es de origen cardiovascular y tiene relación con el mal control metabólico. Los pacientes con niveles más elevados de HbA1c tenían aumento de mortalidad. Por cada incremento de HbA1c de 1 % aumentaba la mortalidad 31 % (RR 1.30 IC de 1.27 a 1.34).

Objetivos en diabetes tipo 1

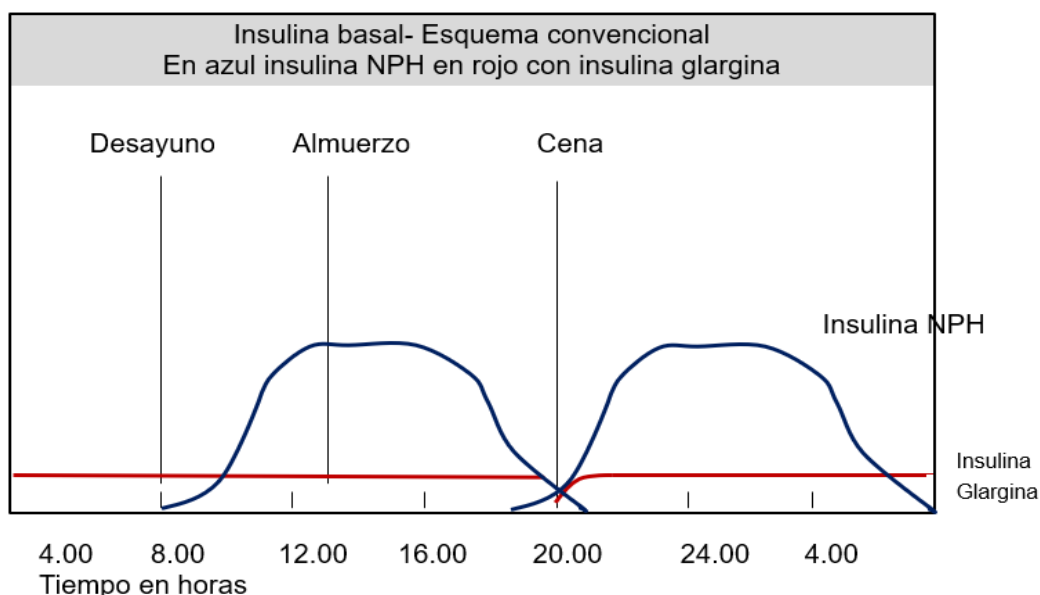
En pacientes con diabetes tipo 1 se busca un objetivo de HbA1c menor a 7%, aunque si lograrse un valor menor sin intolerancia ni necesidad de progresar en la medicación se podría buscar un valor menor a 6,5 %, sobre todo al comienzo de la enfermedad. La glucemia en ayunas debería ser entre 70 a 130 mg/dl y postprandial menor a 180 mg/dl (*DiMeglio L-Amiel S-Havas S*).

Muchas veces es difícil de obtener esos valores, por ejemplo, un registro en el Reino Unido nos muestra que solo 15 % de los pacientes con diabetes tipo 1 tenían un registro de HbA1c menor a 7% (*Heisse T*).

Idealmente, la insulinoterapia debería simular el perfil de secreción normal. El régimen basal, tiene como objetivo mantener una concentración estable de insulina. Similar al que existe en condiciones no prandiales en los sujetos normales. Se puede utilizar insulina humana NPH o análogos de acción prolongada como insulina glargina, detemir o degludec. Este esquema si no se utiliza insulina acción rápida para corregir las excusiones postprandiales no es fisiológico y por ende no reduce las complicaciones crónicas de la enfermedad a largo plazo. De manera ideal el aporte de insulina basal representa una 30 a 50% de las necesidades diarias de insulina. El resto se deba aportar como correcciones con las comidas (*Diabetes Care 2024*).

Figura 8.3

Esquema de Insulina basal con Insulina Glargina y NPH respectivamente



Para que este esquema se haga más fisiológico se deben corregir los picos de secreción que acompañen las excursiones de glucosa en los momentos de las comidas. Para ello se emplean las Insulinas de acción rápida (Figura 9) (*De Witt DDieuzeide G*).

El esquema basal se puede hacer con La administración de insulina de acción intermedia NPH en 2 dosis o insulina detemir en 2 dosis o insulina glargina (Figura 3). La insulina basal representa alrededor de 50% de la insulina diaria.

Este esquema debe ser flexible con adaptación de la dosis al ingreso de hidrato de carbono y a los valores de glucemia capilar pre prandiales.

El conteo de hidratos de carbono es recomendable, aunque requiere mucha educación del paciente.

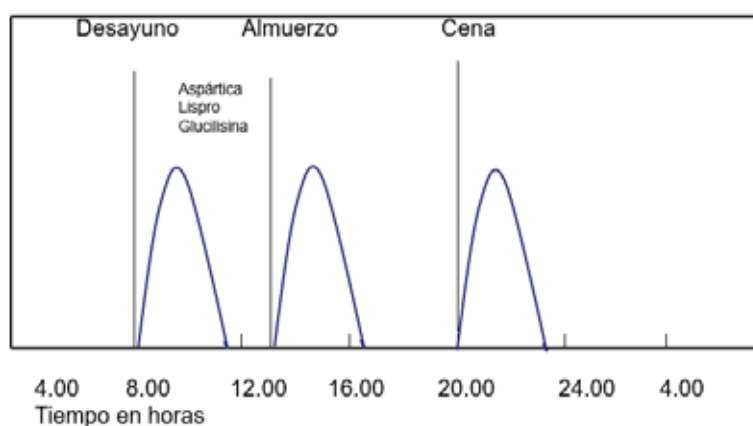
La insulina glargina como análogo basal tiene la ventaja de obtener niveles estables durante todo el día. Algo similar ocurre con la insulina degludec (*Bolli B*).

Los análogos de acción rápida preprandiales, en dosis ajustadas a la glucemia capilar se emplean para corregir las excursiones luego de las comidas.

Una opción explorada es el uso de Insulina de acción corta antes de cada comida para lograr niveles de glucemia menores a 180 mg luego de la ingesta. Este esquema se utiliza en pacientes internados, pero tiene el inconveniente de la ganancia de peso y un control regular de la glucemia en ayunas por lo tanto no es recomendado para manejo a largo plazo (Figura 5).

Figura 8.4

Esquemas con Insulina antes de las comidas



Otra opción en diabetes tipo 1 son las bombas de infusión de insulina. En este caso se infunde insulina de acción rápida en forma continua para simular la secreción basal y se ajustan bolos según las necesidades. La Insulina en bomba produce menos oscilaciones en el valor de glucemia, menos riesgo de hipoglucemia y permite un mejor control metabólico. Permite reducciones de la HbA1c en promedio de 0,3 a 0,6% y reducción de la dosis de insulina 10 a 20%. El empleo de bombas reduce el riesgo de hipoglucemia. Se podría considerar su indicación si hay un mal control metabólico con valores de HbA1c mayores de 8,5 % (*Pickup J*).

Insulina en Diabetes tipo 2

La historia natural de los pacientes con diabetes tipo 2, tiende a mostrar una tendencia al agotamiento de la función beta del páncreas. Esta consecuencia de varios factores, entre los cuales tenemos la hiperglucemia persistente, lo que se denomina glucotoxicidad, sumado a otros factores que favorecen el agotamiento de las células beta, como la lipotoxicidad asociada a obesidad y niveles elevados de ácidos grasos libres en circulación. Se suma además el depósito de amiloide en los islotes, la apoptosis de las células beta del páncreas y el daño oxidativo de las mismas (*Mayfield J-Girbes Borrás J*).

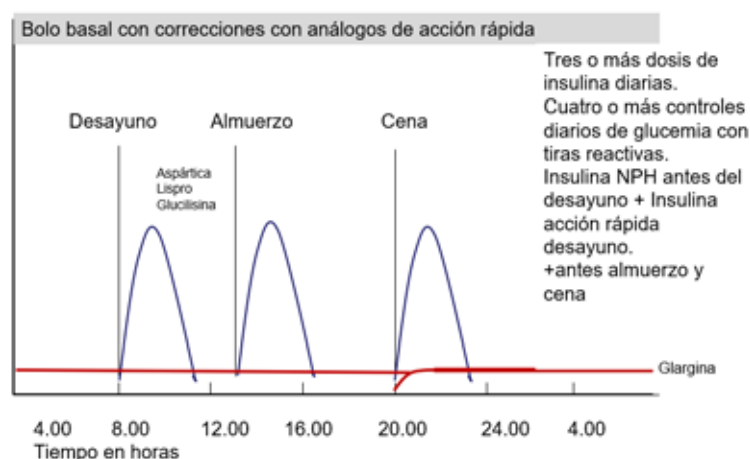
Los pacientes con diabetes tipo 2, suelen requerir en su evolución administración de más de un hipoglucemiante oral, hasta llegar a la necesidad de administrar insulina. La insulina suele

ser más eficaz que la mayoría de los otros fármacos, especialmente si los niveles de HbA1c son muy altos. El uso de insulina como régimen de tratamiento inicial en pacientes con diabetes, debe considerarse en aquellos pacientes que presentan hiperglucemia grave mayor a 300 mg/dl asociado a HbA1c >10% (*Mayfield J-Girbes Borrás J*).

Uno de los problemas usuales en diabetes tipo 2, es la inercia médica, que hace que muchos pacientes con necesidad de administrar insulina por su mal control metabólico la reciben en forma tardía. Esto puede ser consecuencia del médico, aunque muchas veces tiene que ver con el paciente. Está vinculado a temores sobre el empleo de terapia inyectable, dificultades en el manejo de la insulino terapia, temor a la ganancia de peso, impacto en la calidad de vida entre otras cosas (*Blonde L-Garber A, MD, PhD, Abrahamson M-Gururaj S*).

Figura 8.5

Esquemas con Insulina Glargina y correcciones con análogos



En el Reino unido una cohorte de alrededor de 80.000 pacientes demostró que el promedio de HbA1c de los pacientes con diabetes tipo 2, que iniciaban el tratamiento con insulina era de 8.7 a 9,7 % y el promedio en que los pacientes permanecían con diabetes mal controlada era de unos 7 años (*Khunti K*).

En un paciente con diabetes tipo 2 mal controlado con hipoglucemiantes orales se puede emplear la insulina en diferentes esquemas y combinaciones.

Una de las formas de inicio del tratamiento con insulina en diabetes tipo 2 es esquema de administración nocturna, conocido como “*bedtime*”. Se emplea insulina de acción prolongada como NPH, que puede ser administrada antes de acostarse. Es un esquema muy útil en los pacientes con alguna función beta residual (*Mayfield J-Girbes Borrás J-Gururaj S*). El objetivo es mantener la glucemia en ayunas entre 80 a 130 mg/dl. La dosis de inicio es de 0,1 a 0,2 U/Kg. Se suele mantener la metformina con lo que se logra mejor control metabólico, menor ganancia de peso y menos dosis de Insulina. Otros hipoglucemiantes orales pueden emplearse según necesidad, aunque no se recomiendan secretagogos como las sulfonilureas en esta etapa (*Giber Borrás J-Lipsa K*).

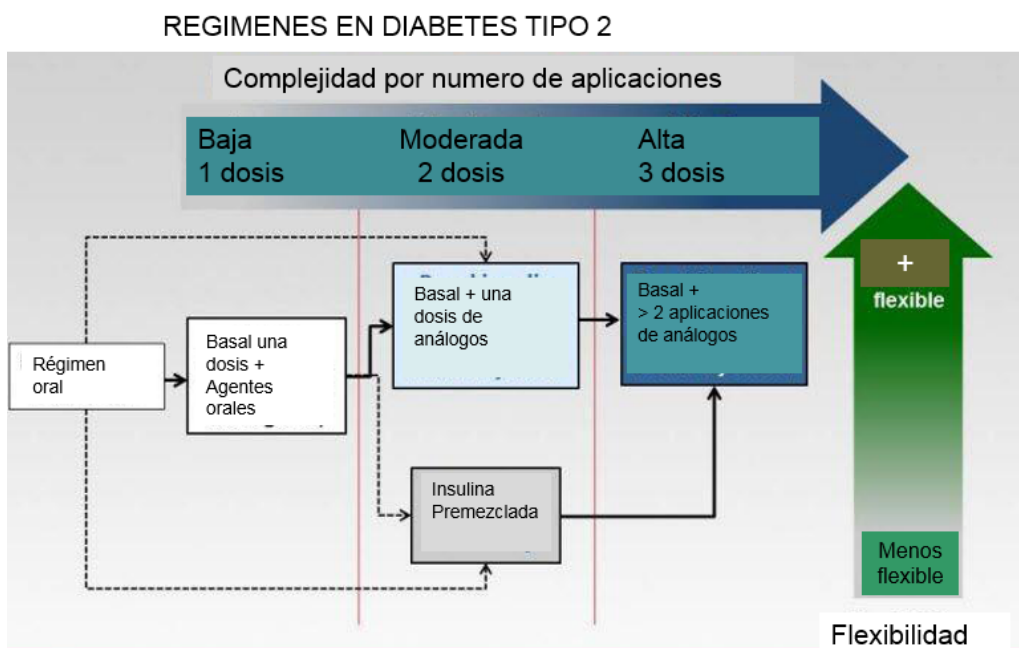
También podría emplearse insulina glargina bedtime, que logra un nivel estable durante todo el día, pues no tiene un pico en su acción. La insulina glargina ocasiona menos episodios de hipoglucemia nocturna, aunque se cuestiona la calidad de los estudios (*Rossettock M-Riddell MD-Kassia J-Russell Jones*).

En un estudio en pacientes con diabetes tipo 2, la insulina glargina fue comparada con insulina NPH administrada antes de acostarse, esquema conocido como “*bedtime*” se seleccionaron pacientes con diabetes tipo 2 en tratamiento con hipoglucemiantes orales y mal control metabólico. La reducción de la Hb A 1c al fue similar en ambos grupos, aunque se desarrollaron menos episodios de hipoglucemia nocturna en el grupo glargina (9,9 % vs. 24 %) (*Yki Jarvinen*).

En un estudio en pacientes con diabetes tipo 2 y mal control metabólico con hipoglucemiantes orales, se comparó la insulina premezclada 70/30 vs. insulina glargina. Se logró un mejor control metabólico y menos hipoglucemias en el grupo glargina, pero la duración fue solo de 24 semanas (*Janka L*).

Figura 8.6

Regímenes en diabetes tipo 2



El estudio *Kumamoto* fue un estudio randomizado destinado a comparar una insulino terapia intensiva versus una insulino terapia convencional en pacientes con diabetes tipo 2. Se seleccionaron pacientes con diabetes tipo 2 que estaban en tratamiento con insulina. Los pacientes no tenían retinopatía ni neuropatía. La microalbuminuria era menor a 300 mg día. La edad era menor de 70 años. Se reclutaron 110 pacientes que se separaron en dos grupos. Un grupo convencional recibió 2 inyecciones de insulina. El grupo intensivo recibió tres o más inyecciones de acuerdo con el auto monitoreo. El objetivo era lograr una glucemia < 140 mg %

y Hb A1c <7%. La normoglucemia fue lograda en tres meses en el grupo intensivo y se mantuvo por 6 años del estudio inicial. En una extensión del estudio se lograron mantener los controles en 8 años de seguimiento. La reducción en el desarrollo de retinopatía fue de 76 % en el grupo prevención primaria y de 56 % en prevención secundaria. La reducción en el desarrollo de nefropatía también fue significativa. Alcanzo un 62 % en prevención primaria y 52 % en prevención secundaria. También se observó una reducción en el desarrollo de alteraciones en la velocidad de conducción nerviosa o alteraciones en el RR evaluado electrocardiográficamente (*Ohkubo J*).

El estudio el *4T* comparo diferentes regímenes de insulinización en pacientes con diabetes tipo 2 mal controlados. Un grupo de pacientes recibió insulina premezclada 70/30 2 veces por día. Un grupo insulina aspartato antes de cada comida y un tercer grupo insulina detemir *bedtime*. Se ajustaba según la evolución, añadiendo insulina regular en los grupos 1 y 3 e insulina *bedtime* en el grupo 2. La variable primaria fue la obtención de una Hb A1c menor a 6,5 %. El objetivo de Hb A1c se logró en 31,9 % del grupo 1, 44,7 % del grupo 2 y 43,2 % del grupo 3. La hipoglucemia como efectos adversos se observó más en el grupo pre prandial que en el grupo basal. El riesgo de hipoglucemia por año fue 3% por año en el grupo 1, 5,5% por año en el grupo 2 y 1,7% por año en el grupo 3. Esto demuestra que el esquema *bedtime* es uno de los más eficaces en diabetes tipo 2, por lo menos al inicio de la enfermedad (*Holman R*).

Si el paciente con diabetes tipo 2 no logra el objetivo de HbA1c con el esquema *bedtime*, se procede a monitorear las glucemias preprandiales, antes de almuerzo y cena. Si se hallan elevadas por encima de 130 mg/dl, se agregan análogos de acción rápida antes de cada comida. Las dosis van a depender de la glucemia.

Las insulinas premezcladas podrían ser una opción. La mezcla insulina protamina-aspartato en una proporción 70/30 reduce la hiperglucemia post prandial, pero no obtiene mayores resultados sobre la Hb A1c. Este tipo de insulinas tiene el inconveniente que no permite flexibilidad en el esquema de uso por lo que no son recomendables para pacientes severa insulinodeficiencia como sucede en diabetes tipo 1 (*Mayfield J-Girbes Borrás J*).

Efectos adversos

Hipoglucemia: Es uno de los efectos adversos más frecuentes con la Insulina. La insulino terapia intensiva incrementa el riesgo de hipoglucemias en forma significativa. En el estudio *DCCT* se observaron hipoglucemias en 26 % de los pacientes, con una media de 1,9 episodios por año (*DCCT Trial investigators*).

En diabetes tipo 1 el riesgo de hipoglucemia es elevado, los pacientes suelen tener 2 episodios por semana y al menos un episodio de hipoglucemia severa por año (*Cryer PE*). Los factores que facilitan desarrollo de hipoglucemia son el consumo de alcohol, la insuficiencia renal y el retraso en las comidas.

Las hipoglucemias pueden ser leves, moderadas o severas. Son más comunes las hipoglucemias leves que se pueden presentar como sensación de hambre, inquietud, languidez epigástrica, cefalea, palpitaciones, sudoración, debilidad, temblor y palidez. Responden en 10 minutos a la administración de 10 o 15 grs de hidratos de carbono por vía oral. En general los pacientes con diabetes tipo 1 experimentan 6 a 8 episodios de hipoglucemia leves por mes. Las hipoglucemias moderadas pueden ocasionar síntomas neurológicos como cambios de conducta, irritabilidad, visión borrosa y cefalea (*Gupta P*). Los pacientes muchas veces requieren una segunda dosis de H de C vía oral. Las hipoglucemias severas desarrollan síntomas neurológicos como confusión, pérdida de conocimiento, convulsiones y coma. Requieren asistencia por terceros. Responden en 10 minutos con la administración de glucagón o en 1 a 5 minutos con glucosa endovenosa. En seguimiento a largo plazo los pacientes del estudio original DCT no tuvieron deterioro cognitivo asociado a hipoglucemia (*Jacobson A*).

En diabetes tipo 2 el riesgo de hipoglucemia es menor, aunque se incrementa con el tiempo de evolución de la diabetes y la intensificación terapéutica (*Zoungas S*).

Ganancia de peso, es frecuente y puede ser problemático en pacientes con diabetes tipo 2 insulinoquirientes. En el estudio *DCCT* la ganancia promedio de peso del grupo intensivo fue de 4,75 kg.

Empeoramiento de la retinopatía se ha observado en 5 % de los pacientes con afección previa de la retina en el estudio *DCCT*.

Se ha reportado un posible aumento de riesgo de cáncer vinculado a la prescripción de análogos de insulina (*Gale C*). En un seguimiento de 114.841 pacientes se detectó aumento de riesgo de cáncer de mama (RR 1,99 IC 1,31 a 3,03) (*Jonasson JM*). Otro estudio muestra una tendencia similar, con incrementos según la dosis empleada (*Hemkens JL*).

La controversia se ha instalado y generado muchas publicaciones (*Smith U--Sanofi -aventis expert statement-Gale C*), desde ya demostrar un posible rol causal en neoplasias necesita muchos años de observación y estudios comparativos, cosa que hoy no tenemos. El estudio *ORIGIN* en un seguimiento de 6 años en un grupo de 12.623 pacientes tratados con insulina glargina, no pudo demostrar aumento de riesgo de cáncer. En el otro extremo del análisis, tampoco se observó que el aporte de insulina glargina reduzca el riesgo cardiovascular (*Gerstein HC-ORIGIN trial Investigators*).

Otro problema de la terapia con insulina es la ganancia de peso. En el estudio *DCCT* en diabetes tipo 1, el aumento de peso promedio fue de 4,5 Kg. Esto es más problemático en diabetes tipo 2.

Otros efectos adversos son reacciones locales en el sitio de inyección como prurito, eritema, induración y dolor. Es común a todas las insulinas, aunque parece ser algo más frecuente con insulina glargina.²⁴ Es rara la alergia sistémica con angioedema o urticaria o reacciones anafilácticas.

En ocasiones podemos observar lipoatrofia que es una reacción atrófica del tejido subcutáneo producido por reiteradas inyecciones de insulina. Se observa sobre todo con la insulina bovina por ser más antigénica que las otras.

Precauciones

El consumo de alcohol puede aumentar el efecto hipoglucemiante de la Insulina porque inhibe la gluconeogénesis hepática.

No se debería recomendar el empleo conjunto con sulfonilureas. Hay que tener cuidado con el uso de inhibidores del co transporte SGLT2, pues pueden desencadenar cetoacidosis sin hiperglucemia.

El incremento en el automonitoreo permite un mejor control con reducción de la HbA1c de alrededor de 0,2 % 60.

Bibliografía

Amiel S. Diagnosis and management of type 1 diabetes in adults: summary of updated NICE guidance *BMJ* 2015;351:h4188 doi: 10.1136/bmj.h4188 (Published 26 August 2015).

Blair J,¹ Andrew McKay,² Colin Ridyard,³ Keith Thornborough,⁴ Emma Bedson,² Matthew Peak,⁵ Mohammed Didi,¹ Francesca Annan,⁴ John W Gregory,⁶ Dyfrig A Hughes,³ Carrol Gamble² for the SCIPi investigators Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation Cite this as: *BMJ* 2019;365:l1226

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1226>

Bolli B, M. C. Riddle²New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3) *Diabetes, Obesity and Metabolism* 17: 386–394, 2015.

Blonde L, Raccach D, Lew E, et al. Treatment intensification of type 2 diabetes: a real-world study

of two OAD-regimens, GLP1 RAs, or basal insulin. *Diabetes Ther.* 2018;9(3):1169-118-Bretzel R. et al Once daily basal insulin glargine vs. insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemics agents *Lancet* 2008; 371: 1074

Cohen D The Prickly problem of acces to insulin *BMJ* 2011; 3433:d5782

Crasto W, J Jarvis. New insulins and new insulin regimens: a review of their role in improving glycemic control in patients with diabetes. *Postgrad Med J* 2009;85:257-V267.

Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, Service FJ, Endocrine Society Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):709.

Daneman D. Type 1 diabetes *Lancet* 2006;367:847

DCCT Trial. The Diabetes control and complications trial research group *N Engl. J. Med.* 1993; 329: 977-86

- DCCT/EDIC Study Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL EPIDEMIOLOGY OF DIABETES INTERVENTIONS AND COMPLICATIONS N. Engl. J Med 2000;342:381
- De Witt D Outpatient Insulin Therapy in type 1 and type 2 Diabetes JAMA 2003; 289:2254
- Diabetes Care 2024-Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2024 Diabetes Care 2024;47(Suppl. 1):S158–S178 | <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>
- Dieuzeide G, GUIAS DE PRACTICA CLINICA PARA EL MANEJO DE LA DIABETES TIPO 1 Guías Sociedad Argentina de Diabetes 2012
- DiMeglio L. Type 1 diabetes Lancet 2018; 391:2449-62.
- Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, et al. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. Diabetes Obes Metab. 2011;13(8):677-684.
- Gale E. Newer insulins in type 2 diabetes BMJ 2012;345:e4611 doi: 10.1136/bmj.e4611 (Published 11 September 2012)
- Gale C. Insulin glargine and cancer: another side to the story? Lancet 2009; 374: 571
- Garber AJ, King AB, Del Prato S, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 2 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 2): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012; 379:1498-1507
- Garber A, MD, PhD, Abrahamson M Joshua I. Barzilay, MD, FACE3; Lawrence Blonde, MD, FACP, CONSENSUS STATEMENT BY THE AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY ON THE COMPREHENSIVE TYPE 2 DIABETES MANAGEMENT ALGORITHM – 2017 EXECUTIVE SUMMARY ENDOCRINE PRACTICE Vol 23 No. 2 February 2017 207
- Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Di'az R, Jung H, Maggioni AP, et al; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012; 367:319-28.
- Girbés Borrás J, et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.01.002>
- Gururaj Setty S, et al. New insulins and newer insulin regimens: a review of their role in improving glycaemic control in patients with diabetes Postgrad Med J 2016;92:152–164. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133716
- Gupta P Hypoglycemia BMJ 2011; 342: 438
- Havas S. Tight control in type 1 diabetes Am Fam Phys 2006; 74: 971
- Hawkes N. Freelance journalist The travesty of expensive insulin BMJ 2016;353:i2933 doi: 10.1136/bmj.i2933

- Heise T, Nosek L, Böttcher SG, et al. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):944-950.
- Hemkens LG, Grouven U, Bender R, et al. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia* 2009; published online June 30. DOI:10.1007/s00125-009-1418
- Hirsh I. Insulin Analogues *N. Engl. J Med* 2005; 352:174
- Hirsch I. Using Insulin to Treat Poorly Controlled Type 2 Diabetes in 2020 *JAMA* Published online May 22, 2020
- Holman R, M.B., Three-Year Efficacy of Complex Insulin Regimens in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
- Holleman F, Hoekstra JB. Insulin lispro *N Engl J Med* 2003; 349:1487
- Home P, Bartley P, Russel-Jones D, Hanaire-Broutin H, Heeg JE, Abrams P, et al. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004;27:1081-7.
- Jacobson A. Long-Term Effect of Diabetes and Its Treatment on Cognitive Function The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and complications *N Engl J Med* 2007; 365: 1842
- Janka Hans et al. Comparison of basal insulin added to oral agents vs. twice daily premixed insulin as initial therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:254
- Jonasson J M Insulin Glargine use and short term incidence of malignancies *Diabetologia* DOI 10.100/99124-009-1444-2
- Lipska K et al. Insulin analogues for type 2 diabetes. *JAMA* 2019; 321:350.
- Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411-3417.
- Klonof D A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5) *Diabetes Obesity and Metabolism* 21(4)
- Lind M, M.D., Ph.D., Ann.Marie Svensson Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes *N Engl J Med* 2014;371:1972-82.
- Manrique C. Prevention of Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2024;390:1207-17.
- Marso S, M.D., Darren K. McGuire, M.D., Bernard Zinman Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes **DOI: 10.1056/NEJMoa1615692**.
- Mayfield J. Insulin Therapy for type 2 Diabetes *Am Fam Phys* 2004; 7:489
- Ohkubo J. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular Complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study *Diabetes Research and Clinical Practice* 28 (1995) 103-I -17

- ORIGIN Trial Investigators, Gerstein H, Yusuf S, et al. Rationale, design, and baseline characteristics for a large international trial of cardiovascular disease prevention in people with dysglycemia: the ORIGIN Trial (Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention). *Am Heart J* 2008; 155(1): 26-32.
- Pickup J, B.M., D.Phil Insulin-Pump Therapy for Type 1 Diabetes Mellitus *N Engl J Med* 2012;366:1616-24.
- Plank J Systemic Review and meta-analysis of short acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus *Arch. Int. Med.* 2005; 165:1337
- Powers Alvin. Endocrine Pancreas and Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus and Hypoglycemia: Introduction Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics Section V. Hormones and Hormone Antagonists Chapter 43. Endocrine Pancreas and Pharmacotherapy of Diabetes Mellitus and Hypoglycemia
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080-3086
- Rosentock J Reduced hypoglycemia risk with Insulin Glargine *Diabetes Care* 2005; 28: 950
- Rosentock MD. Basal Insulin therapy in type 2 diabetes *Diabetes Care* 2001; 245: 631
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes Treatment and Cardiovascular Disease in Patients with Type 1 Diabetes *N Engl J Med* 2005; 353:2643-53.
- The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group Modern-Day Clinical Course of Type 1 Diabetes Mellitus After 30 Years Duration The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Experience (1983-2005) *Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group** *Arch Intern Med.* 2009;169(14):1307-1316
- SCHARR Rapid Reviews. Group School of Health and Related Research University of Sheffield. The clinical and cost-effectiveness of long-acting insulin analogue, insulin glargine. National Institute of Clinical Excellence 2008.
- Smith U, Gale EAM. Does diabetes therapy influence the risk of cancer? *Diabetologia* 2009; published online July 14. DOI:10.1007/s00125-009-1441-5
- Pocock SJ, Smeeth L. Insulin glargine and malignancy: an unwarranted alarm. *Lancet* 2009; 374: 511;V13.
- Russell-Jones D, Gall MA, Niemeyer M, et al: Insulin degludec results in lower rates of nocturnal hypoglycaemia and fasting plasma glucose vs. insulin glargine: A meta-analysis of seven clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2015; 25(10):898-905.
- Tricco A, Huda M Ashoor, Jesmin Antony, Joseph Beyene Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1

- diabetes: systematic review and network meta-analysis *BMJ* 2014;349:g5459 doi: 10.1136/bmj.g5459
- Sanofi -aventis expert statement, July 16th 2009. http://en.sanofi-aventis.com/binaries/20090716_Expert_Statement_EN_tcm28-25680.pdf (accessed July 21, 2009).
- Sawicki Commentary: Does additional benefit justify additional costs of insulin analogues? *BMJ* 2011;343:d5858 doi: 10.1136/bmj.d5858
- Subramanian S New advances in type 1 diabetes Cite this as: *BMJ* 2024;384:e075681
- Sumeet R. Singh BScPhm MSc, Fida Ahmad MSc, Avtar Lal MD PhD, Changhua Yu MD MSc, Zemin Bai MD MSc, Heather Bennett BPharm PhD Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis *CMAJ* 2009;180(4):385
- Vasiliki Madenidou Anastasia. Comparative Benefits and Harms of Basal Insulin Analogues for Type 2 Diabetes *Ann Intern Med.* 2018. doi:10.7326/M18-0443
- Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1130-1136
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med.* 2010;363(15):1410-1418.
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2008;81(2):184-189.

CAPÍTULO 9

Farmacología de la obesidad

Eliseo Hernán Ferrari y Debora Nor

Definición

La obesidad es un problema de salud que ha cobrado mucha importancia en el último tiempo, ya que los niveles de personas con peso mayor al saludable viene en aumento en las últimas décadas. Para definirlo, hemos tomado las recomendaciones de los OMS de acuerdo con el índice de masa corporal. Se considera obesidad cuando el índice de masa corporal (IMC) es mayor a 30 kg/m². Los pacientes con IMC entre 25 y 29,9 entran en la categoría de sobrepeso. Sin embargo, esta definición es imperfecta, pues no tiene en cuenta otras consideraciones como la raza, etnias, y distribución del tejido adiposo (*Hennderson K-Rao G*).

De acuerdo con el IMC se distinguen diferentes grados de severidad. Obesidad grado I, cuando el IMC es de 30 a 34,9 kg/m², grado II cuando esta entre 35 a 39,9 y grado III u obesidad mórbida cuando esta mayor a 40 kg/m² (*Rosenbaum M-Elmaleh A-Haslam D*).

La prevalencia de obesidad es elevada y esta en aumento en el mundo occidental. A nivel mundial la prevalencia se ha incrementado de 3,2 a 10,8% para varones y 6,4 a 14,9% entre mujeres desde el año 1975 al 2014 (*Elmaleh A*). Hay una marcada disparidad entre las diferentes etnias. Entre asiáticos es de 17,4%, pero puede llegar a 44,8% entre personas de raza negra. En Estados Unidos se calcula su prevalencia en 42% de la población (*Hennderson K*).

Según la OMS la obesidad per se o a través de las múltiples complicaciones que genera es la quinta causa de muerte a nivel mundial (*Dobbie L*).

En el estudio PSC en un seguimiento de 894.576 personas de 35 a 89 años se observó que hay un aumento de la mortalidad en varones y mujeres secundario a la obesidad. El índice óptimo se halla entre 22,5 a 25 kg/m². Por cada 5 kg/m² de aumento, se incrementa la mortalidad alrededor de 30% (RR 1,29 IC de 1,27–1,32]. Aumenta también la mortalidad cardiovascular 40% (RR 1,41 IC de 1,37–1,45) y la mortalidad por enfermedades neoplásicas 10% (RR 1,10 IC de 1,06–1,15) (*PSC Study*).

Tabla 9.1*Definición de obesidad*

$\text{IMC} = \text{Peso} / \text{Talla}^2$		→ Expresa en kg/m ²
■	NORMOPESO: entre 18.5- 24.9	
■	SOBREPESO: 25- 29.9	
■	OBESIDAD: >30 → GRADO 1: 30-34.9 kg/m²	
	GRADO 2: 35-39.9 kg/m²	
	GRADO 3: Mórbida >40 kg/m²	

En otro estudio de cohortes de seguimiento de 865.523 personas, se observó un incremento de la mortalidad cardiovascular asociado a obesidad. Entre los pacientes varones cuyo IMC se halla entre 30 y 39 la mortalidad anual fue 20,1 por 1000 comparada a 13,7 en aquellos con IMC dentro de la normalidad. Algo similar se vio en mujeres, aunque en menor número. La mortalidad cardiovascular fue de 9.97 por 1000 al año para aquellas cuyo IMC se hallaba entre 30 a 39 comparada a 6,37 cuyo IMC estaba dentro de la normalidad (*Kahn SS*).

La mayor parte de los casos de obesidad son de origen indeterminado, donde entran en juego factores genéticos, ambientales y el sedentarismo entre otras cosas. La industrialización, la proliferación de alimentos ultra procesados y el elevado costo de una alimentación saludable son algunas de las causas que llevan al incremento del peso corporal. Solo un 2 a 5% de los responden a causas secundarias posiblemente (*Weinstein R-Henney A*). El eje Cerebro/Intestino se halla alterado, con alteraciones de los mecanismos implicados en la saciedad, con alteraciones en la leptina y pro-opiomelanocortina. Se incrementa el apetito y se reduce la sensación de saciedad. También entran en consideración los factores genéticos, implicados en 40 a 70% de los casos. Aunque no hay un gen único, sino que es claramente multigénica (*Henney A*).

Hay diferentes fenotipos de obesidad y no todos comparten el mismo riesgo. Implica mayor riesgo la grasa visceral, vinculada a un estado inflamatorio crónico. Esto produce hipertensión, incrementa el riesgo de diabetes y produce alteraciones lipídicas que incrementan riesgo cardiovascular. Todo ello es un acompañante habitual de síndrome metabólico (*Rosenbaum M-Elmaleh A-Haslam D-Busetto L*).

Consecuencias de la obesidad

La obesidad se asocia a múltiples comorbilidades. Aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica, sobre todo si tiene síndrome metabólico o diabetes asociada (*Grundy S-Wannamethee G*).

El riesgo de sufrir hipertensión es entre 3 a 5 veces mayor en pacientes obesos. Responde a varios mecanismos, como aumento de los niveles de angiotensinógeno que sintetizado en tejido graso. También se asocia a retención de sodio y aumento de la activación simpática (*Haslam D-Smith GD*). Por cada kilogramo de descenso de peso se espera una reducción de la TAS de 1,1 mm Hg (*Dobbie L*).

A nivel respiratorio los pacientes con obesidad tienen mayor riesgo de desarrollar apnea del sueño. Se vincula al depósito de grasa en el cuello y alrededor de la faringe. Esto se puede inferir de la medición del perímetro del cuello. También tienen mayor riesgo de desarrollar asma complicado.

La obesidad se vincula a desarrollo de hígado graso y de esteatohepatitis no alcohólica (*Dobbie L-Lazo M*). Se calcula la prevalencia de hígado graso en la población general es de 25%. De ellos 20% puede progresar a inflamación crónica lo que se conoce como esteatohepatitis no alcohólica y a su vez un 20% de ellos puede terminar en cirrosis luego de varios años. Esto se incrementa en presencia de diabetes tipo 2 hasta 75% y obesidad severa donde puede llegar a 90% (*Grander C*).

La mayor parte de las veces es asintomática. En el examen físico se puede detectar a veces hepatomegalia en 75% de los casos. La esteatohepatitis no alcohólica se ha convertido en la principal causa de cirrosis criptogenica en el mundo occidental.

Alrededor de 10% los cánceres son relacionados a obesidad. El tejido adiposo produce mayores niveles de estrógenos insulina y hormonas inflamatorias (*Aronne L*). Las neoplasias más relacionadas son las de mama, endometrio, colon y esófago (*Dobbie L*).

Los pacientes obesos suelen tener mayor riesgo de artrosis de cadera y rodilla sin embargo también desarrollan síndrome de túnel carpiano con mayor frecuencia e hiperuricemia y gota (*Dobbie L-Choy L*).

La obesidad se asocia a infertilidad. También se asocia a hirsutismo, ciclos anovulatorios y ovario poliquístico.

Los pacientes con obesidad tienen mayor riesgo de desarrollo de síndrome metabólico (SM) y diabetes tipo 2 (DBT 2), ambos relacionados a la insulinoresistencia. Podemos definir al SM como una situación fisiopatológica que agrupa a un conjunto de factores de riesgo que son predictivos para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2 (*Reaven G-Simmons RK*). Los criterios de diagnóstico para la definición del síndrome metabólico que fueron sugeridos por la Organización Mundial de la Salud se presentan en la tabla 1. El Tercer Reporte del “*National Cholesterol Education Program*”, ATP III sugirió otros criterios, que suelen ser más prácticos para el diagnóstico (*Bruce D*). La “*American Heart association*” en conjunto con el “*Lung and Blood Institute*” NHLBP adoptaron la misma definición del ATP III, aunque redujeron el umbral de glucemia a 100, en lugar de 110 mg/dl. Los criterios elaborados por la

federación Internacional de la diabetes (IDF) han sido sujetos a críticas, porque proponen reducir el diámetro de cintura y terminan sobrestimando el diagnóstico (*Eckel R-Lorenzo C*).

Algunas críticas han surgido a esta interpretación. Se toman estas variables en forma dicotómica, es decir como presentes o ausentes y en realidad se trata de variables continuas con puntos de corte menos definidos. Por ejemplo, no tiene la misma implicancia tener glucemia alterada en ayunas que padecer diabetes respecto al riesgo cardiovascular (*Eckel R-Simmons RK*).

Tabla 9.2

Criterios de diagnóstico de síndrome metabólico

DEFINICION DE SINDROME METABOLICO				
	ATP III	OMS	NHLBI	IDF
Obesidad	Diámetro de cintura > 102 cm. En el varón y 88 cm. En la mujer	Relación cintura cadera > 0,90 varón > 0,85 en mujer IMC > 30	Diámetro de cintura > 102 cm. En el varón y 88 cm. En la mujer	Diámetro de cintura medido según poblaciones específicas
Hiperlipidemia	TGS > 150 mg/dl C-HDL < 40 mg/dl varón < 50 mg/dl mujer	TGS > 150 mg/dl C-HDL < 35 mg/dl varón < 39 mg/dl mujer	TGS > 150 mg/dl C-HDL < 40 mg/dl varón < 50 mg/dl mujer	TGS > 150 mg/dl C-HDL < 40 mg/dl varón < 50 mg/dl mujer
Presión arterial	> 130/85 mm Hg.	> 140/90 mm Hg.	> 130/85 mm Hg.	> 130/85 mm Hg.
Glucemia	> 110 mg/dl	Glucemia alterada ayuna o TTOG alterado	> 100 mg/dl	> 100 mg/dl
Insulino resistencia	No	GAA o TTOG Alteraciones en la <u>insulinosenibilidad</u>	No	No

La grasa visceral es metabólicamente mucho más activa y esta encadenada al síndrome metabólico. Los ácidos grasos libres que se liberan en exceso directamente a la circulación portal tienen efectos sobre el metabolismo. Generan insulinoresistencia, intolerancia a la glucosa e hipertrigliceridemia. Reducen captación de glucosa por el músculo y estimulan la gluconeogénesis en hígado aumentando por ende la producción de glucosa. Aumentan actividad de quinasas atípicas que aumentan los niveles de acilglicerol y activan quinasas inflamatorias que inhiben la cascada de activación de la Insulina (*Bruce D*).

El tejido adiposo es fuente de citoquinas como interleuquina 6 (IL 6) y Proteína C reactiva, un reactante de fase aguda cuyos niveles elevados se asocian a mayor riesgo cardiovascular (*Bruce D*).

El tejido adiposo es fuente de otras hormonas y sustancias bioactivas denominadas adipocitocinas que ocasionan un estado proinflamatorio. También ocasiona aumento de

secreción de hormonas como glucocorticoides, estrógenos e insulina esta última se asocia a desarrollo de Insulinorresistencia (*Bruce D*).

La tejido adiposo subcutáneo es incapaz de absorber el exceso de grasas, de manera que se deposita en otros tejidos con efectos peligrosos para la salud.

Los pacientes con síndrome metabólico tienen un estado protrombótico. Pueden tener niveles elevados de activador tisular del plasminógeno, fibrinógeno y homocisteína (*Reaven G-Bruce D*).

La insulina en exceso ocasiona mayor retención de sodio, aumento de la descarga de catecolaminas y ocasiona alteraciones en la disponibilidad de óxido nítrico, todo ello colabora con el desarrollo de hipertensión. Las consecuencias que esto trae aparejado tienen implicancias significativas en el manejo de los pacientes.

La grasa visceral se manifiesta en el perímetro de cintura tomado por el ATP III como criterio de diagnóstico o en la relación cintura cadera. Se considera patológico un diámetro de la cintura superior a 102 cm en el varón u 88 cm en la mujer. La relación cintura cadera se considera anormal cuando es mayor a 0,95 en el varón y 0,85 en la mujer (*Reaven G-Despres J*).

Los pacientes con síndrome metabólico tienen elevación de los triglicéridos y reducción del colesterol HDL. Si bien los valores de LDL no se hallan muy elevados es frecuente la formación de partículas de pequeñas y densas más aterogénicas.

Los pacientes con síndrome metabólico suelen tener un estado proinflamatorio Protrombótico con aumento de fibrinógeno, proteína C reactiva, disfunción endotelial y activación plaquetaria.

Tienen como elemento común la presencia de insulinorresistencia. Como consecuencia tienen aumento de riesgo de diabetes.

Tratamiento

La pérdida de peso de al menos un 5% brinda beneficios, con reducciones de la presión arterial entre 3 y 5 mm Hg. Una pérdida de 10%, permite reducir la HbA1c de 0,5 a 1%. Se debe encarar un programa integral multidisciplinario para mejorar los hábitos alimenticios y programas de educación física adaptadas al paciente, con énfasis en la adherencia (*Elmaleh A-Haslam D-Stevkey L*).

La dieta es uno de los aspectos más importantes, pero la mayoría de los pacientes les cuesta la adherencia a la misma o frecuentemente recaen con fenómenos de rebote. Entre 40 a 60% de los pacientes tratados con dieta abandonan el tratamiento dentro del año (*Buchwald H*). El contacto personal con los pacientes es una estrategia eficaz para lograr adherencia a la dieta y mantener la pérdida de peso, aunque la reganancia de peso es usual con cualquiera de las estrategias (*Stevkey L*).

La dieta debe ser balanceada y permitir un déficit calorico, aunque es difícil de mantener el equilibrio si tratamos de reducir las calorías a menos de 1200 día. Las dietas pobres en Hidratos de Carbono, contiene menos de 60 grs./día generan un estado de cetosis de ayuno

que contribuye a la saciedad. Las dietas pobres en grasas contienen menos de 30% de las calorías como grasas (*Normann A*).

No hay diferencias en la pérdida de peso lograda a los 12 meses entre ambos tipos de dietas, aunque los primeros meses se pierde más peso con las dietas pobres en Hidratos de carbono. Sobre el perfil lipídico pueden generar un impacto negativo con aumento de del C-LDL y se discute el riesgo potencial sobre la aterogénesis de una dieta pobre en H de C (*Rejesky A-Smith S*).

El objetivo inicial es una pérdida de peso de un 5 a 10% con lo que se logra reducir en forma significativa el riesgo de diabetes (*Padwall R*). Para ello debemos realizar una restricción calórica de al menos 500 calorías diarias sostenidas en el tiempo.

Realizar una Encuesta dietética de las comidas que realice la persona durante días (por lo general se solicitan de 4 o 5 días) incluyendo algunos de los días del fin de semana, con el objetivo de conocer el tipo de alimentación (calidad y cantidad de los alimentos que consume) y detectar errores dietéticos.

Inicialmente se busca un déficit calórico de 500 a 1000 kcal por día para intentar lograr una pérdida de peso de 500 gramos por semana. La reducción debe ser en detrimento de grasas y carbohidratos. Un descenso de peso demasiado agresivo se asocia a menores cambios en un año de evaluación.¹⁶

La dieta puede generar efecto rebote al finalizar la misma por lo que se debe estar muy atento (*Heanney A-Wadden T*)

Se debe acompañar de ejercicio físico, adaptado a las condiciones comórbidas. Sería preferible de tipo aerobio, de moderada intensidad al menos 150 minutos por semana, repartidos en mas de 3 sesiones. El ejercicio de resistencia también es de utilidad (*Elmaleh A-Haslam D*).

La farmacoterapia se puede indicar cuando el IMC es mayor a 30 kg/m² o mayor a 27 con comorbilidades.

Drogas

Hay varias drogas que han sido ensayadas en el tratamiento de la obesidad. Hace algunos años algunas de ellas fueron luego retiradas de mercado y otras persisten aprobadas por FDA. Hubo surgimiento de nuevas drogas en la última década, aunque la limitante es el elevado costo.

- Orlistat
- Fentermina Topiramato
- Naltrexona/Bupropion
- Liraglutide
- Semaglutida
- Fentermina/topiramato

Orlistat

Es un inhibidor de la lipasa intestinal, que no se absorbe de manera que sus efectos se ejercen en forma local. Los triglicéridos no logran liberar ácidos grasos ni alcanzar la circulación (*Sjostrom L*). Reduce la absorción de las grasas alrededor de un 30% y puede lograr un hasta 4,1% de reducción de peso en 1 año (*Davidson M-Snow V*).

En un metaanálisis sobre 29 estudios la pérdida de peso obtenida por orlistat es discreta, alrededor de 2,8 kg vs placebo al cabo de 12 meses (*Rucker D-Elmaleh A-Haslam D*).

Orlistat mejora el control metabólico de los pacientes con diabetes. El uso de orlistat permite reducción de la dosis de hipoglucemiantes orales y disminuye la HbA1C alrededor de 0.3%. reduce colesterol total C- LDL.

Los efectos adversos fueron menores como dolor abdominal, distensión, flatulencia, incontinencia con escape de heces oleosas. Puede producir déficit de vitaminas liposolubles como A, D, E y K y afectar la absorción de medicamentos como ciclosporina, y anticonvulsivos.

Las dosis son 60 a 120 mg 3 veces por día, cerca de las comidas.

Fentermina/topiramato

Es un derivado de las anfetaminas, que incrementa la saciedad por aumento de los niveles de norepinefrina en hipotálamo. Se puede usar solo o asociado a topiramato. Topiramato reduce la ingesta y la lipogénesis, aumenta la secreción de adiponectina y la termogénesis (*Rueda C*). La asociación Fentermina/Topiramato en un estudio comparativo con placebo, logro una pérdida de peso de 7,8 a 9%. El objetivo de reducción de 5% del peso corporal se obtuvo en la mitad de los casos con un NNT de 2. Además, se redujo la presión arterial en promedio 3,8 mm Hg, la HbA1c (*Henderson K*).

Puede producir parestesias, náuseas, mareos, sequedad bucal y constipación. Depresión, ansiedad, irritabilidad e insomnio. Se debe reducir la dosis con clearance menor a 50 ml/minuto. También se debe reducir dosis en presencia de Insuficiencia Hepática. No se halla por ahora disponible en Argentina

Naltrexona/bupropion

Es la combinación de un antagonista opioide con un antidepresivo. Logra reducciones del peso corporal de alrededor de 3 a 6% en 12 meses. Puede llegar a 9% en dosis máximas, pero se hace más difícil de tolerar. La tolerancia es regular, se observa intolerancia digestiva náuseas, constipación y vómitos. Puede ocasionar cefalea y depresión. Se contraindica en pacientes con epilepsia (*Henderson K- Elmaleh A-Greenway FL*).

Análogos glp 1

Los análogos GLP1 son un grupo de drogas que se han mostrado muy eficaces en el tratamiento de la obesidad. Su mecanismo de acción es a través de una acción sostenida del efecto de las incretinas. Los pacientes perciben una sensación de saciedad. El vaciamiento gástrico se enlentece, colaborando en este efecto. Reducen secreción de glucagón y aumentan la liberación de insulina.

Semaglutida permite pérdida de peso de hasta un 15%, pero es usual una reganancia del mismo con la suspensión (*Henderson K-Tamara H*). En los estudios SETP I y III se incluyeron pacientes con obesidad sin diabetes. La pérdida de peso media obtenida a las 68 semanas fue de 14,9%. Aunque luego del cese se produjo un efecto rebote (*Wilding JH*).

En el estudio SELECT se reclutaron pacientes con un IMC mayor a 27, edad mayor a 45 años y presencia de enfermedad cardiovascular. El estudio fue doble ciego y participaron 17.604 pacientes. Un grupo de pacientes recibió semaglutida 2,4 mg/día y otro grupo placebo. La variable primara combinada muerte cardiovascular, ACV o IAM no fatal se desarrolló en 6,5% del grupo intervención vs. 8% del grupo placebo. Esto implica una reducción de eventos de 20% en 39 semanas (HR0,80 IC de 0,72 a 0,90).No hubo diferencias en mortalidad total, aunque (HR 0,85 IC de 0,71 a 1,01). Se redujo el riesgo de fallo de bomba

Liraglutida puede lograr una pérdida de peso de 8% del basal comparado con placebo. Ambos GLP1 reducen eventos cardiovasculares sobre todo en pacientes con diabetes o alto riesgo cardiovascular (*Pi Sunger X-Davies M*).

La dosis de inicio es 0,6 mg por vía subcutánea, se va aumentando semanalmente de acuerdo con la tolerancia. La dosis puede llegar a 3 mg/día.

Los agonistas GLP-1 producen retardo de vaciamiento gástrico, y ocasionar náuseas, vómitos y constipación, que se pueden minimizar con la lenta titulación de la dosis. Pueden producir hipoglucemia, aunque suelen ser leves, salvo se asocien a sulfonilureas. Hay algunas dudas sobre posible incremento de riesgo de pancreatitis.

Tirzepatide Es un agonista dual de GLP1 y GIP. Se administra en dosis semanales y ha mostrado perdidas de poso que superan a semaglutida, llegando a 20,9%. Todavía no disponible en Argentina.

Tabla 9.1*Resumen de las principales drogas en obesidad*

Droga	Mecanismo de acción	Eficacia	Pérdida de peso en porcentaje	Seguridad	Dosis	Costo
Orlistat	Inhibición lipasa en intestino delgado.	Reducción peso 2,5 a 3,4 kg.	2,9 a 4,1%	Dolor abdominal, distensión y diarrea.	60 a 120 mg tres veces por día.	++
Fentermina	Anorexígeno	n.d	n.d.	Cefalea e insomnio.		No disponible en Argentina
Topiramato Fentermina	Anorexígeno Anticonvulsivo	6,7 a 8,9 kg.	7,8 a 9%	Sequedad bucal, constipación, ansiedad, parestesias y palpitaciones.	Dosis de inicio 3,75/23 mg/día. Se aumenta según respuesta a 7,5/46 mg/día. Máximo 15/92 mg.	No disponible en Argentina en combinación.
Lorcaserin	Agonista selectivo de la 5 HT 2c.	3,2 kg.	38 a 48%.	Hipoglucemia, cefalea y fatiga.	10 mg 2 veces al día.	No disponible en Argentina.
Liraglutida	Agonista GLP-1	4,8 a 7 kg	8%	Cefalea, náuseas, vómitos, reacciones alérgicas,	Inicio 0,6 mg/día. Se aumenta semanalmente, hasta 2,4 mg/día. En obesidad hasta 3 mg	+++++
Semaglutida	Agonista GLP1	15 kg	14,9%		Inicio 0,25 mg por semana. Aumenta semanalmente hasta llegar a	+++++++
Naltrexona bupropion	Antagonista opioide. Antidepresivo.	2 a 4 kg.	6% Rango 5,6 a 9%	Náuseas, constipación, cefalea, vómitos, depresión. Se contraindica en epilepsia.	32/360 mg/día. Con titulación de la dosis. Inicio 8/90 mg/día	++++

Cirugía

Se indica cuando tiene un Índice de masa corporal mayor 40 kg m² o mayor a 35 con condiciones co-mórbidas (*Zanovsky S*).

La cirugía bariátrica logra una significativa pérdida de peso que oscila según los procedimientos entre 20 a 35% del peso corporal. Mejoran las condiciones comórbidas como ser diabetes que puede llegar a remitir en más del 70% de los pacientes. Se ha visto mejoría de la hipertensión en 2/3 y desaparición de la apnea del sueño en más del 80% de los casos

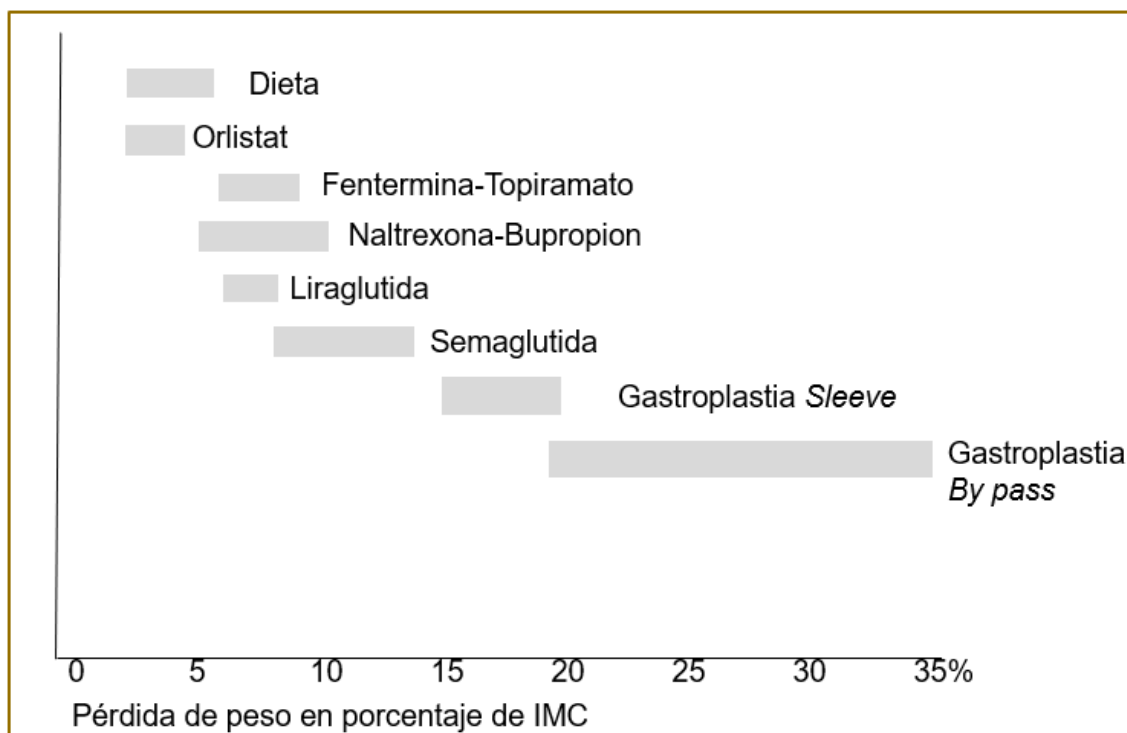
(DeMaria E). Hay múltiples procedimientos posibles. La gastroplastia en *Sleeve* por vía endoscópica permite perdidas de peso de 15 a 20%. El balón gástrico tiene como ventaja mínima morbilidad, se coloca por vía endoscópica. logra perdidas de peso de 10 a 15%.

La cirugía bariátrica, tipo resección en Y de Roux, es más compleja, pero permite pérdidas de peso que pueden llegar a 20 a 30%.

Las complicaciones que se pueden ocasionar por la cirugía son algunas de ellas inmediatas vinculadas al procedimiento y dependen de la experticia del equipo médico. Entre ellas tenemos sangrado 0,5%, embolia de pulmón 0,8%, infección de las heridas en 1,8% y dehiscencia de suturas con supuraciones abdominales secundarias. Se puede ocasionar la muerte en 0,1% de los procedimientos tipo Banding, pero puede llegar a 0,5% en el caso del by pass gástrico (DeMaria E). A largo plazo producen náuseas y vómitos. Pueden ocasionar flush, palpitaciones y diarrea luego de las comidas. Alteran la absorción del hierro, calcio, vitamina B12, ácido fólico y otros nutrientes (Buchwald H-Glasyher M).

Tabla 9.4

Eficacia de las distintas intervenciones en obesidad



En un seguimiento de años de pacientes operados la tasa de mortalidad fue 0,6% en el perioperatorio inmediato. En otros trabajos es 0,9% a 30 días y 5% a 11 años. En otros estudios de seguimiento la mortalidad es algo mayor y llega a 6,4% a 5 años. En una comparación entre pacientes operados y no operados, la mortalidad fue 11,8 % vs. 16% en 15 años. En el estudio STAMPEDE se observó el seguimiento de pacientes operados de Cirugía bariátrica luego de varios años, mejoría de los registros de glucemia y HbA1c, reducción de

peso corporal, y mejoría del perfil lipídico.⁶² Las opciones posibles son la gastrectomía en *Sleeve*, donde se reseca hasta un 80% del estómago. En un estudio de seguimiento de hasta 7 años, la mejor opción fue la cirugía en Y de Roux, que se asoció a mayor pérdida de peso y menor morbilidad ⁶⁸.

Se pueden producir deficiencias nutricionales como anemia ferropénica, carencia de folato, Alteraciones en la absorción de las vitaminas liposolubles como vitamina A, D E y K (*Buchwald H-Glaysher M-DeMaria E*).

Bibliografía

- 10.1136/bmj-2022-072686 2015;373(1):11-22
- 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies *Lancet* 2009; 373: 1083–96
- adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002
- Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in Aronne L Therapeutic options for modifying cardiometabolic risk factors *Am J Med* 2007; 120:26s
- Bruce D. The metabolic syndrome: common origins of a multifactorial disorder. *Postgrad Med J* 2009; 85:614–621
- Buchwald H, MD, Management of the Metabolic/Bariatric Surgery Patient *The American Journal of Medicine* (2011) 124, 1099-1105
- Busetto L A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nature Review* 2024: <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03095-3>
- Cassasa K. Myths about obesity *N Engl J Med* 2013; 38: 446
- Choy H. prevalence of hiperuricemia in metabolic syndrome *Am J Med* 2007; 120: 422
- Davidson M. Weight control and risk factor reduction with Orlistat *JAMA* 1999; 281: 235
- Davies M Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA* 2015; 314; 687
- De Maria E Bariatric Surgery *N Engl J Med*. 2007; 356:2176
- Despres J. Abdominal Obesity and the metabolic syndrome. *Artero. Thromb. Vas* 2008; 28: 1039
- Dobbie L, Claudia Coelho, James Crane, et al. Clinical evaluation of patients living with obesity *Internal and Emergency Medicine* 2023: <https://doi.org/10.1007/s11739-023-03263-2>
- Eckel R Metabolic Syndrome *Lancet* 2005; 365:1415.
- Elmaleh A. Obesity management in adults *JAMA* 2023; 330:2000
- Glaysher M. Obesity surgical treatment *MEDICINE* 2023; 51: 515
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, Kim DD, Dunayevich E, COR-I Study Group Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9741):595.

- Group. A randomized, controlled trial of 3.0mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*.
- Grundey S. Cardiovascular and Metabolic Risk Factors: How Can We Improve Outcomes in the High-Risk Patient? *The American Journal of Medicine* (2007) Vol 120 (9A), S3–S9
- Haffner S. Abdominal Adiposity and Cardiometabolic Risk: Do We Have All the Answers? *The American Journal of Medicine* (2007) Vol 120 (9A), S10–S17
- Haslam D. Obesity *Lancet* 2005; 366:1197
- Heaney A. Obesity medical management. *MEDICINE* 2023;51:7
- Henderson K Effectiveness and safety of drugs for obesity. *The bmj | BMJ* 2024;384:e072686 | doi:
- Khan SS, Ning H, Wilkins JT, et al. Association of body mass index with lifetime risk of cardiovascular disease and compression of morbidity. *JAMA Cardiol.* 2018;3(4):280-287
- Lazo M. Non-alcoholic fatty liver disease. *BMJ* 2012; 343: d6891doi10.1118 nov 2011
- Levingston E. Obesity, mortality and bariatric surgery *JAMA* 2007; 142: 923
- Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389: 2221-32.
- Lorenzo C. The National Cholesterol education program adult treatment panel III, international diabetes federation and World health organization definitions of metabolic syndrome *Diabetes care* 2007; 30: 8-13
- Nordmann A, BS; Matthias Briel, MD; Ulrich Keller, MD; Effects of Low-Carbohydrate vs Low-Fat Diets on Weight Loss and Cardiovascular Risk Factors A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *Arch Intern Med.* 2006;166:285-293
- Padwall R. Drug treatment for obesity *Lancet* 2007; 3569: 71-77
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study PSC Study. Prospective Studies Collaboration Body-mass index and cause-specific mortality in
- Rao G. Office-Based Strategies for the Management of Obesity. *Am Fam Physician.* 2010;81(12):1449-1455
- Reaven G Metabolic Syndrome *Circulation* 2002; 106: 286
- Rejeski J. Lifestyle Change and Mobility in Obese Adults with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2012;366:1209-17.
- Rosenbaum M Obesity *N Engl J Med* 1997; 337: 396
- Rucker D, Raj Padwal, Stephanie K Li, Cintia Curioni and David C W Lau Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis *BMJ* 2007; 335: 1194-99
- Rueda C. Pharmacotherapy for obesity *BMJ* 2014;348:36
- Schulman G. Ectopic fat in Insulin Resistance. *N Engl J Med* 2014; 371:1131
- severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(2):330-342.
- Simmons RK. G. M. M. Alberti & E. A. M. Gale The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? *Diabetologia* (2010) 53:600–605
- Sjostrom L. Randomized placebo controlled trial or orlistat *Lancet* 1998; 352:167

- Smith GD. The association between BMI and mortality using offspring BMI as an indicator of own BMI: large intergenerational mortality study BMJ 2009;339:b5043
- Smith S. A Look at the Low-Carbohydrate Diet n Engl J Med 2009; 361;2286
- Snow V Pharmacologic and Surgical Management of Obesity in Primary Care: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians Ann Int Med- 2005; 142: 525-31
- Stevkey L, Stevens V et al. Comparison of Strategies for Sustaining Weight Loss JAMA 2008; 299: 1139
- Tamara S. Hannon, M.D., and Silva A. Arslanian, M Obesity in Adolescents. N Engl J Med 2023;389:251-61.
- Wadden T. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity N. Engl J Med 2005; 353: 2111
- Wannamethee G. Metabolic Syndrome vs Framingham Risk Score for Prediction of Coronary Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes Mellitus Arch Intern Med. 2005;165:2644-2650
- Weinster R. The etiology of obesity Arch. Int. Med. 1998; 105:145.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al; STEP 1 Study Group. Once-weekly semaglutide in Zanovsky S. Obesity N Engl J Med 2002; 346: 591

CAPÍTULO 10

Osteoporosis y metabolismo fosfocálcico

Eliseo Hernán Ferrari y Cecilia Loudet

OSTEOPOROSIS

Definición

Se define a la osteoporosis como una enfermedad metabólica de Hueso caracterizada por una disminución de la masa ósea con deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, que da lugar a fragilidad con el consiguiente incremento del riesgo de fracturas((*Ensrud K- Compston J-Schurman L-Amir Qaseem-Foessl I*)).

Esta definición encierra tres conceptos indispensables, por un lado, la reducción de la densidad mineral ósea que es cuantificable por densitometría y que permite elaborar la definición de la OMS. Por otro lado, el deterioro de la microarquitectura que implica una alteración en la morfología del hueso. Esto lleva indefectiblemente a alteración de la biomecánica ósea con aumento de la fragilidad. La consecuencia inmediata es el riesgo incrementado de fracturas.

Según las recomendaciones de la OMS se considera que hay osteopenia cuando la masa ósea se encuentra entre 1 y 2,5 desvíos estándar por debajo de la media del adulto joven, reservando el término osteoporosis para una masa ósea por debajo de 2,5 desvíos estándar y osteoporosis severa cuando se ha complicado con fracturas (figura 1)(*Ensrud K-Schurman L-Khosla S-Foessl I-Schurman L-Lance C*)).

Epidemiología

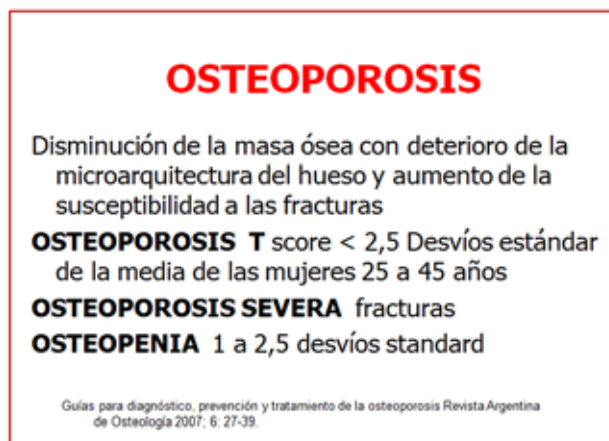
La osteoporosis tiene una elevada prevalencia, calculada en alrededor de un 12,6% de los adultos mayores de 50 años(*Sfeir J-Ensrud K*). Con el aumento de la edad esta proporción

aumenta sustancialmente. En las mujeres mayores de 65 años, la prevalencia de osteoporosis es 24,8%, y 5,6% en los varones.

En Argentina una de cada 4 mujeres tiene osteoporosis y 2 de cada 4 osteopenia. Esta situación se agrava más allá de los 80 años donde aproximadamente de 70 % de las mujeres tendrán osteoporosis(Schurman L).

Tabla 10.1

Definición de osteoporosis



La consecuencia de la osteoporosis es el incremento del riesgo de fracturas. Las fracturas vinculadas directamente a la osteoporosis son las de cadera, columna vertebral y radio distal, aunque también tienen que ver con ella las de costillas y pelvis(South J-Compston J).

Se producen en Estados Unidos alrededor de 2 millones de fracturas cada año atribuidas a osteoporosis, de ellas 300.000 son fracturas de cadera, 547.000 de columna y 135.000 de pelvis(Black D, Rosen C-Favus M). Esto ocasiona aproximadamente 432.000 admisiones hospitalarias cada año. La incidencia de las fracturas de cadera es de 2 por mil a los 65 años y aumenta a 30 por mil luego de los 85 años. El riesgo a lo largo de la vida de una mujer de desarrollar una fractura de cadera es de 15 a 17% y un 6% para los varones(Black D, Rosen C).

Se considera como fracturas por fragilidad aquellas que se producen por caída desde su propia altura (Sfeir J).

El 90% de las fracturas de cadera ocurren luego de los 70 años y tienen importante morbilidad. La mortalidad de una fractura de cadera se estima entre 12 a 24% al cabo del primer año. Las secuelas son más significativas, pues solo 25% de los pacientes recuperan la capacidad funcional y un 30% se vuelven dependientes para todas sus actividades(Brunner L).

Otra de las fracturas que frecuentemente afectan a los pacientes con osteoporosis son las de columna vertebral. Se puede calcular el riesgo global de desarrollar una fractura de columna vertebral a lo largo de la vida en un 15 a 16% de las mujeres y 5% de los varones. La mayor parte de las fracturas vertebrales son hallazgos radiológicos, y podrían encontrarse evidencias radiológicas de fracturas vertebrales en 50% de las mujeres a los 85 años(Ensrud K).

El riesgo de desarrollar fracturas de radio distal también está íntimamente relacionado con la osteoporosis. Se calcula que la posibilidad de desarrollar una fractura de radio a lo largo de la vida de la mujer es de alrededor de un 17%. En las mujeres se suele observar una relación cronológica entre las fracturas, la edad y el desarrollo de la menopausia. Las fracturas de radio aparecen a una edad media de 55 años en las mujeres, diez años después se observan las de columna vertebral y 10 años más tarde las de cadera como se puede observar en la figura 10.3.

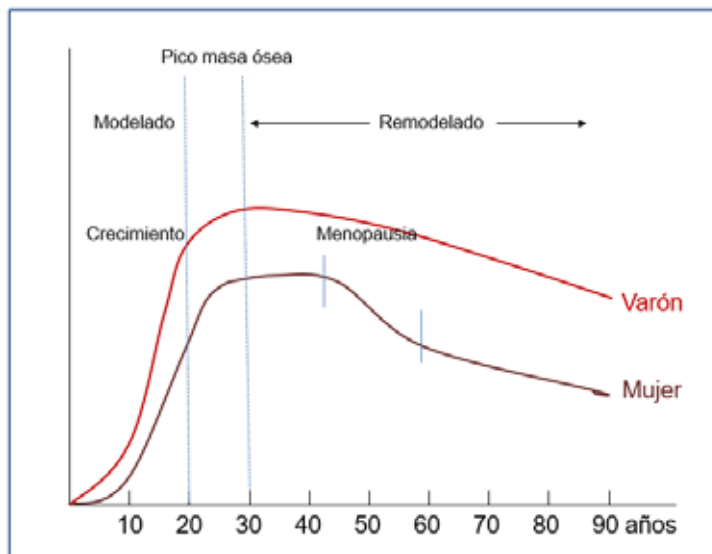
Evolución de la masa ósea

La masa ósea tiene variación con la edad. En las primeras décadas de la vida se produce un crecimiento de la masa ósea, hasta los 20 años en que se llega al momento de mayor contenido mineral del hueso (*Khosla S-Ettinger S*). El momento de mayor densidad se denomina pico de masa ósea y se alcanza al final de la segunda década de la vida. Habitualmente el pico de masa ósea es un 20 % más elevado en el hombre que en la mujer. En el pico de masa ósea influyen varios factores, como ser, nutrición, ejercicio, factores genéticos y medio ambiente. Hay factores relacionados desfavorablemente con el pico de masa ósea como el consumo de alcohol, el tabaquismo, o la utilización de algunas drogas como los anticonvulsivantes.

Logrado el pico de masa ósea entramos en una meseta de equilibrio entre formación y resorción, que se mantiene hasta los 40 a 50 años. A partir de aquí comienza una declinación constante en la densidad mineral ósea a un ritmo de 0,5 a 1 % por año para ambos sexos. En esta etapa la pérdida ósea afecta tanto al hueso cortical como al trabecular. Se produce en el hueso una pérdida mayor de hueso trabecular. En la mujer con el desarrollo de la menopausia, la privación Estrogénica genera una pérdida ósea acelerada que suele oscilar entre 1 a 3 % por año, por lo menos en los 5 a 10 primeros años de la misma. Hay un grupo de mujeres que tienen una pérdida más acelerada, que supera el 3 % por año, se han dado en llamar "fastloosers", y constituyen un grupo de mayor riesgo de fracturas futuras. Se vería esta tendencia en un tercio de las mujeres posmenopáusicas (figura 10.2). Como conclusión, tanto una pérdida ósea exagerada luego de la menopausia, como un bajo pico de masa ósea pueden ocasionar osteoporosis (*Seeman E-Sfeir J*).

Figura 10.1

Evolución de la masa ósea

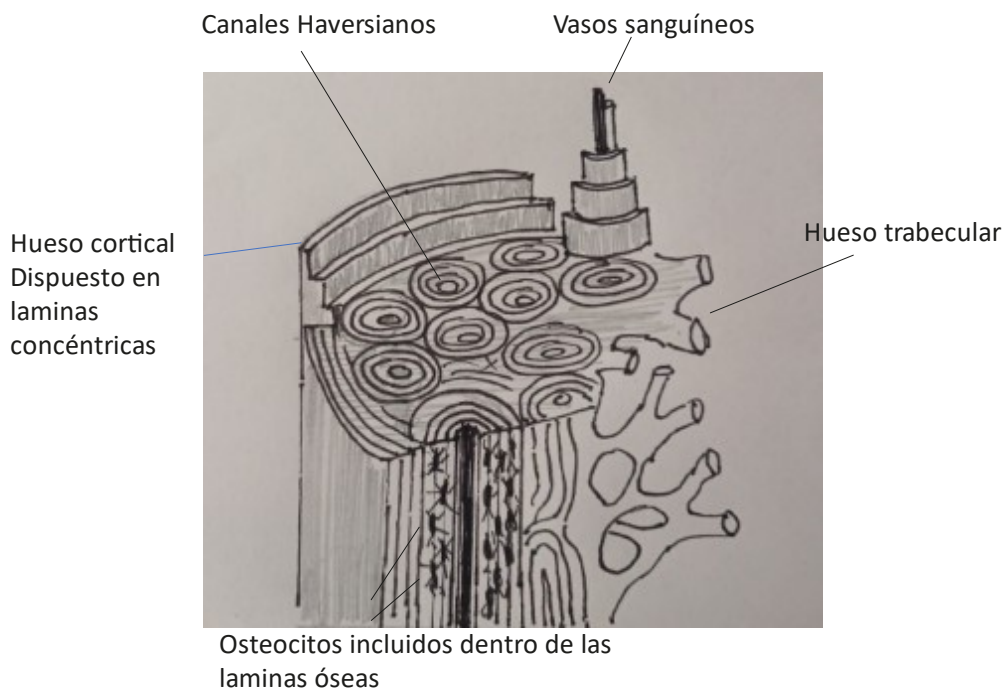


Fisiología y Estructura Ósea

El hueso está constituido por una estructura de hueso trabecular y otra cortical. El hueso cortical representa la mayor parte, alrededor de 80 % del esqueleto. Se encuentra sobre todo formando parte de los huesos tubulares largos y planos. Mientras tanto el hueso trabecular representa el 20% restante y se lo encuentra formando parte de los cuerpos vertebrales, pelvis y metáfisis de los huesos largos (*Sfeir J-Canalis E*).

El hueso cortical se dispone en unidades llamadas osteonas o sistemas Haversianos. Ellos son estructuras tubulares de una longitud de alrededor de 2 mm y un diámetro de 200 micrones, dispuestas como láminas concéntricas que rodean un vaso central. En forma irregular incluida entre las láminas se hallan distribuidos los osteocitos interconectados entre sí por finas prolongaciones citoplasmáticas (*Sfeir J-Canalis E*).

El hueso trabecular o esponjoso forma un entramado tridimensional orientado de acuerdo con las líneas de fuerza. No posee vasos en su interior y se nutre por imbibición. Por ello las trabéculas tienen un espesor de alrededor de 200 micrones (*Sfeir J*).

Figura 10.2**Características del hueso normal**

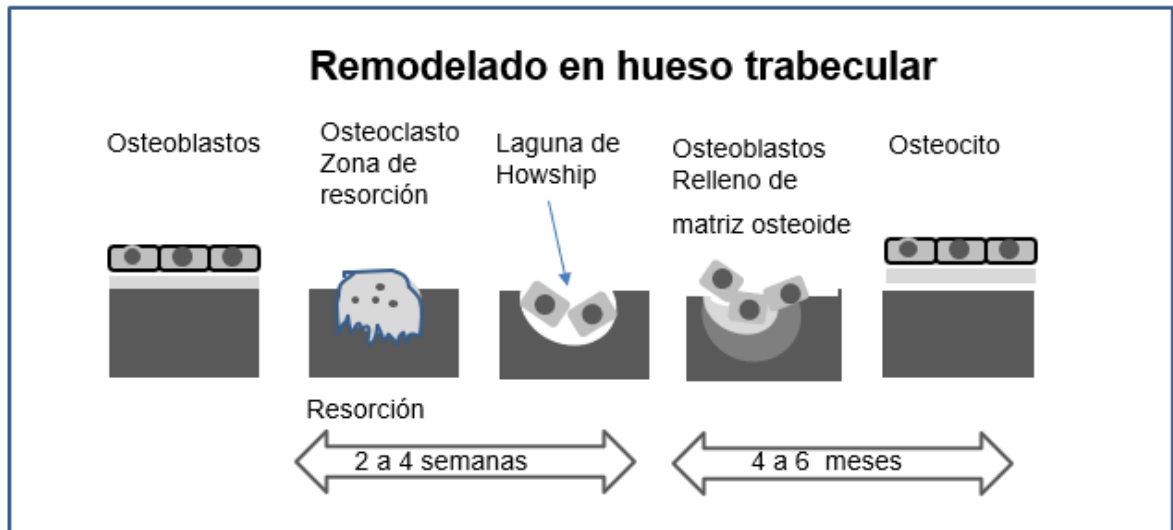
Hueso cortical dispuesto en unidades llamadas osteonas o sistemas Haversianos. Estructuras tubulares de 2mm de longitud y 200 micrones de diámetro de 200 micrones, dispuestas como láminas concéntricas que rodean un vaso central. En forma irregular incluida entre las láminas se hallan distribuidos los osteocitos interconectados entre sí por finas prolongaciones citoplasmáticas.

Hueso trabecular o esponjoso forma un entramado tridimensional orientado de acuerdo con las líneas de fuerza. No posee vasos en su interior y se nutre por imbibición.

Remodelado de hueso

El proceso de resorción cumple una función de remoción del hueso viejo o dañado de acuerdo con las necesidades (Sfeir J-Seeman E).

En el hueso trabecular el remodelado se inicia con la activación de los osteoclastos. Los osteocitos tienen la capacidad de sentir las fuerzas tensiles del hueso. Los focos de microfractura que se producen en la trabécula ósea inducen apoptosis de osteocitos y activación de osteoclastos que producen un foco de resorción ósea que abarca la microfractura. Se forma una cavidad en el hueso trabecular que se denomina laguna de Howship (figura 10.3).

Figura 10.3*Remodelado hueso trabecular*

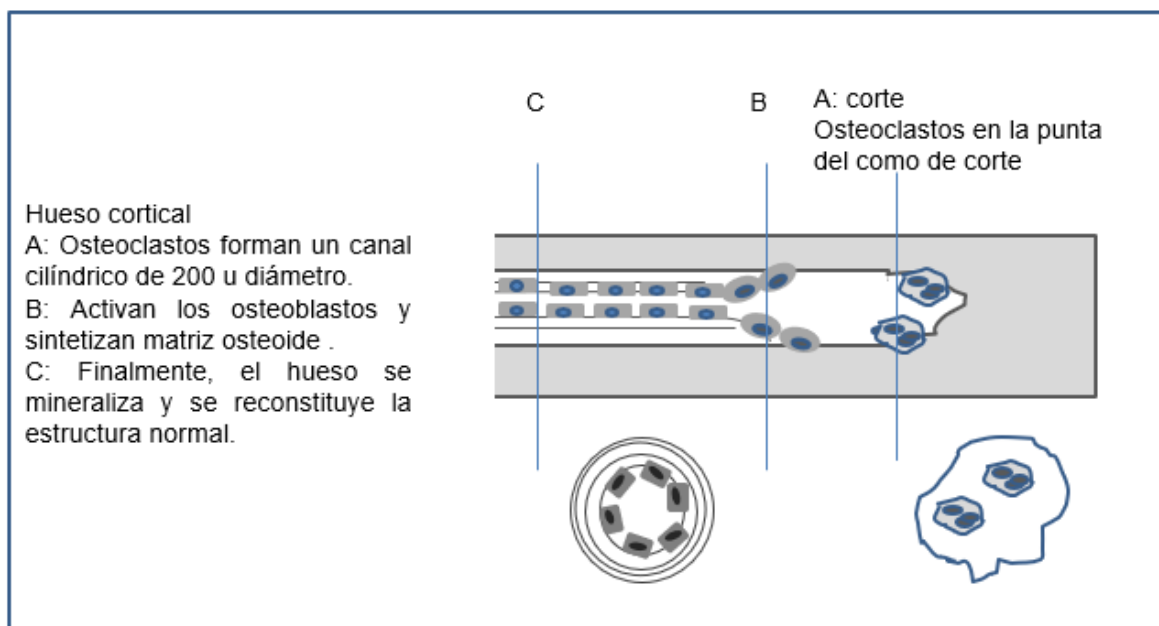
Luego los osteoblastos son atraídos y sintetizan tejido osteoide y van rellenando la zona de resorción y luego se mineraliza la matriz proteica formada.

En el hueso cortical para el remodelado los osteoclastos forman un canal paralelo al eje longitudinal del hueso en forma de cilindro de unos 200 μ de diámetro. Los osteoclastos se hallan en la punta del cono de corte. Tienen la capacidad de erosionar 20 a 40 micrones por día (figura 10.5-a). Luego se activan los osteoblastos con la finalidad de rellenar el túnel formado y sintetizan matriz osteoide (figura 10.5-b). Finalmente, el hueso se mineraliza y se reconstituye la estructura normal (figura 10.5-c).

El hueso como vemos es una estructura sumamente dinámica y se halla en una constante actividad de resorción y formación ósea. Habitualmente el balance entre una y otra actividad es cero.

El remodelado de hueso ocupa a 2 a 10% de la masa esquelética cada año. El hueso trabecular es más activo metabólicamente, a tal punto que se renueva hasta un 25 % por año, en tanto el hueso cortical tiene un recambio de solo 3 % por año.

En la menopausia este balance se rompe y comienza a predominar la remoción sobre la formación. Esto se hace más evidente en el hueso trabecular metabólicamente más activo.

Figura 10.4*Remodelado hueso cortical*

Clasificación

Se suele clasificar a la osteoporosis establecida en formas primarias y secundarias. Las formas primarias representan alrededor del 75% de los casos de osteoporosis. Se destacan como entidades más comunes las denominadas osteoporosis posmenopáusica y senil que representan la mayor parte.

La osteoporosis posmenopáusica, suele producirse como consecuencia de la caída de los niveles de estrógenos. Esto produce una mayor resorción ósea por incremento de la actividad osteoclástica creando profundas cavidades resorptivas que no alcanzan a ser compensadas por la actividad osteoblástica, lo que constituye una osteoporosis de alto recambio óseo ("turnover óseo"). El compromiso es mayor en el hueso trabecular metabólicamente más activo (*Eastell R-Favus M*).

Por esta razón los huesos con elevado contenido esponjoso tales como vértebras, pelvis y radio distal se hallan más comprometidos. En el caso de las vértebras se comprometen particularmente las trabéculas horizontales más que las verticales con la finalidad de mantener las líneas de fuerza. En la osteoporosis post menopáusica cuando se desarrollan fracturas, asientan en columna vertebral y radio distal (*Eastell R*).

Osteoporosis senil

Otra de las formas comunes de osteoporosis primarias es la senil. No es fácil establecer un límite neto de la anterior, pero en general se produce en individuos de mayor edad por encima

de 75 años(*Bree JC*). Es difícil poner un límite a esta y un paciente evidentemente pasará por una u otra forma según el momento de la vida que consulte. En el desarrollo de la osteoporosis senil intervienen varios mecanismos(*Resnick*).

Por una parte, hay una menor ingesta de calcio de la población senil, además se agrega una deficiencia en la absorción del calcio intestinal en el anciano.

Los ancianos suelen tener menores niveles de vitamina D por menor exposición solar y como consecuencia menor producción cutánea de vitamina D (lo cual es más frecuente en ancianos que viven en geriátricos). También hay una menor capacidad de la piel en sintetizar vitamina D, dependiente de la edad.

La deficiencia de vitamina D de los ancianos puede ocasionar un hiperparatiroidismo secundario que agrava la pérdida ósea. En la osteoporosis senil el recambio (turnover) óseo se encontraría reducido con una menor actividad de los osteoblastos que no pueden rellenar las cavidades resortivas de reciente formación.

Formas secundarias

Osteoporosis esteroide se desarrolla en 30 a 50 % de los pacientes que ingieren corticoides con fines terapéuticos, similar en su comportamiento al síndrome de Cushing. Se observa con mayor frecuencia en pacientes de más de 50 años y más aún en las mujeres posmenopáusicas.

El riesgo es mayor para los pacientes delgados, con un índice de masa corporal menor a 24 Kg/m². Las enfermedades más vinculadas a riesgo de osteoporosis son AR, polimialgia reumática, EPOC y enfermedad inflamatoria intestinal(*Wainstein-Buckley L-Sambrock P-Adler R*).

Los corticoides inducen activación de los osteoclastos por incremento de la actividad del receptor activador del factor nuclear κB (RANKL). Por otra parte, ejercen un efecto inhibitorio directo sobre los osteoblastos, con inducción de apoptosis (*Buckley L*).

Los corticoides reducen la absorción de intestinal de calcio, cuyo mecanismo no es conocido, pero respondería a una acción directa con disminución del transporte activo del calcio a través del duodeno e indirecta por reducción de los niveles de vitamina D activa.

Se produce una mayor excreción renal de calcio que se hace evidente a la semana del inicio de la terapia. Es debido a un efecto directo de los corticoides sobre el transporte tubular del calcio. Se desarrolla un balance cálcico negativo que ocasiona un hiperparatiroidismo secundario. Esto genera un aumento de la actividad osteoclástica y mayor reabsorción ósea.

Sobre las hormonas sexuales generan un efecto Inhibidor con disminución de las gonadotrofinas (hipogonadismo secundario) y reducción de la testosterona en el varón y los estrógenos en la mujer.

La osteoporosis esteroidea tiene una relación directa con la dosis, si bien es difícil definir un umbral. El riesgo de fracturas se duplica con dosis de 2,5 a 7,5 mg día de prednisolona (*Buckley L- Adler R*). Dosis mayores incrementan aún más, multiplicando por 5 a 14 veces el riesgo. Por la vía inhalatoria los corticoides parecen producir menor afección ósea. Aunque en algunos estudios dosis altas de beclometasona, definidas como mayores a 800 $\mu g/día$ pueden

producir pérdida de masa ósea. En niños los corticoides inhalados parecen afectar el crecimiento con dosis menores a 800 ug/día.

Otras formas de osteoporosis secundarias se pueden apreciar en la figura 5.

Tabla 10.2

Clasificación de Osteoporosis, formas primarias y secundarias

CLASIFICACION		
PRIMARIAS	SECUNDARIAS	
INVOLUTIVAS Osteoporosis posmenopáusica Osteoporosis senil Idiopática juvenil	ENDOCRINAS Osteoporosis Esteroidea Hipertiroidismo Hiperprolactinemia Hiperparatiroidismo Anorexia Nerviosa Hemocromatosis DROGAS Agonistas Gn RH Corticoides Ciclosporina Fenobarbital Fenitoina Heparina Litio T4	NUTRICIONAL Alcoholismo Operaciones gástricas Mala absorción ENFERMEDADES CRONICAS Amiloidosis Espondilitis EPOC Hepatopatías AR LES Mieloma

Tratamiento

El tratamiento de la osteoporosis consiste en medidas no farmacológicas y farmacológicas

Tratamiento no farmacológico

Asegurar una adecuada nutrición con aporte de calcio. A partir de los 50 años se debería asegurar un aporte de calcio de la dieta de alrededor de 1200 mg diarios. Además, el ingreso de proteínas debe ser de al menos 1 gr/kg día (Schurmann L). Se debe promover actividad física, adecuada a las condiciones del paciente. El ejercicio físico permite fortalecer los músculos y reducir en forma secundaria las caídas. La actividad debe ser planificada de acuerdo con las capacidades del paciente, pero puede aumentar la masa ósea 1 a 2%. Son recomendados caminatas o natación evitando cargas sobre las articulaciones y huesos (Schurmann L-Black D, Rosen C-Murray S-Ensrud K).

Una adecuada exposición solar de al menos 10 a 15 minutos 2 veces diarias fuera de los horarios pico, permite síntesis adecuada de vitamina D en la piel. En los ancianos es recomendable que hagan examen de agudeza visual en forma periódica y cuidar el manejo de su hogar evitando cables, alfombras, patines, es decir que todo aquello que facilite las caídas. Las benzodiacepinas en los ancianos ocasionan problemas de equilibrio, así que se debe ser cuidadoso con su uso (Schurmann L)

El tabaquismo influye en forma negativa sobre la masa ósea, por tal razón es aconsejable dejar de fumar. Los protectores de cadera han demostrado efectividad en algunos estudios reduciendo el riesgo de fracturas de cadera alrededor de un 50%.

El aporte de vitamina D, se recomienda una dosis de 800 U diarias, sobre todo a los mayores de 65 años. El Aporte de Calcio no ha logrado reducir tasa de fracturas, pero incrementa la masa ósea alrededor de un 2%. Se recomienda un ingreso no menor a 1000 a 1500 mg/día en la mujer luego de la menopausia como base de todo tratamiento(*Schurmann L-Black D, Rosen C*).

Tratamiento farmacológico

Las drogas en uso en osteoporosis se pueden clasificar por su mecanismo de acción en antiresortivas, estimulantes de la formación ósea y drogas de mecanismo complejo (Tabla 10.1).

Las primeras actúan por inhibición de la resorción ósea mediada a través de los osteoclastos y por esta razón son más activas en los pacientes con gran recambio óseo. Sus efectos son mayores en el hueso trabecular debido a su mayor actividad metabólica(*Hanley A-Ensrud K*).

Tabla 10.3

Drogas en osteoporosis

ANTIRESORTIVAS
Bifosfonatos
Calcitonina*
Terapia Hormonal*
Raloxifeno*
Tibolona*
Denosumab
MECANISMO POCO CLARO
Estroncio
ESTIMULANTES FORMACION
Teriparatida
Romsozumab
Abaloparatide

Nota. *Las mencionadas con asterisco están cuestionadas o fueron discontinuadas.

Indicaciones de tratamiento

Las Indicaciones de tratamiento son materia de controversia y hay discrepancias entre las principales sociedades científicas (*Ensrud K-Black D, Rosen C-Compston J*).

Tomamos como parámetro las recomendaciones de la “*National Osteoporosis foundation*”(NOF), la “*American Association of Clinical Endocrinology*” (AACE), la “*North American Menopause Society*” (NAMS) y el Consenso Argentino de Osteoporosis.

Las recomendaciones de tratamiento son (*Ensrud K*):

- Pacientes con T score $<2,5$ de acuerdo con las recomendaciones de todas las sociedades. Sin embargo, la NOF recomienda inicio de tratamiento con T score menor a 2, al igual que el consenso argentino en mujeres postmenopáusicas.

- Mujeres con T Score entre 1 y 2,5, pero un riesgo de fracturas mayor a 3 % a 10 años en cadera y 20 % a 10 años en columna con un sistema de puntuación validado como el sistema FRAX propuesto por la OMS. Esta indicación es tema de controversias pues las evidencias sobre eficacia de los bifosfonatos en osteopenia son menores (*Ebeling PR-Zhu J-Ensrud K*)

- Mujeres premenopáusicas y varones con osteoporosis.

- Pacientes que van a recibir corticoides por más de 3 meses a dosis mayores a 5 mg /día con un T score <1 (*Buckley L-Zhu J*)

- Mujeres postmenopáusicas con una fractura previa por osteoporosis.

- Algunos recomiendan iniciar tratamiento con un Z score menor a 1,5 en individuos mayores de 80 años.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son compuestos caracterizados por dos enlaces entre átomos de carbono y fósforo. Por esta estructura particular se denomina a la molécula P.C.P. Unida a la estructura básica P.C.P. Se encuentran dos cadenas laterales llamadas R1 y R2 que permiten la introducción de numerosas substituciones que resultan en la síntesis de una variante de análogos de diferentes propiedades farmacológicas (*Favus M*).

Mecanismo de acción

Su mecanismo de acción múltiple. Se fijan en los cristales de hidroxiapatita e inhiben su disolución. Son atrapados en forma irreversible en la matriz mineral, fijándose en la profundidad del hueso trabecular. Pueden lograr un efecto residual luego de la suspensión. Cuando los osteoclastos toman contacto con el hueso embebido en bifosfonatos son inhibidos. Los mecanismos bioquímicos tienen relación con la inhibición de la enzima farnesil pirofosfato sintetasa de los osteoclastos, que participa en el ciclo del mevalonato. La inhibición de la FPPS interfiere con la isoprenilación de las moléculas de guaniltrifosfato del borde rugoso del osteoclasto y afecta su capacidad de unirse a la superficie ósea (*Favus M-Maraka S*).

Se producen en los osteoclastos cambios en el citoesqueleto con disminución del borde rugoso de contacto con el hueso, disminución de extrusión de ácido e inhibición de la ATPasa del borde rugoso. Los bifosfonatos además aumentan la apoptosis de osteoclastos (*Favus M- Maraka S*).

Reducen la resorción ósea inicialmente, aunque como la formación suele estar acoplada, luego se produce inhibición de la actividad osteoblástica de hueso y en 3 a 6 meses se produce un nuevo estado de equilibrio, pero a un menor recambio (*Laroche M*).

Efectos

Los bifosfonatos aumentan la densidad mineral ósea, en forma más significativa en columna vertebral. Reducen riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (*Qasseem A*). La reducción de la tasa de fracturas suele estar dissociada del aumento de la masa ósea, que puede ser discreto. Reducen la tasa de nuevas fracturas en general alrededor de 30 a 70% dependiendo de las condiciones comórbidas y la vía de administración (*Favus M- Maraka S*).

En los diferentes estudios los bifosfonatos han mostrado eficacia en pacientes con osteoporosis y fracturas previas. En el estudio *FIT I*, alendronato obtuvo significativa ganancia en la densidad mineral ósea en columna vertebral y cuello de fémur, con reducción de nuevas fracturas vertebrales 47% (HR 0,53 IC 0,41 a 0,68) y no vertebrales 51% (HR 0,49 IC 0,23 a 0,99) (*Black D*).

Otro bifosfonato que mostro eficacia fue risedronato. Obtuvo reducción de nuevas fracturas vertebrales 41% (HR 0,59 IC de 0,42 a 0,82) y de fracturas no vertebrales 39% (*Harris S*).

Como consecuencia de la frecuente intolerancia oral surgen los bifosfonatos por vía endovenosa. El ácido zoledrónico endovenoso 5 mg administrados una vez por año, redujo la aparición de nuevas fracturas vertebrales 70% (HR 0,30 IC 0,24 a 0,38) y no vertebrales 25%. Redujo además el riesgo de fracturas de cadera 41% (HR 0,59 IC 0,42 a 0,83) (*Black D, Delmas P*).

Otros bifosfonatos como ibandronato, no demostraron los mismos beneficios, redujo solo el riesgo de fracturas vertebrales 52%, pero no mostró diferencias en las fracturas no vertebrales (*Chesnut M*).

En una prolongación de los estudios *FIT I y II* los pacientes continuaron el tratamiento con alendronato hasta completar en algunos casos hasta 10 años. Se observó reducción de nuevas fracturas vertebrales detectadas clínicamente 55%, con beneficios en las pacientes con menor masa ósea -con un T score menor a 2,5 y fracturas previas- (*Whitacker M*).

Sus resultados como suelen expresarse en reducción de riesgo relativo se suelen ver magnificados. En una revisión sistemática los bifosfonatos reducen riesgo de fracturas de cadera 36% lo que se expresa en 6 menos eventos por cada mil pacientes tratados. La reducción en la fracturas de columna vertebral fue 62% con 18 menos eventos por cada mil pacientes tratados (*Avers C*). La reducción en el riesgo de fracturas vertebrales es de alrededor de 40 a 60%, con un NNT de 60 a 89 en 1 a 3 años de tratamiento (*Maraka S*). Las fracturas vertebrales son uno de los objetivos de tratamiento más comunes en los principales estudios. Suelen ser asintomáticas en más del 70% de los casos, expresadas como hallazgos radiológicos. Por esa razón en el diseño de las publicaciones se adoptó la medición de la altura

vertebral como forma de diagnosticar nuevas fracturas, pero no hubo uniformidad de criterios en el punto de corte tomado en los estudios.

Los mayores beneficios se obtienen en pacientes con fracturas previas, pero se atenúan en pacientes sin fracturas (*Cummings S*).

No hay estudios que hayan demostrado reducción de fracturas en pacientes con osteopenia (*Ensrud K-Maraka S*).

La prolongación del tratamiento más allá de 5 años expone a los riesgos de fracturas atípicas, como veremos en seguridad de los bifosfonatos. Por esta razón la mayoría de las guías sugieren que la duración del tratamiento podría ser 3 a 5 años (*Favus M*).

Se consideran las drogas de primera línea en el tratamiento de la osteoporosis.

Ibandronato quedaría relegado por no haber demostrado reducción de fracturas no vertebrales.

Los bifosfonatos se han ensayado en prevención de osteoporosis postmenopáusica. Mostraron ganancia en la masa ósea sin diferencia en la aparición de fracturas (*McClung M-Hosking D*). Hasta ahora los bifosfonatos no han demostrado reducción en la tasa de fracturas en pacientes con osteopenia, como surge de análisis de subgrupos del estudio FIT II y de grandes meta análisis.

Efectos adversos

La intolerancia digestiva es uno de los efectos más comunes, se observa entre un 10 % a 20 % de los casos. Los pacientes refieren dolor abdominal, náuseas y vómitos en 2 a 10%. Se puede desarrollar esofagitis, lo que parece ser consecuencia de la ingesta del medicamento en horas de la mañana con escasa cantidad de líquido. Se considera la presencia de esofagitis severa y acalasia como una contraindicación absoluta para cualquier tratamiento con bifosfonatos (*Favus M-Recker R-Abrahamsen B*).

En un estudio reciente se menciona aumento de riesgo de cáncer de esófago en pacientes que han utilizado bifosfonatos por al menos 10 prescripciones (*Green J-McClung M, Harris S*). Sin embargo, un reciente estudio de casos y controles más extenso no parece confirmar este hallazgo (*Vinogradova Y*). Los resultados no se han considerado concluyentes.

Los bifosfonatos pueden producir dolor óseo, fiebre y fatiga. Este síndrome de tipo gripal se observa sobre todo con el uso endovenoso, suele aparecer a los 3 días y perdura hasta 7 a 14 días después de la infusión. Hasta 12 a 42% de los pacientes que reciben un bifosfonato endovenoso lo pueden desarrollar (*Recker R-Favus M-Black D-Maraka S*). No suele repetirse con las sucesivas infusiones. Menos frecuente es el dolor óseo asociado a alendronato oral, aunque hay casos reportados. Se pueden desarrollar artralgias y mialgias en 3 a 6% de los pacientes tratados con alendronato oral. Cuando se administran por infusión endovenosa pueden ocasionar hipocalcemia, sobre todo si la velocidad del goteo es muy rápida o hay deficiencia de vitamina D (*Favus M-Recker R-Abrahamsen B-Black D*).

En algunos casos se ha desarrollado insuficiencia renal aguda con uso de clodronato y etidronato. En el estudio *HORIZON* se desarrolló aumento de la creatinina mayor a 0,5 mg/dl

en 1,2% de los pacientes tratados con zoledrónico endovenoso vs 0,4% del grupo control. En todos los casos hubo recuperación espontánea y no se detectaron diferencias en la función renal al cabo de 3 años de duración del estudio. También se documentó mayor riesgo de fibrilación auricular (FA), 1,3 vs 0,4% en el grupo placebo. Nuevos estudios se han publicado luego con alendronato demostrando un aumento discreto del riesgo de FA, aunque hace falta mayor evidencia (*Favus M*). Se han descrito casos de síndrome de ojo rojo por uveítis.

Recientemente se han reportado casos de necrosis aséptica en la mandíbula. Aunque se ha visto mayormente con altas dosis de bifosfonatos endovenosos en oncología, o enfermedad de Paget. Los pacientes con NOA de mandíbula forman ulceraciones por las cuales se drena el hueso expuesto, estas úlceras persisten al menos 8 semanas. Se desarrollan luego de algunos años de tratamiento y están predispuestos aquellos pacientes que han recibido tratamientos odontológicos. El riesgo es muy bajo en osteoporosis y llegaría a 0,001% (*Favus M-Maraka S-Mc Clung M, Harris S-Recker R*).

Existen dudas sobre la posibilidad de desarrollo de trastornos de la mineralización ósea y alteraciones en la calidad del hueso ocasionados por los bifosfonatos. Estas alteraciones se habían observado previamente con etidronato y clodronato, aunque con dosis altas. Esto no se ha podido demostrar con los bifosfonatos más recientes y no hay alteraciones en la curación de las fracturas (*Favus M-Recker R*).

Recientemente se han reportado fracturas subtrocantéreas en pacientes tratadas con bifosfonatos. Estas fracturas aparecen ante traumatismo mínimo, se asocian a engrosamiento cortical y pueden ser fracturas incompletas. Tienen un aspecto diferente a otras fracturas, suelen ser transversas más que espiroideas. A veces son incompletas y se asocian a engrosamiento del periostio. El riesgo calculado es de 5 casos por 10 mil pacientes tratados con bifosfonatos y parece iniciarse luego de 5 años de uso (*Favus M-Schok Chan S-Recker R-Abrahamsen B-Schilder J*).

La falta de adherencia ha sido un problema usual con los bifosfonatos. Esto ha motivado el desarrollo de posologías que permitieran una mayor adherencia como ser las dosis semanales o mensuales. Las dosis semanales de Alendronato mostraron ganancia de masa ósea similar a la dosis diaria. Algo similar sucede con risedronato oral semanal e ibandronato endovenoso cada 3 meses. En todos los casos mostraron igual eficacia que las dosis diarias, pero no han demostrado reducir la tasa de fracturas (*Briesacher B-Recker R*).

Farmacocinética

En general todos los bifosfonatos se absorben pobremente por el aparato digestivo, con una biodisponibilidad que oscila entre 1 y 10 %. La absorción se reduce aún más si se combinan con los alimentos, dado su capacidad de unirse a ellos y eliminarse por materia fecal. La vida media en circulación es corta entre 20 y 120 minutos, debido a una rápida redistribución con fijación a hueso.

Aproximadamente un 20 a 50 % se fija a hueso y pueden persistir por varios años en ese sitio, esto permite esquemas de administración semanales, mensuales o hasta anuales. El

resto se elimina por riñón sin transformarse. Por vía endovenosa la mitad del medicamento se incorpora al hueso y el resto es excretado sin cambios por vía renal. Las infusiones rápidas pueden precipitar fallo renal sobre todo con pamidronato. No hay datos sobre la seguridad de administrar bifosfonatos a pacientes con clearance menor a 30 ml/minuto (*Favus M-Maraka S-Mc Clung, Harris S*).

Dosis

Alendronato se administra en dosis de 10 mg/día en una sola toma matinal, que debe ser separada lo más posible del desayuno pues su biodisponibilidad es muy pobre. La dosis semanal de 70 mg se ha extendido para constituirse en la forma usual de posología de alendronato que se emplea actualmente por la practicidad. Su eficacia está demostrada en el marco de ensayos clínicos que demuestran reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales (*Favus M*).

Risedronato dosis 5 mg/día o 35 mg semana. Reduce riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Se han extendido los tratamientos mensuales con dosis de 150 mg que permiten mayor adherencia.

Ibandronato en dosis de 2,5 mg día o 150 mg por mes.

Contraindicaciones

La presencia de insuficiencia renal no constituye una contraindicación absoluta, pueden administrarse con un clearance de hasta 30 ml minuto.

- Esofagitis, acalasia, estricturas de esófago y úlcera péptica constituyen una contraindicación al uso de bifosfonatos por vía oral.
- Hipocalcemia
- Embarazo o lactancia
- Incapacidad de mantenerse de pie.
- Es aconsejable la consulta con un odontólogo en los casos que se va a iniciar tratamiento, sobre todo por vía endovenosa.

Las fracturas no son una contraindicación al uso de bifosfonatos pues no se afecta la mineralización ni la constitución del callo óseo.

No deben administrarse en pacientes con otras causas de baja masa ósea como ser osteomalacia u osteodistrofia renal

Calcio y vitamina d

El calcio es el mineral más abundante del organismo. Un adulto normal posee unos 1000 a 1200 gramos de calcio, distribuidos en su mayoría en el esqueleto donde se halla alrededor del 98% del calcio del organismo. Se halla presente en pequeñas cantidades en los líquidos

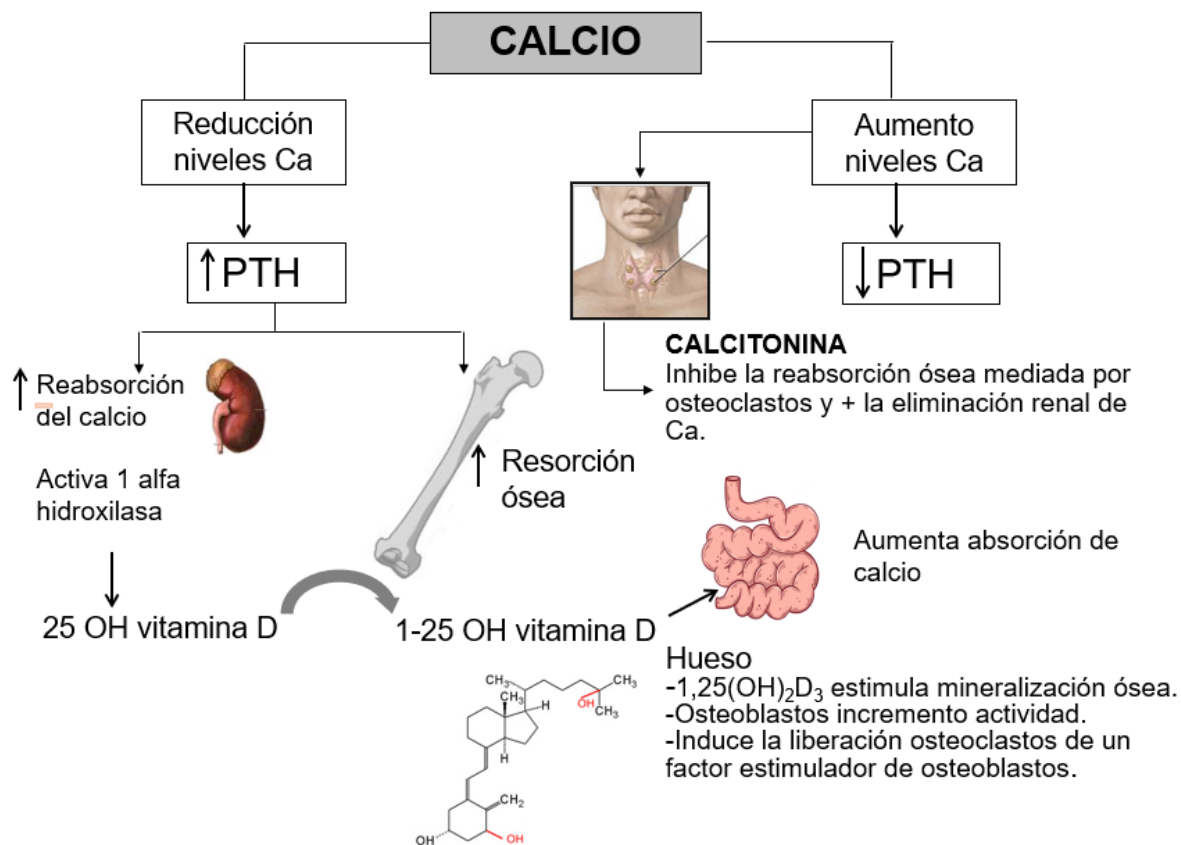
extracelulares y dentro de la célula. El calcio cumple variadas funciones en transmisión de impulsos nerviosos, contracción y relajación muscular, coagulación, secreción de hormonas, activación de enzimas, entre otras cosas. Diariamente ingresan al intestino delgado 800 a 1000 mg día de calcio. De ellos se absorben alrededor de 300 mg, el resto se pierde por materia fecal. Hay también una pérdida diaria obligatoria de alrededor de 150 mg, que representan el calcio que se encuentra en las secreciones digestivas y en las células descamadas (BauerDouglas C-Murray S).

Después de absorbido, el calcio se distribuye en los tejidos. Si bien se halla en su mayor parte en el esqueleto, que contiene el 99% del calcio. El 1% se encuentra en el líquido extracelular, 40% unido a proteínas principalmente albúmina, 10% formando complejos con iones como citrato, fosfato, sulfato y bicarbonato y 50% restante ionizado (fisiológicamente activo)(Murray S).

El calcio se elimina mayormente por riñón. Los glomérulos filtran alrededor de 9 gramos de calcio por día, pero el 98% del mismo se reabsorbe en los túbulos renales. De manera que la excreción diaria de calcio suele ser de 250 mg/día en la mujer y hasta 300 mg/día en el varón. El excesivo ingreso de sal o una dieta rica en proteínas lleva a una mayor pérdida de calcio por orina (Figura 10.6).

Figura 10.5

Metabolismo del calcio



Durante la vida adulta el hueso no se halla estático sino en permanente estado de formación y resorción. En esta etapa el aporte de calcio debe al menos ser de 1000 mg/día. Sin embargo, los ingresos de calcio en las 2/3 partes de los adultos no alcanzan las recomendaciones previas. El ingreso medio de calcio es de 900 a 1200 mg en los varones y 750 a 850 mg diarios en las mujeres.

En la menopausia se produce un balance negativo del hueso debido a la pérdida de la acción estrogénica. Se requiere en este periodo de la vida un aporte elevado de calcio de alrededor de 1200 a 1500 mg/día.

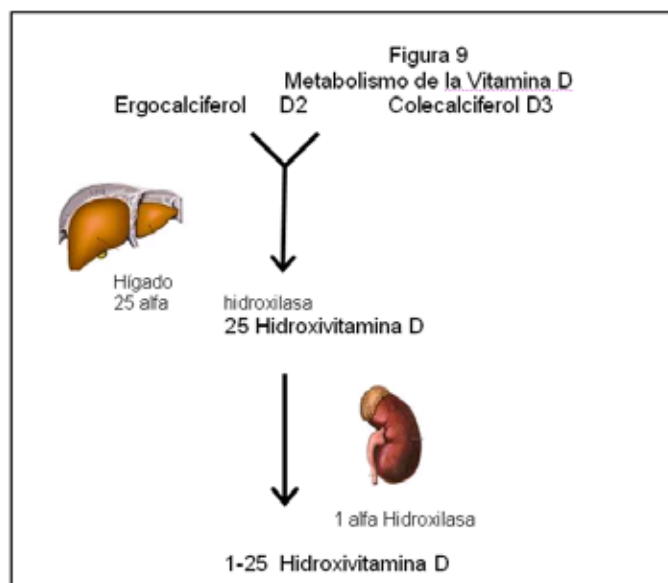
Vitamina D

La vitamina D actúa a través de receptores intracelulares, cuya unión genera cambios en las secuencias del DNA capaces de inducir la síntesis de RNA mensajero, que produce distintas proteínas efectoras de la vitamina D. La vitamina D facilita la absorción de calcio en duodeno y yeyuno proximal a través de mecanismos transcelulares. Induce regulación positiva sobre proteínas transportadores como la Calbindina en intestino proximal. Hay otros mecanismos de absorción paracelulares no vinculados a vitamina D. Sin vitamina D, solo se absorbe un 10 a 15% del calcio de la dieta (*Frazer D-Murray S*).

La vitamina D promueve una adecuada mineralización ósea por mantener niveles óptimos de calcio y fósforo plasmático. La carencia de vitamina D promueve una mineralización inadecuada, con aumento de matriz osteoide y desarrollo de osteomalacia. La mayoría de los tejidos tienen receptores de vitamina D y la maquinaria enzimática para producir las formas activas (*Frazer D*).

Además, se han identificado receptores en la mayoría de las células del organismo no solamente en el tejido óseo (*Frazer D-Rossen C*). La función de estos receptores no es totalmente conocida hoy día, pero tendrían alguna actividad de inhibición de la proliferación celular y facilitar la maduración.

Los músculos requieren de la vitamina D para mantener su función. La deficiencia de vitamina D produce debilidad muscular y tendencia a las caídas. Se considera que los niveles reducidos de vitamina D tendrían que ver con la pérdida de masa muscular en pacientes ancianos (*Frazer D-Rossen C*).

Figura 10.6*Metabolismo de la vitamina D*

Las fuentes de vitamina D pueden ser el aporte de la dieta a través de la llamada vitamina D 2 o ergocalciferol producida por las plantas y los animales invertebrados y la vitamina D 3 o colecalciferol presente en pequeñas cantidades en algunos alimentos y que se produce en la piel a través de la irradiación ultravioleta del precursor 7 dihidrocolesterol (Kenel K-Murray S) (figura 10.6).

Esta forma es la fuente más importante y se ha detectado disminución en los niveles de vitamina D en pacientes con pobre exposición a la luz solar o como consecuencia entre otras cosas del empleo de filtros solares que reducen la exposición a los rayos ultravioletas (Kenel K- Pearce S).

La vitamina D de la dieta se absorbe en el intestino delgado, en su mayor parte junto con los quilomicrones. La bilis a través de su acción es fundamental en la absorción a tal punto que los estados de deficiencia de sales biliares tales como la cirrosis causan déficit de vitamina D (Pearce S-Murray S).

En la sangre la vitamina D es transportada junto a una alfa globulina. Ambas formas de vitamina requieren varios pasos que llevan a su activación. El primer paso ocurre en el hígado, donde se sintetiza 25 hidroxicolecalciferol. La enzima responsable se halla dentro del sistema microsomal hepático y se denomina 25 alfa hidroxilasa.

El metabolito resultante 25 OH colecalciferol tiene una vida media prolongada, de alrededor de 19 días y constituye la mayor parte de la vitamina D en circulación. Los niveles de 25 hidroxicolecalciferol se pueden determinar en sangre y se considera como óptimo un nivel entre 30 a 50 ng/ml, aunque tiene una gran variación con la época del año. Niveles inferiores a 30 ng/ml son considerados como deficitarios D por muchos autores. Un nivel sérico menor a 20 ng/ml se considera como deficiencia de vitamina D (Kenel K-Pearce S). Cuando los valores se

hallan por debajo de 10 ng/ml, tenemos una insuficiencia severa y los pacientes suelen tener síntomas de debilidad y dolor.

El paso final en el metabolismo de la vitamina D es la producción del 1-25 hidroxicolecalciferol o calcitriol, que se produce en el riñón. La enzima responsable es la 1 α hidroxilasa que se encuentra en los túbulo proximales del riñón. La actividad enzimática se incrementa ante estados de deficiencia de aporte de calcio, fósforo o vitamina D. También es estimulada por la PTH, prolactina y estrógenos. Por el contrario, es inhibida por alta ingesta de calcio, fósforo y vitamina D (*Pearce S-Murray S*).

A su vez se halla sujeta a un feed back negativo con los niveles de calcitriol.

La vida media del 1-25 HCC o calcitriol es algo más corta que su predecesor, alrededor de 3 a 5 días. El calcitriol es transformado por un enzima renal en 24-25 hidroxicolecalciferol que es menos activo.

Es muy difícil analizar el efecto del calcio en forma aislada, pues se suele emplear asociado a Vitamina D. En algunos trabajos se ha visto una reducción de la pérdida ósea postmenopáusica con aporte de calcio. De todas maneras, el efecto parece ser discreto (*Bauer Douglas C*).

Efectos del aporte de Calcio

Los resultados con el aporte de calcio y vitamina D son contradictorios (*Xiao C-Michaelson K*). Hace algunos años un estudio realizado en geriátricos en Francia, demostró que el aporte de calcio y vitamina D, lograba reducción de la incidencia de fracturas de cadera 29% y en menor proporción 24% en otras fracturas. Se le cuestiona a este estudio una posible selección de la muestra pues por haber tomado una población tan particular, probablemente haya reclutado muchos casos de hipovitaminosis D (*Chapuy M*). En distintos meta análisis los resultados obtenidos fueron discordantes. En algunos casos se lograron beneficios menores en el riesgo de fracturas (*Bischof H*).

En un meta- análisis de estudios randomizados, que reportaron tasa de fracturas. Sobre un total de 17 estudios y un N de 52.625 pacientes, se obtuvo una reducción de la tasa de fracturas 12%, (HR 0,88 IC de 0,83 a 0,95) (*Tang B*). En todo caso la ganancia de masa ósea fue bastante discreta y los beneficios sobre el riesgo de fracturas también muy pobres.

En el estudio americano *WomenHealth*, se ensayó el aporte de 1.000 mg de calcio por día sumado a vitamina D 400 unidades diarias en 36.282 mujeres postmenopáusicas. No se demostraron beneficios en reducción de fracturas. Si bien se observó un aumento de la DMO cadera en 1,06%, no hubo reducción en el riesgo de fractura de cadera (RR 0,88 IC 0,72 a 1,08) ni de columna vertebral (0,90 IC de 0,74 a 1,10) (*Bolland MJ, Grey A-Hsia H*).

En una revisión sistemática, que abarcó 26 estudios, con un total de 58.573 pacientes, el aporte de calcio y vitamina D produjo un discreto efecto en la reducción de fracturas totales de 11% (HR 0,89 IC 0,81 a 0,96), y fracturas vertebrales 14% (RR 0,86 IC de 0,74 a 1,00: P 0,04). No se demostraron efectos sobre las fracturas de cadera. Los efectos a nivel absoluto son muy pequeños. El NNT es de 489 en 6,2 años para fracturas totales y 77 en 5,5 años para fracturas

vertebrales. También se evaluó el efecto del aporte dietético de calcio y no se pudo demostrar ningún efecto sobre tasa de fracturas (*Bolland M, Tai V*).

Para incrementar la controversia el estudio VITAL, de reciente publicación, no pudo demostrar que aporte de calcio y vitamina D, reduzca riesgo de fracturas, ni siquiera en los que tenían niveles de vitamina D menores a 24 ng/ml (*Cummings S, Rosen D*).

Pese a las controversias sobre la verdadera eficacia de los suplementos de calcio y vitamina en los gerontes, sociedades científicas como la NOF (*National Osteoporosis Foundation*) sugieren un aporte de 1.200 mg de calcio para las mujeres mayores de 50 años asociado a vitamina D 800 a 1.000 u/día.

El grupo americano *USPTASK Force*, sugiere que las evidencias respecto al aporte de calcio son insuficientes tanto a favor como en contra (*US Preventive TaskForce 2018*).

Efectos adversos

El aporte de calcio puede producir constipación y sequedad bucal, sobre todo el carbonato de calcio. Se generaron algunas dudas sobre un potencial riesgo cardiovascular ocasionado por el aporte de calcio. En una revisión de estudios sobre un total de 20.072 pacientes, con un seguimiento medio de 3,6 a 4 años se observó un incremento de riesgo de Infarto de 31% (RR 1,31 IC 1,02 a 1,67), lo que implicaba 6 casos adicionales de infarto por cada 1000 pacientes tratados (*Bolland M, Avelen A*).

En el otro extremo en el estudio WHI que ya comentamos, no pudo demostrar aumento de riesgo de IAM o muerte cardiovascular RR=1,04; 0,92 a 1,18. En la misma línea un meta análisis con la inclusión del estudio WHI, no pudo demostrar aumento del riesgo cardiovascular (*Hsia H*).

Una crítica que surge de los metaanálisis que mostraban aumento de riesgo es que los estudios no habían sido diseñados para evaluar el riesgo cardiovascular y por otra parte la naturaleza no ciega en la evaluación de los resultados podría conspirar contra la interpretación.

Respecto al aporte de calcio y riesgo de litiasis el estudio WHI nos muestra un incremento del riesgo de alrededor de 17% en términos relativos (RR 1,17 1,02 1,34), pero en términos absolutos es mínimo e implica un caso de litiasis por 273 mujeres tratadas (*US Preventive TaskForce 2018*).

Farmacocinética

La absorción del calcio se hace a través de dos mecanismos: uno saturable, activo, dependiente de vitamina D en duodeno y otro pasivo en el resto del intestino delgado. La absorción de calcio es inversamente proporcional al aporte, pues tiende a aumentar si el ingreso de calcio es deficiente. Diariamente ingresan al intestino delgado alrededor de 800 mg diarios de calcio.

De ellos se absorben alrededor de 300 mg, y el resto se pierde por materia fecal. Hay también una pérdida diaria obligatoria de alrededor de 150 mg/diarios que representan el calcio que se encuentra en las secreciones digestivas y en las células descamadas.

El calcio se elimina mayormente por riñón, Los glomérulos filtran 9 gramos de calcio por día, pero el 98 % del mismo se reabsorbe en los túbulos renales. De manera que la excreción diaria de calcio suele ser de 250 mg/día en la mujer y hasta 300 mg/día en el varón. El excesivo ingreso de sal o una dieta rica en proteínas lleva a una mayor pérdida de calcio por orina.

Dosis

Se recomienda una ingesta de calcio de 1000 mg día en la mujer adulta, y de 1200 mg/día en la mujer postmenopáusica. La mayor fuente de calcio son los alimentos lácteos. La leche permite un ingreso de 300 mg/cada 250 ml. El queso tiene distintas cantidades según la variante, el queso cottage tiene 250 mg/cada 170 grs de queso. El yogurt tiene un contenido de calcio de 400 mg cada 250 grs.

Respecto a los suplementos de calcio, el carbonato de calcio tiene 40 % de calcio elemento y se absorbe mejor con las comidas. El citrato de calcio tiene 21 % de calcio elemento. Se absorbe en forma indistinta con o sin las comidas. Es aconsejable el empleo de citrato en pacientes con aclorhidria o en tratamiento crónico con antiácidos o pacientes con litiasis renal.

Se recomienda una dosis de 800 a 1000 u día en mayores de 50 años, sobre todo en la osteoporosis senil. En mujeres menores de 50 años se recomiendan dosis de 400 a 800 u diarias. Se puede administrar también en dosis semanales de 5000 u/dosis en el caso del ergocalciferol. La vitamina D3 se puede administrar en dosis de 100.000 u cada 3 meses.

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal con actividad dirigida contra el receptor RANK-L de esta manera se inhibe la interacción entre el receptor RANK del osteoclasto y su ligando lo que reduce la activación de los osteoclastos(*QaseemC-Avers C-Ensrud K*).

En el estudio *FREEDOM* se reclutaron de mujeres 60 a 90 años con $-2,5$ ds de t score. Se excluyeron a pacientes que hubieran recibido tratamiento previamente con bifosfonatos por más de 3 años, teriparatide 6 meses antes o estroncio en los últimos 5 años. Participaron del estudio 7868 mujeres que recibieron denosumab 60 mg por vía subcutánea cada 6 meses vs placebo. La duración del estudio fue de 36 meses. Se redujeron las fracturas vertebrales de 2,3% vs. 7,2% en el grupo placebo, Expresado en términos relativos es 68% (RR 0,32 IC 0,26 a 0,41), las fracturas no vertebrales. Se redujo el riesgo de fracturas de cadera 0,7% vs. 1,2%, lo que implica una disminución de 60% en términos relativos (RR 0,60 IC de 0,37 a 0,97) (*Cummings S, San Martin J*).

Denosumab aumento la masa ósea 9% en columna vertebral y 6% en cadera total. En la continuación del estudio en una fase abierta se prolongó el uso de denosumab hasta 8 años. Se mantuvo la ganancia de masa ósea en columna y cadera y se redujeron las fracturas vertebrales, sobre todo.

No se dispone de ensayos comparativos con alendronato en la prevención de fracturas sintomáticas.

Puede ser una opción en pacientes con intolerancia a bifosfonatos. También en pacientes con IRC con clearance menor a 30 ml/minuto.

Entre los efectos adversos del denosumab tenemos, mayor riesgo de infecciones profundas, como endocarditis. Produce náuseas, a veces rash cutáneo y reacciones alérgicas. No se conoce la toxicidad a largo plazo. Preocupan otros posibles efectos adversos, como pancreatitis, fracturas atípicas y retraso en la consolidación de fracturas. Puede ocasionar osteonecrosis maxilar y cataratas. Puede producir hipocalcemia y debe controlarse los niveles de vitamina D y calcio antes de su empleo. Se aconseja que los niveles de vitamina D sean mayores a 15.20 ng/ml antes de su empleo. La suspensión de denosumab ocasiona una rápida pérdida de la masa ósea (*Ensrud K-Zhu J*). El efecto rebote puede aparecer hasta 7 meses después de la dosis previa y persistir por 2 años (*Zhu J-McClung MR, Wagman RB*).

Hay dudas sobre el riesgo de neoplasias.

Drogas anabólicas

Entre las drogas de acción anabólica podemos considerar teriparatida, abaloparatida y romosozumab. No son considerados de primera línea por su elevado costo y falta de información a largo plazo. Se podrían indicar en pacientes con un *T* score menor a -3,5 ds, sumado a fracturas previas. Aunque son recomendaciones de consenso (*Ensrud K*).

Teriparatida

La hormona paratiroidea se utilizó inicialmente en animales con resultados satisfactorios. La administración subcutánea de la hormona lograba ganancias óseas significativas comportándose como estimulante de la formación ósea. Para lograr este efecto estimulante se debe emplear la hormona en forma intermitente.

Teriparatida por vía subcutánea en dosis de 20 mcg día obtuvo ganancia de masa ósea y redujo riesgo de nuevas fracturas vertebrales 65% (HR 0,35 IC de 0,22 a 0,55) y no vertebrales también 53% (*Neer R-Ayers C-Qaseem A*).

En humanos se ha reportado solo un caso sobre 300 mil prescripciones por lo que se asume como riesgo usual esperable (*Harper K*).

En humanos estimula mayormente el hueso perióstico, con fortalecimiento del hueso. En pacientes con osteoporosis esteroidea teriparatida logra ganancias de masa ósea mayores que alendronato en 18 meses de seguimiento.

El plazo máximo recomendado es hasta 2 años de uso. La combinación con drogas antiresortivas no ha demostrado beneficios. Aunque luego de la suspensión se produce una rápida declinación de la masa ósea, por lo que se recomienda continuar una droga antiresortiva.

Se ha descrito hipercalcemia leve en 1 a 3% de los casos. Puede producir aumento de ácido úrico y riesgo de gota. Se puede desarrollar mareos, náuseas y calambres en algunos pacientes. Se han desarrollado sarcomas en ratas y hay un caso descrito en humanos luego de 300.000 prescripciones.

Romsozumab

Es un anticuerpo monoclonal que se une a la esclerostina, que tiene un efecto doble sobre el hueso al aumentar la formación de hueso y reducir la resorción ósea (*Ayers C-Ensrud K*). Ha demostrado mejorías significativas en la densidad mineral ósea medida por tomografía (*Genant HK*). Redujo el riesgo de fracturas comparados con placebo en un año (*Cosmann F*). Comparado con alendronato mostró mayor eficacia en un estudio de breve duración (*Saag KG*). Los pacientes tratados con romsozumab tuvieron un aumento significativo de eventos cardiovasculares como IAM y ACV (2.5% vs. 1.9%) (*Cosmann F*). Por lo pronto la FDA emitió un alerta al respecto no recomendado su uso en paciente con riesgo cardiovascular. Harían falta mayores estudios para establecer el rol de esta medicación. Algunas guías la proponen en pacientes de muy alto riesgo por un lapso breve de hasta 1 año (*Ensrud K*).

Terapia hormonal de reemplazo

Los estrógenos actúan como drogas antiresortivas. Se han identificado receptores de estrógenos en los osteoblastos, los cuales generan producción de factores de crecimiento locales e inhibición de interleuquinas 1 y 6 que son activadoras de los osteoclastos. Inhiben el complejo RANK-RANKL y aumentan la osteoprotegerina proteína inhibidora de los osteoclastos. Todos estos mecanismos reducen la resorción ósea (*Torgeson D*).

El uso de terapia hormonal logra reducir la pérdida ósea postmenopáusica en forma significativa mientras se mantiene el aporte. Su eficacia antiresortiva se hace evidente rápidamente en 3 a 6 meses. La ganancia de la masa ósea es significativa y sus efectos son evidentes incluso por la vía transdérmica. Luego de su suspensión ocurre una etapa de gran pérdida ósea similar a la menopausia fisiológica (*Torgeson D-Black D, Rosen C-Pinkerton J-Hickey M*).

La terapia hormonal reduce la tasa de fracturas no vertebrales en forma significativa alrededor de un 27%. La terapia hormonal reduce el riesgo de una nueva fractura por fragilidad

evitando alrededor de 23 casos por cada 1000 mujeres tratadas por año, pero los efectos se pierden con la suspensión del tratamiento(*Torgeson D*).

La utilización de estrógenos en forma continua incrementa el riesgo de desarrollar carcinoma endometrial. El empleo de progesterona reduce el riesgo. La terapia hormonal aumenta el riesgo de cáncer de mama (*Roberts H*). Los estrógenos aumentan riesgo de trombosis venosa profunda y el riesgo de eventos cardiovasculares, sobre todo en los pacientes mayores.

En la actualidad la terapia hormonal ha quedado relegada exclusivamente para al manejo de los síntomas climáticos por poco tiempo en virtud de los riesgos potenciales(*Roberts H-USPTF 2013-Zhu J*).

No se propone el empleo de estrógenos en el tratamiento o la prevención de la osteoporosis(*Hickey M*).

Moduladores receptor estrogénico

Los moduladores del receptor estrogénico incluyen tamoxifeno y raloxifeno. Raloxifeno es un derivado del benzotiafeno, clasificado modulador selectivo del receptor estrogénico de segunda generación(*Zhu J*). En forma similar a los estrógenos debe ingresar a la célula para ejercer sus acciones a través de un receptor intracelular localizado en el núcleo. Sin embargo, interactúa en sitios diferentes que los estrógenos y de esa manera se explica la distinta selectividad de sus acciones. Reduce el recambio óseo sin afectar el crecimiento endometrial (*Riggs L, Hartman L*). Raloxifeno incrementa la masa ósea por un mecanismo antiresortivo al inhibir la actividad del osteoclasto. Raloxifeno reduce riesgo de fracturas vertebrales, pero no mostró diferencias en las fracturas no vertebrales. A largo plazo reduce en el riesgo de cáncer de mama (*Ettinger B-Cummings S-Barret Connor E*). produce aumento de riesgo de trombosis venosas y de ACV fatal(*Barret Connor E*).

La terapia hormonal y los moduladores del receptor estrogénico han quedado relegados como tratamiento de la osteoporosis por su eficacia pobre y sus efectos adversos.

Otro grupo de drogas han caído en desuso y se dejaron de comercializar. Entre ellas tenemos:

Calcitonina

Es una hormona polipeptídica con acción inhibidora sobre la actividad de los osteoclastos. Al actuar como droga antiresortiva logra un efecto positivo sobre la masa ósea. La calcitonina mostró en algunos trabajos un agotamiento de sus efectos hacia los 12-18 meses de tratamiento. Esto se observa tanto para la vía parenteral como la nasal, lo cual se ha atribuido a varios factores. Se desarrolla un fenómeno de “*downregulation*” de los receptores de la

calcitonina con internalización de los mismos. También se ha demostrado desarrollo de anticuerpos que atenuarían su acción (*Reginster I*). Los efectos sobre la masa ósea de la calcitonina son dosis dependientes. La calcitonina nasal demostró beneficios menores en la ganancia de la masa ósea dosis dependiente. Se ha demostrado que la calcitonina tiene efectos analgésicos leves en el manejo de las fracturas patológicas (*Overgaardt K-Chesnut*).

Por sus beneficios menores ha caído en desuso.

Estroncio

Su mecanismo de acción no queda del todo claro, parece actuar en forma dual estimulando la formación de hueso e inhibiendo la resorción. Estroncio redujo las fracturas vertebrales 39% (HR 0,61 IC de 0,51 a 0,73). Tuvo menos efectos sobre las fracturas no vertebrales (HR 0,84 IC de 0,702 a 0,995 P: 0,04). No redujo el riesgo de fracturas de cadera (*Seeman E-Meunier P*). Se detectó un aumento significativo de riesgo de ACV e infarto.

Por sus efectos discretos y dudas en los efectos adversos cayó en desuso.

Tibolona

Tibolona es un esteroide con actividad múltiple. Sus metabolitos tienen acción estrogénica en la vagina y en el hueso. Ejercen efectos progestacionales y no producen estimulación endometrial.

Tibolona produjo aumento de la densidad mineral ósea en columna vertebral y cuello de fémur. Las fracturas vertebrales se redujeron en forma significativa 45%, y las no vertebrales 26%. Se redujo el riesgo de cáncer de mama un 68 %, pero se incrementó el riesgo de ACV y trombosis venosa profunda (*Zhu J-Eastell R*).

Conclusiones y críticas

Las drogas más eficaces son los Bifosfonatos y constituyen la primera línea de tratamiento (*Ensrud K-Compston H-Gullapali K*).

Se puede ofrecer tratamiento con alendronato, risedronato o zoledrónico, este último por vía endovenosa. Todos ellos han mostrado reducir riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Hay menor experiencia con las demás drogas, que deberían reservarse para casos puntuales con probada intolerancia y necesidad clara de tratamiento.

O denosumab dado que son las drogas con más niveles de evidencia al presente.

- a) La duración del tratamiento con bifosfonatos debería limitarse a 5 años.
- b) Las evidencias para sugerir tratamiento a los varones son débiles.

- c) Las evidencias para sugerir monitoreo de masa ósea son débiles y no se recomienda.
- d) No se recomienda Terapia hormonal de reemplazo o raloxifeno.

Como críticas generales al diagnóstico de osteoporosis, podemos plantear las siguientes.

La definición de OMS se basa en la densidad mineral ósea, que es solo uno de los varios factores de riesgo de fracturas.

Los sistemas de puntuación como el score FRAX diseñado por la OMS, lleva a una expansión en las indicaciones de tratamiento no avalada por estudios de seguimiento (*Järvinen T, Karl Michaëlsson*).

Las recomendaciones del ACP plantean dudas sobre la validez del score y no se expiden al respecto.

Las evidencias sobre reducción de tasa de fracturas que es la variable más importante no son similares para todas las drogas y situaciones clínicas por lo que es importante seleccionar adecuadamente cada paciente.

No hay evidencias claras que las pacientes con osteopenia tengan reducción de tasa de fracturas con tratamiento preventivo con bifosfonatos.

En las pacientes sin fracturas previas, aun con osteoporosis las drogas logran reducción de tasa de fracturas en forma modesta y más evidente en fracturas vertebrales, la mayor parte asintomáticas.

Los pacientes con fracturas previas obtienen mayores beneficios. Los beneficios expresados en términos absolutos de todas maneras son modestos.

Bibliografía

Abrahamsen Bo. Bisphosphonates adverse effects. Curr. Opin in rheumatology 2010; 22: 1470

Addler R. Suggested guidelines for evaluation and treatment of Glucocorticoid induced osteoporosis Arch. Int. Med. 2003; 163

Ayers C, Kansagara D, Lazur B, et al. Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass or primary osteoporosis: a living systematic review and network meta-analysis for the American College of Physicians. Ann Intern Med. 2023;176:182-195.

Barrett-Connor e, M.D. Effects of Raloxifene on Cardiovascular Events and Breast Cancer in Postmenopausal Women. N Engl J. Med 2006;355:125-37

Bauer Douglas C. Calcium Supplements and Fracture Prevention N Engl J Med 2013; 369:1537-43.

Bischoff A. Vitamin D. A meta analysis of randomized controlled trials JAMA 2005; 293: 2257

- Black D. Randomized trial of alendronate effect on risk of fracture in postmenopausal women
Lancet 1996;348:1535-1541
- BlackB, Delmas P. Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis N Engl J Med 2007;356:1809-22
- Bolland M, Avenell A. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular Events: meta-analysis Cite this as: BMJ 2010;341:c3691doi:10.1136/bmj.c3691
- Bolland MJ, Grey A, Avenell A, Gamble GD, Reid IR. Calcium supplements with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited Access dataset and meta-analysis. BMJ 2011;342:d2040
- Bree J C Osteoporosis in Older Adults Med Clin <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.06.004>
[medical.theclinics.com](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.06.004) 0025-7125/20/ª 2020 Elsevier Inc. All rights reserved
- Buckley L. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. N Engl J Med 2018;379:2547-56.
- Canalis E, M.D. Mechanisms of Anabolic Therapies for Osteoporosis. N Engl J Med 2007; 357:905-16.
- Chan S. Subtrochanteric Femoral Fractures in Patients Receiving Long-Term Alendronate Therapy: Imaging Features AJR 2010; 194:1581–158
- Chapuy C. Efficacy of calcium and cholecalciferol for hip fractures in elderly women. BMJ 1994; 308: 1081.
- Chesnut CH. A Randomized train of nasal spray salmon calcitonina in postmenopausal women with established osteoporosis Am. J. Med. 2000;109:267-276.
- Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004;19(8):1241-9.
- Compston J, Michael R McClung, William D Leslie Osteoporosis Lancet 2019; 393: 364–76
- Cosman F, Crittenden DB. A Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2016; 375(16):1532.
- Cosman F, Kendler DL, Langdahl BL, Leder BZ, Lewiecki EM, Miyauchi A, et al. Romosozumab and antiresorptive treatment: the importance of treatment sequence. Osteoporos Int 2022;33:1243-56. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-06174-0>
- Cummings S, San Martin J. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis N Engl J Med 2009;361:756-65.
- Cummings S. Effect of Alendronate on risk of Fracture in women with low bone density JAMA 1998;280:24/2077-83.
- Cummings S. The effect of Raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women JAMA 1999;281:23/2189-2197.
- Cummings SR, Rosen C. VITAL findings — a decisive verdict on vitamin D supplementation. N Engl J Med 2022; 387: 368- 70.

- Demay M. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2024, **00**, 1–41 <https://doi.org/10.1210/clinem/dgae290> Advance access publication 3 June 2024
- Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society* clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1595-622.
- Ebeling PR, Seeman E, Center JR, Chen W, Chiang C, Diamond T, et al. Position statement on the management of osteoporosis. Healthy Bones Australia; 2021. <https://healthybonesaustralia.org.au/wp-content/uploads/2021/02/HBA-Position-Statement-on-Osteoporosis-25-02-21>
- Ensrud K, MD, MPH Carolyn J. Crandall, MD, MS Osteoporosis In The Clinic doi:10.7326/AITC202401160. This article was published at Annals.org on 9 January 2024.
- Ensrud KE, Schousboe JT. Anabolic therapy for osteoporosis. *JAMA*. 2021;326:350-35
- Ettinger B. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene *JAMA* 1999;282:637-645.
- Favus M. Bisphosphonates for Osteoporosis *N Engl J Med* 2010;363:2027-35
- Foessel I long term and sequential management of osteoporosis *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2024, **00**, 1–41
- Frazer DR. Vitamin D *Lancet* 1995; 345: 104-109
- Fuleihan G Strontium Ranelate *N Engl J Med* 2004; 350: 504
- Genant HK, Engelke K. Effects of Romosozumab Compared With Teriparatide on Bone Density and Mass at the Spine and Hip in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. *J Bone Miner Res*. 2017;32(1):181.
- Green J, Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort Cite this as: *BMJ* 2010;341:c4444
- Gullapalli K. Cotts, MD; Adam S. Cifu, Treatment of osteoporosis *JAMA* April 17, 2018 Volume 319, 1040
- Hanley A, MD, M.R. McClung, MD, K.S. Davison, PhD, L. Dian, MbBS, S.T. Harris, Harper KD, Krege JH, Marcus R, Mitlak BH. Osteosarcoma and teriparatide? *J Bone Miner Res* 2007;22:334.
- Harris S. Effects of Risedronate on vertebral and no vertebral fractures. *JAMA* 1999; 282:1344-52.
- Hickey M Hormone replacement therapy *BMJ* 2021;344:e763
- Hosking D. Prevention of bone loss with alendronate *N. Engl. J. Med*. 1998;338:485-491.
- Hsia H, Heiss G, Ren H, Allison M, Dolan NC, Greenland P, et al. Calcium/Vitamin D supplementation and cardiovascular events. *Circulation*. 2007;115(7):846-54
- Hsia J, MD; Robert D. Langer, MD, Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease The Women's Health Initiative *Arch. Int. Med*. 2006; 166: 357
- in Canada: 2023 update *CMAJ* 2023 October 10;195:E1333-48. doi: 10.1503/cmaj.221647

- Järvinen T, Karl Michaëlsson, Jarkko Jokihaara Overdiagnosis of bone fragility in the quest to prevent hip fracture *BMJ* 2015;350:h2088 doi: 10.1136/bmj.h2088 (Published 26 May 2015)
- Kennel K. Vitamin D deficiency in adults Mayo Clin. Proc. 2010; 85: 752
- Khosla S Osteopenia *N Engl J Med*. 2007; 356:2293-30
- LANCE C. BRUNNER, M.D., and LIZA ESHILIAN-OATES, M.D. Hip Fractures in Adults *Am Fam Physician* 2003; 67:537-42
- Maraka S, Kurt A Kennel Bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis *BMJ* 2015;
- Mc Clung, Harris S. M Bisphosphonates therapy for Osteoporosis *Am J Med* 2013;126: 13-20.
- Mc Clung. Alendronate prevents postmenopausal Bone Loss. *Ann. Int. Med*. 1998; 128: 4/253-60.
- McClung MR, Wagman RB, Miller PD, Wang A, Lewiecki EM. Observations following discontinuation of long-term denosumab therapy. *Osteoporos Int* 2017;10:3919.
- MD, P.D. Miller, MD, E.M. Lewiecki, MD, D.L. Kendler, MD Western Osteoporosis Alliance Clinical Practice Series: Evaluating the balance of benefits and risks of long-term osteoporosis therapies *The American Journal of Medicine* (2017), doi: 10.1016/j.amjmed.2017.03.002.
- Melton M. Evidence of two syndromes of involution osteoporosis *Am J. Med*.1983; 75:899-901.
- Meryl S. LeBoff, M.D., Sharon H. Chou, M.D., Kristin A. Ratliff, B.A., Nancy R. Cook, Sc.D., Bharti Khurana, M.D., Eunjung Kim, M.S., Peggy M. Cawthon, Ph.D., M.P.H Supplemental Vitamin D and Incident Fractures in Midlife and Older Adults *N Engl J Med* 2022;387:299-309.
- Meunier P. The Effects of Strontium Ranelate on the Risk of Vertebral Fracture in Women with Postmenopausal Osteoporosis *N Engl J Med* 2004; 350: 459
- Michaelsson K. Calcium Supplements do not preven fractures *BMJ* 2015; 351h4825 doi: 10.1136/bmj.h4825-Pearce S. Diagnosis and management of vitamin D deficiency *BMJ* 2010; 340: 142
- Morin S. Clinical practice guideline for management of osteoporosis and fracture prevention
- Neer R. EFFECT OF PARATHYROID HORMONE (1-34) ON FRACTURES AND BONE MINERAL DENSITY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS *N Engl J Med*. 2001; 344: 1434-4186.
- Overgaard T. Effect of salcatonin intranasally on bone mass. *BMJ* 1992;305:556-561.
- Pinkerton J. Hormone therapy for postmenopausal women *N Engl J Med* 2020; 382: 446
- Qaseem A, MD, PhD, MHA; Mary Ann Forciea Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update From the American College of Physicians *Ann Intern Med*. 2017;166:818-839. doi:10.7326/M15-1361
- Recker R. Safety of Bisphosphonates in the Treatment of Osteoporosis. *Am J Med* 2009; 122: 22

- Reginster Y, E. Seeman, Strontium Ranelate Reduces the Risk of Nonvertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) Study (J Clin Endocrinol Metab 90: 2816–2822, 2005)
- Reginster Y. effects of Calcitonin therapy Am J Med 1991; 91:5-19
- Resnick N. Senile osteoporosis JAMA 1989;261:1025-1033
- Riggs L Selective estrogen receptor modulators N Engl J Med. 2003; 348: 618
- Roberts Helen. Managing the menopause BMJ 2007; 334: 736
- Rosen C. Vitamin D Insufficiency N Engl J Med 2011;364:248
- Rossen C. Postmenopausal Osteoporosis N Engl J Med 2005; 353:595-603
- Saag KG, Petersen J, Brandi ML, Karaplis AC, Lorentzon M, Thomas T, Maddox J, Fan M, Meisner PD, Grauer A Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. N Engl J Med. 2017;377(15):1417.
- Salmon calcitonin of osteoporosis (editorial) Annals of Internal Med. 1987;107.n 6.
- Sambrook P Osteoporosis Lancet 2006;367: 2010-18
- Sambrook P. Mechanism of Corticoid induced Osteoporosis the J. Of Rheum. 1996; 23:s:19-26.
- Schilder J. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft N Engl J Med 2011; 364: 1728
- Seeman E. Strontium Ranelate Current opinion in rheumatology 2006; 18:17
- Sfeir J. Skeletal aging. Mayo Clinic 2022; 97:1194
- Shock Chan S. Subtrochanteric Femoral Fractures in Patients Receiving Long-Term Alendronate Therapy: Imaging Features AJR 2010; 194:1581–158
- Shurman L. GUÍAS ARGENTINAS PARA EL DIAGNÓSTICO, LA PREVENCIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS 2015 MEDICINA (Buenos Aires) 2017; 77: 46-60
- Tai V, Leung W, Grey A, Reid IR, Bolland MJ. Calcium intake and bone mineral density: systematic review and meta-analysis. BMJ 2015;351:h4183
- Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370: 657–66
- Taylor C. Question about vitamin D in primary care practice The Am J Med 2015; 128: 1167
- Torgesoff D Hormone replacement therapy and prevention of fractures JAMA 2001; 285: 2891
- U.S. Preventive Services Task Force. Menopausal hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2013;158(1):47-54.
- USPTF Vitamin D Deficiency in Adults: Screening JAMA 2021: 325:1436
- Vinogradova Y. Exposure to bisphosphonates and risk of gastrointestinal cancers: series of nested case-control studies with QResearch and CPRD data *BMJ* 2013;356:f114 doi: 10.1136/bmj.f114 (Published 16 January 2013)
- Walker M. Postmenopausal Osteoporosis N Engl J Med 2023; 389: 1979
- Weinstein R. Glucocorticoid induced bone disease N Engl J Med 2011; 365: 62
- Zhu J. Treating osteoporosis: risks and management. *Aust Prescr* 2022;45:150–7

CAPÍTULO 11

Tiroides

Eliseo Hernán Ferrari y Débora Nor

Hipotiroidismo

La glándula tiroides regula el metabolismo basal a través de la producción de hormonas tiroideas. La iodación de los residuos tirosina de la tiroglobulina (TGB) produce la hormona tiroidea. La TGB es sintetizada en los ribosomas y se almacena en el aparato de Golgi. El yodo aportado por la dieta es esencial en la síntesis. Es transportado dentro de la célula folicular por una bomba de yoduro en el polo basal. Se oxida y se une a los residuos tirosínicos de la tiroglobulina por la actividad de una enzima peroxidasa. Forma de esta manera mono y di yodotirosina inicialmente. Las cuales se acoplan en triiodotirosina (T3) y tetraiodotirosina (T4). Se almacenan dentro de los folículos tiroideos como tiroglobulinas.

La glándula tiroides produce diariamente 80 a 100 mg de tetraiodotirosina (T4). La T4 se transporta en la sangre unida a proteínas, en un 99,9%. Las principales proteínas de transporte son la globulina fijadora de tiroxina (TGB), la albúmina y la proteína TTR. La fracción libre de la T4 es solo 0,02 a 0,03%.

La producción y liberación de hormona tiroidea está regulada por un mecanismo de retroalimentación con intervención de hipotálamo a través de liberación de TRH e hipófisis con producción de TSH.

Las hormonas tiroideas penetran dentro de las células y tiene un rol fundamental de regulación del metabolismo basal (Stanley S). La hormona biológicamente activa es la T3, que se forma en los tejidos periféricos y, en parte, en hígado y riñón (*Jabbar A*). El mecanismo de formación es por actividad de deiodinasas tipo 1 y 2 (DIO I y II) que se distribuyen en los tejidos mencionados.

En el corazón se unen a receptores alfa y beta en los cardiomiocitos incrementando la actividad de la miosina y ATPasa, ingreso de calcio y contractilidad. Incrementan la frecuencia cardíaca. Incrementan la actividad de la enzima óxido nítrico sintetasa y producen vasodilatación sistémica. El estado de vasodilatación sistémica que ocasionan produce

reducción de flujo renal que de manera refleja lleva a la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (*Jabbar A*).

Definición

El hipotiroidismo es, luego de la diabetes, el desorden endocrinológico más comúnfrecuente. Tiene en el Reino Unido una incidencia anual de 3,5 por 1.000 para las mujeres y 0,6 por 1.000 en varones (*Vaidya B-Chaker L*).

El hipotiroidismo puede ser florido o clínico cuando se hallan presentes las manifestaciones clínicas sumado a alteraciones de laboratorio, tales como aumento de la TSH y reducción de la T4 libre. En cambio, si el paciente tiene TSH elevada con valores normales de T4 libre, se considera como hipotiroidismo subclínico (*Cooper D-Layal C*). El hipotiroidismo subclínico tiene una frecuencia mucho mayor hallándose en 3 a 15% de la población general (*Peters R-Biondi B*).

La prevalencia en la población norteamericana es de alrededor de 0,3 a 3,7% y 0,2 a 5,3% en Europa. En el estudio poblacional NHANES en Estados Unidos, se detectó aumento de TSH en 4,6% de la población, 0,3% con hipotiroidismo florido y 4,3% con hipotiroidismo subclínico (*Roberts C-Layal C-Taylor P*).

El hipotiroidismo puede ser originado en enfermedades de la glándula tiroides: en tal caso se denomina hipotiroidismo primario; en la glándula hipófisis, que se conoce como hipotiroidismo secundario; o en hipotálamo, al que se denomina hipotiroidismo terciario (*Layal C*). Estos dos últimos se agrupan en causas centrales reservando el nombre de periférico para el causado por enfermedades de la tiroides. El hipotiroidismo primario es mucho más frecuente en una proporción de 1.000 a 1 (*Vaidya B*).

Hipotiroidismo primario

Las causas más comunes se enumeran a continuación:

La tiroiditis crónica autoinmune es la causa más frecuente de hipotiroidismo y bocio en nuestro medio (*Vaidya B-Cooper D*). Es una enfermedad de origen autoinmune, que predomina en las mujeres en una proporción de 9:1 entre los 30 y los 50 años (*Dayan C*).

El mecanismo de desarrollo de hipotiroidismo es a través de la inmunidad celular y humoral. La glándula se encuentra infiltrada por linfocitos CD4 y CD8 y estos últimos destruyen a las células tiroideas. Los anticuerpos antitiroideos también tienen un papel patogénico, pues se ha descrito citotoxicidad mediada por anticuerpos. Hay inducción de apoptosis de las células tiroideas y se producen anticuerpos contra el receptor de la TSH, que pueden ser bloqueantes y facilitar la hipofunción glandular. Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto pueden presentar bocio, aunque algunos no desarrollan bocio. Son las llamadas formas atróficas o quemadas (*Dayan C*). El bocio suele ser indoloro, difuso y algo irregular. En ocasiones, en las formas

fibrosas puede adquirir carácter leñoso. El bocio suele ser de carácter leve o moderado con un peso de alrededor de 40 gramos, pero se describen casos donde puede alcanzar gran tamaño superando los 350 gramos (Dayan C).

Los anticuerpos antimicrosomales tienen una sensibilidad de 95% para el diagnóstico de tiroiditis. Los anticuerpos anti-tiroglobulina tienen una sensibilidad menor, alrededor de 60%. Los anticuerpos anti-peroxidasa tienen mayor sensibilidad. Sin embargo, la presencia de anticuerpos es común en personas asintomáticas. Se ha documentado presencia de anticuerpos en 11% de la población (*Slatosky J-Cooper D*).

Otras causas de hipotiroidismo son:

- Irradiación de la glándula con yodo 131 para el tratamiento del hipertiroidismo, el cual evoluciona en 80% de los casos.
- Cirugía de la tiroides, aunque los riesgos difieren según las patologías, desde 8% para adenoma tóxico, 55% para bocio multinodular y 20% para hemitiroidectomías en general.
- Deficiencia de yodo.
- Drogas: amiodarona por el elevado contenido de yodo, puede producir hipotiroidismo hasta en 14% de los pacientes. Litio puede ocasionar hipotiroidismo en hasta un tercio de los pacientes que lo ingieren. Interferón puede producir anticuerpos en 20 a 30% de los casos e hipotiroidismo en 5% de los pacientes en tratamiento. Inhibidores de tirosin-quinasa como sunitinib y sorafenib pueden causar hipotiroidismo (*Layal C-Cooper D*). Causas menos frecuentes son infiltración de la glándula por sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis o esclerodermia.

Hipotiroidismo secundario

Se entiende por tal aquel originado en la glándula hipófisis. Las causas son neoplasias de la hipófisis, cirugía de hipófisis o radioterapia. Puede haber infiltración de la glándula en sarcoidosis y amiloidosis. La necrosis pituitaria, luego del parto, es poco frecuente hoy día. Otra causa es la hipofisitis autoinmune. En estos casos es más frecuente que el cuadro clínico sea de panhipopituitarismo más que un déficit aislado de las hormonas tiroideas.

Síntomas y signos

Los síntomas suelen ser inespecíficos. Debilidad y cansancio se encuentran en 99% de los casos, aunque son síntomas que se pueden encontrar en la población general con mucha frecuencia por otras causas.

La piel es seca y descamativa, a veces toma un tinte pálido amarillento por aumento de los niveles de carotenos. El pelo es seco y quebradizo. Puede haber pérdida de la cola de las cejas (Figura 11.1).

Figura 11.1

Pérdida de la cola de las cejas



Figura 11.2

Mixedema en dorso de las manos (TSH:26 mu/l).



Se desarrolla edema sin godet, por aumento de los mucopolisacáridos en el tejido subcutáneo (Figura 11.2). Se conoce como mixedema y predomina en dorso de las manos,

pies y región facial dando con predominio en región periorbitaria, que le da a la cara un aspecto abotagado (*Dayan C.-Roberts C*).

Se producen mialgias, fatiga, debilidad generalizada y calambres. A veces la debilidad muscular es proximal afectando cintura escapular y pelviana (*Layal C.-Roberts C*).

Pueden tener dificultad en la concentración, mareos, vértigos, somnolencia o cuadros de depresión, sobre todo en ancianos. Se observan trastornos de la memoria y en ancianos se han visto cuadros de demencia atribuidos al hipotiroidismo. Suelen hablar lento. En algunos casos se desarrolla edema de cuerdas vocales que ocasiona voz ronca (*Layal C.-Roberts C*). Los pacientes refieren sensación de frío y tienen disminución de la sudoración.

También presentan constipación y distensión abdominal. A veces desarrollan gastritis atrófica por anticuerpos anti-células parietales.

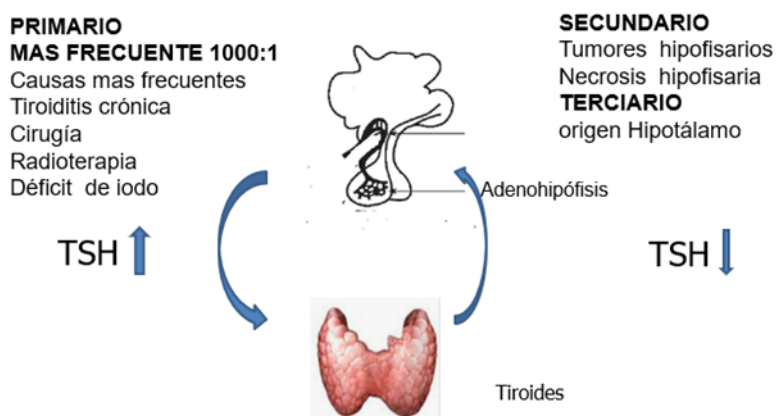
La frecuencia y el gasto cardíacos se reducen. La presión arterial puede aumentar en algunos casos con aumento de la resistencia periférica. Pueden desarrollar insuficiencia cardíaca, por infiltración mixedematosa de los miocitos, con reducción de la contractilidad; también pueden aparecer derrames pericárdicos (*Layal C.-Roberts C-Taylor P*).

Las pacientes mujeres suelen tener irregularidades menstruales, anovulación e infertilidad. En los varones se pueden desarrollar alteraciones de la función gonadal.

Diagnóstico

Si el grado de sospecha es elevado, se puede solicitar inicialmente TSH y T4 libre o T4 total. No es necesaria la determinación de T3. En formas con menor grado de sospecha monosintomáticas, suele ser suficiente con solicitar TSH. Por ejemplo, en pacientes con fatiga, astenia u obesidad o como screening (*Hueston W*).

En los pacientes con hipotiroidismo primario la TSH se eleva como consecuencia de un feed back hipofisario (Figura 3) (*Hueston W-Layal C*).

Figura 11.3*Causas de hipertiroidismo*

Los niveles de T4 libre se reducen en los pacientes con hipotiroidismo florido y se hallan dentro de la normalidad en los pacientes con hipotiroidismo subclínico (*Hueston W-Layal C-Roberts C*).

Los pacientes con hipotiroidismo central tienen niveles reducidos de TSH y T4 libre. El test de estimulación TRH/TSH puede ser de ayuda en estos casos y se debe acompañar de imágenes de hipófisis (*Belchetz P*).

El valor normal de TSH es de 0,45 a 4,5 mU/L. Las guías elaboradas por la Sociedad Americana de Endocrinología proponen un límite superior de hasta 4,12 mU/L. Algunos autores sugieren que un valor algo más bajo podría indicar alteraciones incipientes en la función tiroidea y sugieren adoptar un punto de corte aún más bajo de entre 2,5 y 4,5 mU/L, pero esto es materia de debate, en tanto no hay evidencias suficientes que un tratamiento con levotiroxina obtenga beneficios en este grupo de pacientes (*Roberts C-VAHAB-Layal C-Cooper D*).

Sospecha de tiroiditis

Los anticuerpos antimicrosomales tienen una sensibilidad de 95% para el diagnóstico de tiroiditis. Los anticuerpos antitiroglobulina tienen una sensibilidad algo menor (alrededor de un 60%). La positividad de los anticuerpos en pacientes con hipotiroidismo primario orienta hacia la causa, aunque no cambia la conducta y manejo del paciente (*Braverman W*). Los anticuerpos antiperoxidasa, derivados de los antimicrosomales, tienen una sensibilidad algo mayor.

Hipotiroidismo subclínico

El hipotiroidismo subclínico (hipo SC) se define por concentraciones séricas de TSH por encima del límite superior del rango de referencia con valores normales de hormonas tiroideas (*McDermott M-LeFevre M-Jabbar A*).

La prevalencia general de hipotiroidismo subclínico es de 4 a 10% en áreas ricas en yodo (*LeFevre N*). en la población norteamericana en el estudio NHANES es de 5% entre las mujeres y 3% entre los varones. Parece elevarse con la edad, alcanzando una prevalencia de 13,8% entre 70 a 79 años, y 15,8% en los mayores de 80 años (*Cooper D-LeFevre M-Klubo J-Stot D*).

Los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden tener elevaciones moderadas con valores de TSH entre 4,5 a 10. Este grupo representa la mayor parte, alrededor de 80 a 90% de los casos (*LeFevre M*).

Los objetivos de tratamiento en el hipotiroidismo subclínico a fin de analizar la necesidad de recibir hormona tiroidea.

- Disminuir el riesgo cardiovascular.
- Reducir el riesgo progresión.
- Control de los síntomas.

Es materia de debate la importancia de las elevaciones leves, definidas como aquellas menores a 10 mu/l que, por otra parte, son más del 80% de los casos (*Peters R-LeFevre M-Grossman A*).

Consecuencias del hipotiroidismo subclínico

El sistema cardiovascular es el mayor blanco de acción de las hormonas tiroideas y, obviamente, los cambios hemodinámicos dependen de la severidad de la deficiencia de ellas. Los cambios más frecuentes que ocurren en pacientes hipotiroideos son: aumento de la resistencia vascular sistémica, disfunción diastólica, reducida función sistólica y disminución de la precarga cardíaca. Además, factores proaterogénicos como la dislipemia, la hipertensión arterial y la disfunción endotelial, también se han vinculado con el hipotiroidismo subclínico. Las alteraciones de la contractilidad miocárdica revierten con el tratamiento (*Jabbar A*). La presencia de hipotiroidismo subclínico podría ser un factor de riesgo cardiovascular, aunque depende de la magnitud de la disfunción tiroidea. El riesgo se hace evidente cuando los valores son mayores a 10 mu/l. los pacientes con valores menores a 10 mu/l no parecen tener un mayor riesgo (*Hak A-Walsh J*).

En uno estudio de cohorte, en el Reino Unido se analizó el seguimiento durante 7,6 años de 3.093 pacientes con hipotiroidismo subclínico de 40 a 70 años y de otro grupo de 1.642 pacientes de edad mayor a 70 años. Se demostró reducción de eventos cardiovasculares de 39%, exclusivamente en los pacientes más jóvenes (HR 0,61 IC de 0,39 a 0,95). No hubo diferencias en los mayores de 70 años (*Razvi S*).

Otro elemento que se plantea es el riesgo progresión a hipotiroidismo florido, que se calcula en 2 a 6% por año, aunque la progresión es mayor en aquellos pacientes que tienen valores mayores a 10 mu/l y poco probable con valores menores a 6 mu/l (*LeFevre M*).

Los pacientes con hipotiroidismo tienen valores de colesterol elevados. Esto puede atribuirse, en primer lugar, al aumento de C-LDL y, secundariamente, al incremento de las fracciones C-LDL y C-VLDL. La principal causa de hipercolesterolemia en estos pacientes es la disminución del aclaramiento de C-LDL por su receptor, basado en la disminución de la expresión de los receptores C-LDL en fibroblastos, hígado y otros tejidos. Esto es de mayor magnitud en el hipotiroidismo florido. Los datos epidemiológicos que relacionan hipotiroidismo subclínico y dislipemia son más conflictivos. El mayor impacto de hipo SC sobre los niveles de C-Total y C-LDL se observó en pacientes con valores de TSH mayores a 10 mu/l (*Cooper D*). Estudios con número reducido de pacientes no han podido documentar que el aporte de hormonas tiroideas mejore significativamente el valor de C-LDL, que registra reducciones de -22 a +2 mg/dl, ni del C-Total, que registra reducciones de 0 a 22 mg/dl (*LeFevre M- USPTF*).

Sobre la calidad de vida y el manejo sintomático las evidencias son aún más pobres en hipotiroidismo subclínico. Por un lado, algunos pacientes con hipotiroidismo subclínico desarrollan síntomas. En 30% de los casos se hallan manifestaciones menores como cansancio, sequedad de la piel, fatiga, calambres, sensibilidad al frío y constipación. Por esta razón algunos autores recomiendan la denominación de fallo tiroideo leve más que hipotiroidismo subclínico. Sin embargo, estos síntomas son inespecíficos y se superponen con personas por lo demás sanas. En estudios randomizados no se ha demostrado claramente mejoría en los síntomas de los pacientes en los pacientes con un valor de TSH menor a 10 mu/l (*Crapo L-Surks M-Peeters R*). Tampoco se ha demostrado mejorías en los valores de presión arterial, en la reducción de peso corporal o en la calidad de vida (*LeFevre N-USPTF*).

Tratamiento del hipotiroidismo subclínico

Los pacientes con valores de TSH de 5 a 10 mu/l no se deberían tratar. Estos pacientes deberían ser estudiados cada 6 a 12 meses por la posibilidad de progresión. En este grupo de pacientes no se ha demostrado beneficio con el tratamiento. Aunque podrían tratarse los pacientes jóvenes, menores de 60 años, donde parece obtenerse beneficios. Se debería ser más cauteloso con los ancianos donde los beneficios no son claros (*VAHAB F*).

Los pacientes con TSH >10mu/l se les recomienda tratamiento con levotiroxina, (*VAHAB F- LeFevre N*).

En mujeres embarazadas con elevados niveles de TSH: se deben tratar con levotiroxina, pues tiene riesgo de parto prematuro.

Pacientes con síntomas como bocio, dislipemia, infertilidad, tratamiento con yodo radioactivo previo por enfermedad de Graves o disturbios ovulatorios. En estos casos se indica tratamiento y se evalúa clínicamente la respuesta.

Un punto de controversia es el manejo de los pacientes con TSH 5 a 10 mu/l y anticuerpos positivos, pues estos pacientes tienen mayor riesgo de evolución a hipotiroidismo florido, en

una proporción de 4,3% por año vs 2,6% (VAHAB F). En ellos se podría hacer seguimiento de estos casos con análisis seriados indicando tratamiento cuando evolucionaron a hipotiroidismo florido, o bien, indicar tratamiento con levotiroxina, aunque faltan evidencias como hemos mostrado.

En ancianos se debería ser más cauteloso. En un estudio en pacientes mayores de 70 años con valores de TSH discretamente elevados entre 4,5 y 7 mU/l, se observó que tenían mejor performance al caminar que los pacientes eutiroides (*Simonsick E-Peeters R*), e incluso se ha documentado menor mortalidad en los muy añosos con niveles más elevados de TSH.

Tratamiento del hipotiroidismo clínico

La levotiroxina (T4) en una única dosis diaria es el tratamiento preferido. No se recomiendan otras preparaciones. La dosis de reemplazo suele ser de 1,6 a 1,8 mcg/kg. Los ancianos tienen menores niveles de globulina fijadora de tiroxina y de albúmina, por lo que requieren menores dosis (alrededor de 0,5 a 1 mcg/kg) (*Clyde P-Wartofsky L-Roberts C*).

La dosis inicial en los pacientes jóvenes es de 75 a 100 mcg. No se han demostrado diferencias cuando se inicia el tratamiento con dosis de reemplazo usuales vs inicio con dosis bajas.

La dosis inicial en los mayores de 60 años debe ser individualizada. Cuando hay riesgo potencial de cardiopatía isquémica, como ser en ancianos con hipotiroidismo muy severo con TSH mayor a 50 mU/l, se debería ser cauteloso con la dosis de inicio. En los pacientes con enfermedad coronaria establecida se recomienda iniciar con una dosis baja de 12,5 a 25 mcg. Luego se aumenta la dosis cada 6 a 8 semanas en 25 mcg, hasta obtener el estado eutiroides (*Roberts C-Hueston W-Vaidya P-Mc Nally L*).

La dosis en pacientes con hipotiroidismo subclínico es algo menor. Se recomienda comenzar con una dosis de 25 a 75 mcg, que se ajustará de acuerdo con el nivel de TSH.

La duración del tratamiento es de por vida en la mayoría de los casos.

El seguimiento se hace con determinación de TSH que debe medirse después de 8 a 12 semanas del inicio del tratamiento, y luego cada 6 a 8 semanas, hasta llegar a un valor normal (*Vaidya B*).

La levotiroxina se absorbe en intestino delgado. Debe administrarse 30 a 60 minutos antes de las comidas, porque múltiples alimentos pueden interferir con su absorción, sobre todo aquellos ricos en fibras, salvado y cereales (*Cooper D-Layal C*).

Efectos adversos. Precauciones

Cuando se observa deterioro clínico luego de iniciar reemplazo con levotiroxina, se debe tener en cuenta la posibilidad de una insuficiencia suprarrenal subclínica (*Stephen J*).

Los ancianos tienen un mayor riesgo de desarrollo de osteoporosis y fracturas, si las dosis son excesivas (*Vaidya B*).

Monitoreo

El objetivo es un valor de TSH normal (TSH IRMA 0.5 a 5 mu/l) o mejor aún dentro de la mitad inferior del rango normal, o sea alrededor de 0,5 a 2,5 mu/l. Cuando la TSH se normaliza, se disminuyen las visitas médicas y el dosaje de TSH se puede realizar una vez por año (*Vaidya B-Hueston R*).

Detección

Hay bastante controversia al respecto. La Sociedad Americana de Tiroides ("American Thyroid Association") recomienda detección con TSH en mujeres mayores de 35 años, que se repetiría cada 5 años si el valor inicial fue normal. La Sociedad Americana de Endocrinología ("American Endocrinology Association"), también recomienda detección en mujeres mayores de 35 años. El Colegio Americano de Médicos ("American College of Physicians") recomienda programas de detección en las mujeres mayores de 50 años, que se repetiría cada 5 años si el valor inicial fue normal. La US Preventive TaskForce norteamericana no recomienda realizar ningún screening en pacientes asintomáticos (*LeFevre M*).

Hipertiroidismo

Se define como hipertiroidismo el exceso de secreción de hormonas tiroideas (*Weetman A*). El hipertiroidismo puede ser florido o sintomático, aunque existen formas subclínicas donde se reduce la TSH con normalidad de los valores de T4 y T3, lo que se conoce como hipertiroidismo subclínico (*Weetman A-Reid J-Layal C, Cooper D-Lopez Ruano M*).

La incidencia es de 0,5 a 0,8%. Aunque separados por sexo la prevalencia es mayor en mujeres, donde alcanza un 2%, con una relación 10:1 respecto a los varones (*Brent G-Wiersinga W-De Leo S*).

El pico de incidencia se da entre los 40 a 60 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad (*Brent G*).

Entre las causas más comunes tenemos la enfermedad de Graves, que representa el 60 a 80% de los casos de hipertiroidismo. Es una enfermedad de origen autoinmune desencadenada por la producción de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH, de tipo IgG que se producen mayormente en la propia glándula. La glándula afectada por la enfermedad de Graves se halla infiltrada por linfocitos y macrófagos que llegan a formar, a veces, centros germinativos. Se secretan variadas interleukinas que perpetúan la respuesta inmune; entre ellas tenemos IL 6-12-16 y 17 que incrementan la síntesis de anticuerpos. Factores como el estrés, tabaquismo o infecciones pueden actuar como precipitantes. Los anticuerpos estimulantes producen hipersecreción de hormonas tiroideas, pero también hipertrofia e hiperplasia de los folículos tiroideos (*Brent G-Wiersinga W-De Leo S-Lopez Ruano M*).

El bocio multinodular tóxico es causal de un 5% de los casos en Estados Unidos, aunque su prevalencia sería mayor en áreas carentes de yodo. Otra causa menos común es el adenoma

tóxico, donde un nódulo tiroideo único se torna hiperfuncionante y autónomo, con inhibición del resto de la glándula.

Otras causas menos comunes pueden ser la tiroiditis subaguda, que puede ocasionar hipertiroidismo transitorio. También pueden existir formas centrales muy raras ocasionadas por tumores hipofisarios secretantes de TSH.

Tabla 11.1

Causas de hipertiroidismo

- Enfermedad de Graves 60 a 80%.
- Bocio multinodular tóxico 5%.
- Adenoma tóxico.
- Tiroiditis subaguda.
- Inducido por yodo.
- Amiodarona.
- Causas raras tumores ováricos.

Síntomas

Suelen tener síntomas inespecíficos como fatiga, intolerancia al calor, pérdida de peso y nerviosidad.

El bocio está presente en 90% de las mujeres jóvenes, siendo menos común en el anciano donde se halla en 50 a 75% de los casos. Es un bocio difuso, elástico, no doloroso y, a veces, se puede detectar un soplo sobre su superficie debido a la hipervascularización (Figura 4).

Figura 11.4

Bocio visible en una paciente con enfermedad de Graves



La tríada de Merseburgo (bocio, hipertiroidismo y exoftalmos) tiene 100% de sensibilidad para diagnóstico de enfermedad de Graves (*Weetman A-Layal C*).

La piel suele ser caliente, eritematosa y húmeda. Encontramos, a veces, eritema palmar. También se puede desarrollar dermografismo.

La piel se adelgaza por pérdida de las capas de queratinocitos. En ocasiones puede ver vitíligo, como consecuencia de la coexistencia de enfermedades inmunes.

Se puede producir alteraciones ungueales como ser onicólisis o acropaquía. El mixedema pretibial es poco frecuente: se halla en 1 a 2%, pero es marcador de enfermedad de Graves (*Weetman A*).

La oftalmopatía está presente en 30 a 50%, y puede ser grave en 20 a 30% de los casos. La oftalmopatía puede preceder al hipertiroidismo en 10 a 20% de los pacientes. La enfermedad ocular es de origen autoinmune. Se produce infiltración de los músculos y la grasa retroorbitarios por linfocitos, que producen variadas citoquinas con inflamación y edema intersticial. Se asocia depósito de glucosaminoglicanos (*Weetman A-Bartalena L-Perros P*).

Figura 11.5**Oftalmopatía**

La oftalmopatía suele ser de disposición bilateral, aunque, a veces, puede ser unilateral o asimétrica. En los pacientes con hipertiroidismo es frecuente observar retracción del párpado, que tiene relación con los niveles elevados de activación simpática. Pero cuando se desarrolla una oftalmopatía infiltrativa se produce expansión del tejido orbitario contra el tejido óseo, el que, finalmente, termina produciendo protrusión del globo ocular. Los pacientes pueden referir fotofobia, lagrimeo y ardor sobre los ojos. Se puede detectar inyección conjuntival (Figura 11.6). Estos síntomas son ocasionados por sequedad de la córnea por el cierre incompleto, sobre todo durante la noche. Pueden tener visión borrosa y diplopía en 1/3 de los casos (*Bartalena L-Perros P*).

La oftalmopatía pasa por una fase inicial inflamatoria de pocos meses donde la enfermedad se halla cada vez peor. Alcanza el plateau y luego inicia una mejoría de 1 o 2 años para entrar en una fase secular “quemada” de la enfermedad. La mejoría de la función tiroidea a través del tratamiento logra mejorar la enfermedad ocular, aunque su evolución es más tardía. En algunos pacientes, la oftalmopatía puede empeorar. El riesgo es mayor en fumadores, tratados con radio-iodo o con hipotiroidismo postratamiento.

La oftalmopatía puede empeorar en 15% de los tratados con yodo. El riesgo es mayor para los pacientes fumadores o con hipertiroidismo más severo (*Liu J*). Se puede indicar un tratamiento con corticoides por vía oral en dosis de 0,5 mg/kg 3 días antes del tratamiento con yodo, con una reducción paulatina por 3 o 4 meses con la finalidad de limitar su desarrollo en los pacientes de riesgo (*Liu J*).

Los pacientes presentan taquicardia, aumento de TA diferencial a expensas de aumento de la presión arterial sistólica. Tienen aumento de riesgo de fibrilación auricular, que se desarrolla en 10 a 20% de los pacientes con hipertiroidismo. El riesgo es mayor en los pacientes mayores de 60 años. Aumenta el riesgo de embolia sistémica, que aparece en 10 a 40% de los pacientes fibrilados. A veces aparece una insuficiencia cardíaca con gasto cardíaco elevado (*Weetman A-Smith T-Jabbar A*).

Los pacientes pueden referir irritabilidad, fatiga, insomnio, ansiedad y, a veces, se producen cuadros de psicosis, generalmente en pacientes con factores predisponentes (*Weetman A-Smith T-Lopez Rueda M*).

Es frecuente que los pacientes tengan pérdida de peso y pueden presentar diarreas o, más raramente, vómitos.

A veces los pacientes padecen disnea de esfuerzo, que puede ser secundaria a aumento del consumo de oxígeno en los tejidos con caída de la PO₂. Se asocia a veces debilidad de los músculos respiratorios, compresión traqueal en casos de bocio voluminoso y, más raramente, desarrollo de hipertensión pulmonar (*Weetman A-Brent G*).

Pueden desarrollar anemia normocítica normocrómica con niveles elevados de ferritina. A veces se complican con trombocitopenia inmune o anemia megaloblástica (*Weetman A-Brent G-Lopez Rueda M*).

El hipertiroidismo estimula la resorción ósea, sobre todo de hueso trabecular, y puede ocasionar osteoporosis secundaria.

Pueden coexistir otras enfermedades inmunes, como ser enfermedad celíaca o vitíligo (*Weetman A-Lopez Rueda M*).

Diagnóstico

Se debe solicitar TSH, T3 y T4 libre. Los valores de TSH se hallan reducidos por debajo de 0,4 mu/l, y generalmente menores a 0,1 mu/l. Los niveles de T4 elevados y los T3 aún más elevados. Existen casos donde solo aumenta la T. Son las denominadas T3 tirotoxicosis.

Anticuerpos antiTPO (antiperoxidasa) están presentes en 75% de los casos. Anticuerpos antirreceptor TSH (TRAB) se hallan presentes en 99% de los casos y sirven para diagnóstico etiológico de enfermedad de Graves (*Weetman A-Brent G-Smith T-Alexander EK*).

La ecografía de la glándula puede ser de utilidad. Nos muestra aumento difuso del tamaño con incremento de la vascularización, evidenciable por el doppler color. El centellograma de tiroides permite hacer también diagnóstico etiológico. En los casos de enfermedad de Graves se observa una glándula aumentada de tamaño con captación incrementada. En los pacientes con adenoma tóxico se encuentra un nódulo hipercaptante (caliente) con el resto de la glándula inhibida. En el bocio multinodular son varios los nódulos calientes con inhibición del resto de la glándula (*Smith T-Weetman A*).

Figura 11.7

Centellograma de un paciente con Enfermedad de Graves

**Tratamiento**

El tratamiento inicial pueden ser drogas antitiroideas, yodo radioactivo o cirugía. Muy pocos estudios han comparado las diferentes alternativas. Las tres instancias parecen igualmente eficaces en el control de la enfermedad. A las 6 semanas se obtiene mejoría en más del 90% de los pacientes con cualquiera de las tres alternativas. Las recaídas se pueden desarrollar en más de un tercio de los tratados con drogas, 20% de los tratados con yodo y 6% de los tratados con cirugía. En general la decisión de la elección terapéutica es individual, dependiendo de las comorbilidades, severidad del hipertiroidismo, o las preferencias locales. En Estados Unidos suelen emplear yodo en primera línea en muchos casos. En Europa y en nuestro medio se suele comenzar con drogas antitiroideas (*Törring O-Burch HB*)

Tionamidas: propiltiouracilo y metimazol

Las tionamidas inhiben la peroxidasa tiroidea y, como consecuencia, reducen la iodinación de los residuos de tiroglobulina, paso fundamental en la síntesis de hormonas tiroideas. Hay evidencia de que, además, inducen apoptosis de linfocitos dentro de la glándula e inhiben producción de diferentes citoquinas. Solo el propiltiouracilo tiene la capacidad de inhibir la formación de T3 a partir de la levotiroxina.

Las drogas se absorben rápidamente por el tracto digestivo y alcanzan niveles en sangre en 1 o 2 horas. Los niveles séricos tienen poco que ver con su efecto, pues el metimazol ejerce efecto sobre la glándula por más de un día (*Cooper D-Wiersinga W-Brernt G*).

Las tionamidas pueden ser el tratamiento primario en casos donde se puede predecir la remisión luego de terminado el tratamiento. No se deberían indicar por esa razón en los pacientes con bocio nodular o adenoma tóxico.

En una primera fase del tratamiento se emplean dosis más altas, hasta lograr la remisión. Los pacientes suelen tardar entre 4 a 12 semanas en obtener el eutiroidismo. Luego de ello, pasan a una dosis de mantenimiento, que se sostiene durante, al menos, 12 meses. Otros

autores han planteado continuar con la dosis de mantenimiento por 18 meses, con lo cual en algunos casos se han logrado beneficios adicionales, aunque esto no se ha sostenido en todos los casos (*Cooper D*).

Las dosis son un temade enorme debate. Se recomienda que se adapten al estado clínico del paciente. Cuando tiene niveles de t4 Libre 1 a 1,5 veces se podría utilizar dosis bajas de 5 a 10 mg. Si los niveles se hallan entre 1,5 y 2 dosis de 20 mg/día. si los niveles se hallan entre 2 a 3 30 a 40 mg/día (*Wiersinga W*).

Se pueden emplear las tioureas antes de la administración de yodo para evitar las exacerbaciones que podría producir la administración de yodo radioactivo al liberar a la circulación grandes cantidades de hormonas tiroideas preformadas, almacenadas en los folículos, que podría desencadenar una tormenta tiroidea en formas severas de enfermedad de Graves. En este caso se cuestiona que reducirían la eficacia del tratamiento con yodo (*Cooper D-Brent G*).

Luego de suspendido el tratamiento, se logra mantener la remisión en 30 a 50% de los casos. Los pacientes que tienen mayor riesgo de recaídas –una vez finalizado el tratamiento– son aquellos que tienen uno o más de los siguientes factores (*Cooper D-Wiersinga W*):

- Sexo masculino.
- Edad menor a 40 años.
- Bocios grandes.
- Hipertiroidismo severo.
- Tratamientos discontinuos.
- Tiempos de tratamiento menores a 18 meses.

Se define como remisión ausencia de síntomas 1 año después del cese de tratamiento.

Entre los efectos adversos de las tionamidas se destacan las reacciones cutáneas como urticaria y rash cutáneo que se pueden desarrollar en un 5% de los casos. Si son leves, se puede ensayar uso de antihistamínicos y tratar de sostener el tratamiento. Artralgias pueden ser el aviso de desarrollo de un cuadro más grave de poliartritis secundaria.

La agranulocitosis se puede observar en 0,1, a 0,3% de los pacientes tratados, sobre todo, durante los primeros 90 días de tratamiento. Su curso es impredecible y de comienzo agudo, por lo tanto, no son de mucha utilidad los recuentos de glóbulos blancos tomados periódicamente para prevenir su desarrollo, aunque sí hay que plantearle al paciente parámetros de alarma. Se debe alertar a los pacientes que, ante la aparición de fiebre, anginas o úlceras orales concurren de manera inmediata al médico. Inmediatamente se debe realizar un conteo celular, y si es menor a 1.000 neutrófilos por mm³, se debe suspender la droga de inmediato. La administración de factor estimulante de colonias permite acortar la neutropenia y es mandatorio (*Cooper D-Brent G*).

Se puede desencadenar hepatotoxicidad en 0,1% de los pacientes. Otro efecto grave es la vasculitis secundaria (*Cooper D*).

El monitoreo se hace cada 4 a 6 semanas. Los pacientes logran mejoría de los síntomas en 3 o 4 semanas. Lograda la remisión se pasa a dosis de mantenimiento (5 a 10 mg). La TSH suele estar suprimida por meses, por ende, el control inicial se debe hacer cada 4 semanas con T4 libre (Cooper D).

Radioyodo

El radioyodo es muy eficaz en el tratamiento de hipertiroidismo. Tiene un período de latencia de 6 a 18 semanas hasta lograr el estado eutiroideo. A veces los pacientes pueden tener un empeoramiento transitorio, con aumento de los niveles de hormonas tiroideas en 10% de los casos. En ocasiones se puede producir exacerbación de los síntomas y, mucho más raramente, complicarse con tormenta tiroidea. Se producen recaídas en 5 a 20%.

Entre los efectos adversos desencadenados por el yodo tenemos: tiroiditis en 1% de los casos, que puede producir dolor y exacerbación leve de los síntomas. Suele durar pocas semanas y responde a AINEs y tratamiento sintomático. En los pacientes con bocio nodular pueden desarrollar una enfermedad de Graves en 5%, con recurrencia de los síntomas. Había dudas sobre un posible aumento de riesgo de cáncer, pero esto en estudios de seguimiento no se ha demostrado. Puede producir un agravamiento inicial del hipertiroidismo, aunque el riesgo de tormenta es muy bajo (0,35%).

Se prefiere como tratamiento el yodo ante fracaso del tratamiento con metimazol, en pacientes con hipertiroidismo grave, en mayores de 65 años o en casos de tener antecedentes de miocardiopatía isquémica o FA (Ross D).

Se contraindica en embarazo y lactancia.

Hipertiroidismo subclínico

Se define como concentraciones bajas de TSH con hormonas periféricas normales, con nulos o escasos síntomas de hipertiroidismo (Shrier D-Toft A-Biondi B-Ursem S-Coppola A).

La prevalencia es muy variable, pero oscila alrededor de 0,7 a 1,8%. En el Reino Unido alcanza una prevalencia de hasta el 6%. Aumenta en las personas mayores de 55 años donde alcanza el 2,5% de la población. En el estudio Framingham llegó al 3,9% en mayores de 60 años, pero la mitad tomaba T4 (Weetman A-Ursem S-Jabbar A).

Las causas más comunes pueden ser de origen exógeno, como ser hipertiroidismo iatrogénico. El hipertiroidismo subclínico endógeno puede ser por enfermedad de Graves o bocio multinodular. En los pacientes mayores de 55 años el hipertiroidismo puede ser más frecuentemente subclínico. Se asocia, sobre todo, a bocio multinodular (57% de los casos) y menos a la enfermedad de Graves (sólo 6 %) (Shrier D-Toft A-Biondi B).

El hipertiroidismo subclínico incrementa riesgo de desarrollo de fibrilación auricular. El riesgo es mucho mayor, estimado en 3 a 5 veces cuando los valores de TSH son menores a 0,1 mu/l (*Coppola A*).

Otros efectos cardiovasculares atribuidos al hipertiroidismo subclínico pueden ser aumento de la frecuencia cardíaca, extrasístoles, desarrollo de HVI, mayor velocidad de flujo sanguíneo, disfunción diastólica, agravamiento de la angina de pecho, reducción de la tolerancia al ejercicio y aumento de la presión arterial, sobre todo, sistólica.

Otra complicación del hipertiroidismo subclínico es el desarrollo de osteoporosis debido a pérdida de masa ósea. Pero hay menos evidencias sobre fracturas. La pérdida de masa ósea se agrava en la menopausia.

En los pacientes con valores reducidos menores de 0,1 mu/l se podría indicar un curso de tratamiento de drogas antitiroideas. Las dosis de metimazol probablemente son menores a las necesarias para tratar el hipertiroidismo sintomático. Se recomienda una dosis de metimazol de 5 a 10 gr/día.

Beta bloqueantes

Los betabloqueantes se utilizan como coadyuvantes en el tratamiento del hipertiroidismo, sobre todo para disminuir los síntomas particularmente los cardiovasculares. Producen mejoría del temblor, nerviosidad y palpitaciones, lo que genera alivio sintomático mientras las drogas antitiroideas disminuyen la síntomas de las hormonas. Se puede utilizar cualquier betabloqueante, ya que no hay diferencias de eficacia entre ellos. Tradicionalmente se mencionó que el propranolol disminuiría la conversión periférica de t_3 a t_4 , aspecto puramente teórico que no impacta en la efectividad clínica. El objetivo terapéutico es mantener una frecuencia cardíaca entre 70 y 90 latidos por minuto.

Bibliografía

- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389.
- Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid*. 2017;27(3):315-389.
- Bartalena L. Graves' Ophthalmopathy *N Engl J Med* 2009; 360:994-1001.
- Bartalena L. The Dilemma of How to Manage Graves' Hyperthyroidism in Patients with Associated Orbitopathy (*J Clin Endocrinol Metab* 96: 592–599, 2011).
- BelchetzP. Unsuspected Central Hypothyroidism *BMJ* 2000;321:1275
- Biondi B. *JAMA*. 2019;322(2):153-160
- Braverman Thyroiditis *N Engl J Med* 2003; 348:2646.

- Brent G and Ronald J. Koenig Thyroid and Antithyroid Drugs EN Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 13 ed. Chapter 43, page 787
- Brent G Graves' Disease N Engl J Med 2008; 358: 2594.
- Burch HB, Burman KD, Cooper DS A 2011 survey of clinical practice patterns in the management of Graves' disease. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(12):4549.
- Clyde P. Combined Levothyroxin plus Liothyronin compared with levothyroxin alone in Primary Hypothyroidism. JAMA 2003;290:2952
- Cooper D. Antithyroid drugs N Engl. J Med 2005; 352: 905.
- Cooper D. Subclinical Hypothyroidism N Engl. J. Med. 2001; 345:4/260-65.
- Cooper D. Subclinical thyroid disease Lancet 2012;379: 1142.
- Cooper D. SubclinicalHypothyroidism N Engl. J. Med. 2001; 345:4/260-65.
- Coppola a. Thyroid hormones and cardiovascular disease. Circulation. 2019; 139:2892–2909. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859
- Crapo L. Subclinical hypothyroidism and cardiovascular disease JAMA 2005; 165: 2451.
- D.J. Stott, N. Rodondi, P.M. Kearney, I. Ford, R.G.J. Westendorp, S.P. Mooijaart, Dayan C Chronic Thyroiditis N Engl J Med 1996; 335:99.
- De Leo S, Sun Y Lee, Lewis E Braverman. Hyperthyroidism Lancet 2016; 388: 906-18. DOI: 10.1056/NEJMoa1812537
- DOI: 10.1056/NEJMoa1812537
- Fanni Päckilä Mild thyroid dysfunction in pregnancy and children's educational performance BMJ 2018;360:k636 doi: 10.1136/bmj.k636 (Published 20 February 2018).
- Feller M, MSc; MariekeSnel, MD, PhD; ElisavetMoutzouri, MD, PhD; Douglas C. Bauer, MD; Maria de Montmollin, MD; DrahomirAujesky,MD, MSc; Ian Ford, PhD; JacobijnGussekloo,MD, PhD; Patricia M. Kearney, MD, PhD, MPH; SimonMooijaart, MD, PhD; Terry Quinn, MD; David Stott, MD; RudiWestendorp,MD, PhD; Nicolas Rodondi, MD, MAS; Olaf M. Dekkers, MD,MA, MSc, PhD Association ofThyroid Hormone TherapyWithQualityofLife and Thyroid-RelatedSymptoms
- Fernandes TL et al., Pituitary, adrenal and thyroid dysfunction, Anaesthesia and intensive care medicine, <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2023.07.002>
- Grossman A, MD, MHA,a,b Avraham Weiss, MD Subclinical Thyroid Disease and Mortality in the Elderly: A Retrospective Cohort Study The American Journal of Medicine (2016) 129, 423-430.
- Gussekloo MD. Thyroid status JAMA 2004; 292
- Hak E. Subclinical Hypothyroidism Ann. Int.Med.2000;132: 270-8.
- Henry B. Burch H, Kenneth D. Burman, David S. CooperJ A 2013 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Primary Hypothyroidism Clin Endocrinol Metab, June 2014, 99(6):2077–2085.
- Henry B. Burch, Kenneth D. Burman, David S. CooperJ A 2013 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Primary Hypothyroidism Clin Endocrinol Metab, June 2014, 99(6):2077–2085.

- [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)02016-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02016-0)
- Hueston W. Treatment of Hypothyroidism AFP 2001;64:1717.
- in Patients With Subclinical Hypothyroidism A Systematic Review and Meta-analysis JAMA. 2018;320(13):1349-1359.
- J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(8):2986.
- Jabbar A. Thyroid hormones and cardiovascular disease. NATURE 2017; 13:39.
- Klubo J, Gwiezdzinska, MD Leonard Wartofsky, MD, MACP Thyrotropin Blood Levels, Subclinical Hypothyroidism, and the Elderly Patient ARCH INTERN MED/VOL 169 (NO. 21), NOV 23, 2009:
- Layal Chaker, David S Coope Hyperthyroidism Published Online January 23, 2024
- Layal Chaker. Hypothyroidism Lancet March 20, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30703-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30703-1).
- LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for thyroid dysfunction: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. Ann Intern Med. 2015;162:641-50. doi:10.7326
- Lefevre N. Subclinical hypothyroidism: Let the evidence be your guide VOL 72, NO 4 | MAY 2023 | THE JOURNAL OF FAMILY PRACTICE
- Lily L. Somwaru, Chevon M. Rariy, Alice M. Arnold, and Anne R. Cappola The Natural History of Subclinical Hypothyroidism in the Elderly: The Cardiovascular Health Study (J Clin Endocrinol Metab 97: 1962–1969, 2012).
- Liu Jia, Jing Fu, Yuan Xu, and Guang Wang Review Article Antithyroid Drug Therapy for Graves' Disease and Implications for Recurrence International Journal of Endocrinology
- Lopez Ruano M. Tirotoxicosis e hipertiroidismo. Medicine. 2024;14(14):777-90
- Martin Feller,MD, MSc; Marieke Snel, MD, PhD; Elisavet Moutzouri, MD, PhD; Douglas C. Bauer, MD; Maria de Montmollin, MD; DrahomirAujesky,MD, MSc; Ian Ford, PhD; JacobijnGussekkloo,MD, PhD; Patricia M. Kearney, MD, PhD, MPH; Simon Mooijaart, MD, PhD; Terry Quinn, MD; David Stott, MD; RudiWestendorp,MD, PhD; Nicolas Rodondi, MD, MAS; Olaf M. Dekkers, MD,MA, MSc, PhD Association of Thyroid Hormone Therapy With Quality of Life and Thyroid-Related Symptoms
- McDermott M. Subclinical Hypothyroidism The Journal of Endocrinology 2001;86:4585.
- McNally Treatment-refractory hypothyroidism BMJ 2019;364:l579 doi: 10.1136/bmj.l579 (Published 25 February 2019)
- N. Sattar, C.E. Aubert, D. Aujesky, Thyroid Hormone Therapy for Older Adults with Subclinical Hypothyroidism N Engl J Med 2017;376:2534-44.
- of RecommendationsAccepted Manuscript published as ETJ-24-0036.R1. Acceptedforpublication: 14-May-2024.
- Päkkilä F. Mild thyroid dysfunction in pregnancy and children's educational performance BMJ 2018;360:k636 doi: 10.1136/bmj.k636 (Published 20 February 2018).
- Peeters R, M.D., Ph.D. Subclinical Hypothyroidism N Engl J Med 2017;376:2556-65.
- Perros P. Thyroid eyes disease BMJ 2009; 338: 645.

- Razvi S, Shakoor A, Vanderpump M, Weaver JU, Pearce SH. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):2998-3007.
- Reid J Hyperthyroidism diagnosis and treatment *Am Fam Phys* 2005; 72: 623.
- Rima K. Dhillon-Smith, M.B., Ch.B., Ph.D., Lee J. Middleton, M.Sc., Kirandeep K. Sunner, M.Sc., Versha Cheed, M.Sc., Krys Baker, Samantha Farrell-Carver, Ruth Bender-Atik, B.A., Rina Agrawal, M.B., B.S Levothyroxine in Women with Thyroid Peroxidase Antibodies before Conception This article was published on March 23, 2019, at NEJM.org.
- Roberts C Hypothyroidism *Lancet* 2004; 363:793
- Rodondi N, den Elzen WP, Bauer DC, et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. *JAMA* 2010; 304: 1365-74.
- Roos A. The starting dose of Levothyroxina in primary hypothyroidism *Arch Int Med* 2005;165:1714.
- Ross.D. Radioiodine Therapy for Hyperthyroidism *N Engl J Med* 2011;364:542-50.
- Schrier D Subclinical Hyperthyroidism *Am Fam POhys* 2002; 65: 431.
- Simonsick E, PhD; Anne B. Newman, MD, MPH; Luigi Ferrucci, MD, PhD; Suzanne Satterfield, MD, DrPH; Subclinical Hypothyroidism and Functional Mobility in Older Adults *Arch Intern Med.* 2009;169(21):2011-2017
- Slatosky J differential diagnosis of Thyroiditis *AFP* 2000;61:1047.
- Smith Terry, M.D., and Laszlo Hegedüs, M.D., D.M.Sc. Graves' Disease *N Engl J Med* 2016;375:1552-65.
- Spyridoula Maraka,^{1,2} Raphael Mwangi,³ Rozalina G McCoy Thyroid hormone treatment among pregnant women with subclinical hypothyroidism: US national assesment Cite this as: *BMJ* 2017;356:i6865 <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i6865>.
- Stanley S, Martin A, Thyroid, parathyroid hormones and calcium homeostasis, Anaesthesia and intensive care medicine, 2023; <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2023.07.013>
- Surks M Subclinical Thyroid Disease *JAMA* 2004;291:228.
- Toft A Subclinical Hyperthyroidism *N Engl J Med* 2001; 345: 512.
- Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Sääf M, Hamberger B Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine--a prospective, randomized study. Thyroid Study Group.
- Ursem S. A Systematic Review of Subclinical Hyperthyroidism Guidelines: a Remarkable Range VAHAB FATOURECHI, MD Subclinical Hypothyroidism: An Update for Primary Care Physicians CONCISE REVIEW FOR CLINICIANS *Mayo Clin Proc.* 2009;84(1):65-71
- Vaidya B. Management of hypothyroidism in adults *BMJ* 2008; 337: 284.
- Volume 2017, Article ID 3813540, <https://doi.org/10.1155/2017/3813540>
- Walsh J, MBBS, PhD; Alexandra P. Bremner, PhD; Max K. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease *Arch Int Med* 2005;165:2467.
- Walsh J, MBBS, PhD; Alexandra P. Bremner, PhD; Max K. Subclinical Thyroid Dysfunction as a Risk Factor for Cardiovascular Disease *Arch Int Med* 2005;165:2467.

Wartofsky L. Levothyroxine therapy Arch Int. Med 2005;165:1683.: 2591.
Weetman A. Graves' Disease N Engl J Med 2000; 343: 1237.

CAPÍTULO 12

Sistema hormonal femenino

Eliseo Hernán Ferrari y Carolina Pérez Duhalde

El ciclo menstrual femenino tiene una duración media de unos 28 días y se puede dividir en dos etapas, la fase folicular o proliferativa y la secretora. La fase folicular se inicia el día 1 del ciclo, que coincide con el comienzo de la menstruación, y dura hasta el día 14, en el cual habitualmente se produce la ovulación. Posteriormente le sigue la etapa secretora, de crecimiento endometrial, que se extiende desde el día 14 al 28, luego del cual se reinicia el ciclo nuevamente (*Levin E, Wendy S. Vitek-Caitlin Allen*).

Está controlado por la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. En el hipotálamo se produce la secreción de la hormona liberadora de gonadotropina (Gn-RH). La secreción de Gn-RH es de tipo pulsátil (Figura 12.1) y actúa sobre la porción anterior de la hipófisis estimulando la liberación de las hormonas folículo-estimulante (FSH) y luteinizante (LH). La naturaleza pulsátil es esencial para el mantenimiento de la función hipofiso-gonadal; a tal punto, que la secreción continua de Gn-RH genera la inhibición del eje (*Levin E, Wendy S. Vitek-Caitlin Allen*).

Las gonadotropinas hipofisarias (FSH y LH) favorecen la maduración de los folículos ováricos y estimulan la producción de estrógenos y progesterona por los mismos. La hormona FSH –en la primera parte del ciclo– permite el crecimiento de una cohorte de folículos ováricos y la selección de un folículo dominante. Luego la FSH tiene un segundo pico de secreción antes de la ovulación, que tiene por función estimular a las células de la granulosa para que produzcan aromatasa. Esta enzima permite sintetizar estrógenos a partir de los andrógenos producidos en la teca.

La hormona LH presenta un pico de secreción inmediatamente antes de la ovulación. La secreción de LH se desencadena por el incremento de los niveles de estrógenos, estimulados por la FSH, que pueden llegar a valores de estradiol de 150 a 200 pg/ml durante 24 a 36 horas. Este pico de secreción de LH facilita la ruptura del folículo dominante, ocasionando de esta manera la ovulación (*Ellis R-Levin E, Wendy S. Vitek-Caitlin Allen*).

Una vez producida la ruptura, el resto de la estructura folicular se transforma en el cuerpo lúteo, cuya función es la síntesis de progesterona en la segunda mitad del ciclo menstrual femenino. Si no se produce el embarazo, los niveles de progesterona terminan decayendo y

esto gatilla una nueva elevación de la GnRH, con el consecuente inicio del nuevo ciclo menstrual. (Figura 12.1).

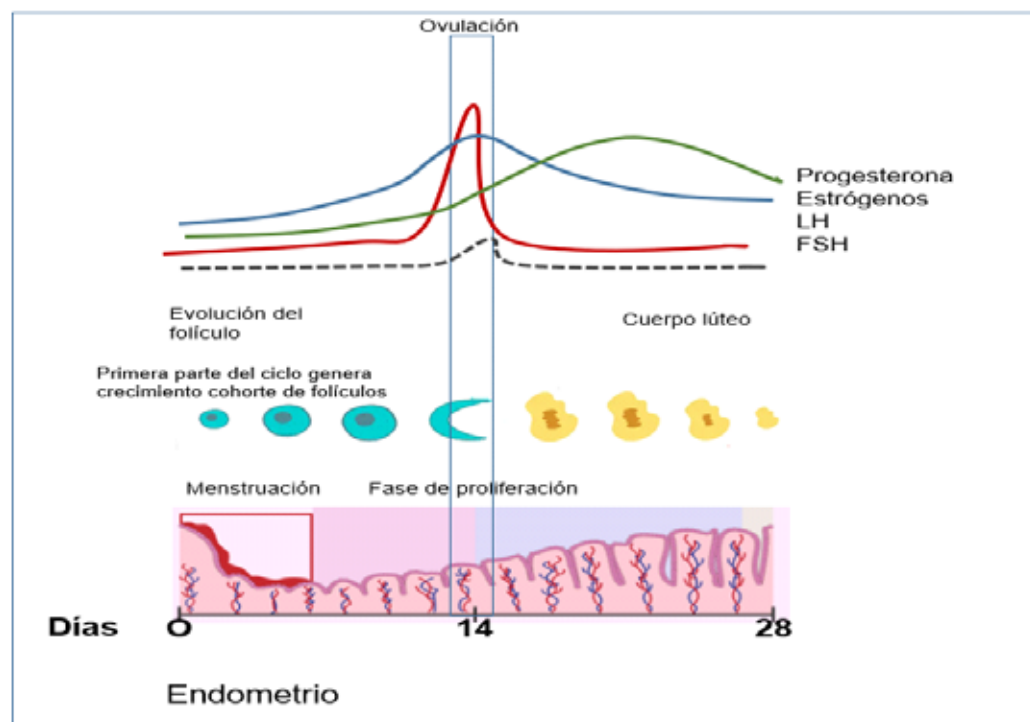
Síntesis de los estrógenos

En la mujer el sitio principal de síntesis de los estrógenos es el ovario, a partir de las células de la teca y granulosa, estimuladas por las gonadotrofinas.

El estrógeno más importante es el β estradiol. El β estradiol es el sustrato a partir del cual se forman otras formas menos activas, como son la estrona y el estriol. Tejidos como el hígado, la piel, el tejido graso o los músculo, secretan fundamentalmente más estrona que estradiol.

Figura 12.1

Ciclo menstrual femenino



Estas enzimas suelen ser blancos de intervenciones terapéuticas de mucha utilidad. Por ejemplo, la inhibición de aromatasa a través del anastrozol o el letrozol, en el tratamiento del cáncer de mama.

Acciones de los estrógenos y progestágenos

Tanto los estrógenos como los progestágenos modulan la actividad de múltiples órganos en todo el cuerpo, determinando ciclos y la homeostasis corporal. Cumplen un rol fundamental en el desarrollo, crecimiento y mantenimiento del trofismo de los órganos genitales y reproductivos femeninos, determinan el ciclo menstrual, pero también son un estímulo importante y necesario a nivel psíquico, del sistema nervioso central y cardiovascular, como también en el metabolismo óseo, lipídico o glucémico.

Estrógenos

A nivel del útero, en la primera fase del ciclo menstrual, los estrógenos estimulan la proliferación y diferenciación del endometrio, el aumento de los receptores de progestágenos y las contracciones rítmicas del miometrio. Sobre las trompas aumentan la actividad ciliar y la motilidad, facilitando el tránsito del óvulo. La actividad a nivel del cuello del útero genera una mayor producción de moco más receptivo, con más cantidad de agua, lo que facilita el pasaje de los espermatozoides.

En la vulva producen aumento de la pigmentación y turgencia. En las mamas facilitan el crecimiento y pigmentación de aréola y pezón; el desarrollo de los canalículos y el aumento del edema intersticial, lo que puede ocasionar dolor mamario.

Los estrógenos tienen un rol muy importante en el metabolismo óseo ya que reducen la resorción ósea, contribuyen al balance positivo del calcio y al crecimiento óseo, con el cierre epifisiario. Su principal actividad radica en estimular la síntesis de osteoprotegerina, quien evita la diferenciación de osteoclastos y su maduración. También modulan la síntesis de enzimas y citoquinas que intervienen en el metabolismo óseo, y estimulan la apoptosis de los osteoclastos.

Sobre el perfil lipídico producen disminución de los niveles de C-Total y de LDL, y aumentan los valores de los triglicéridos y del C-HDL. Se cree que este efecto es por acción directa de los estrógenos sobre el hígado.

A nivel biliar, producen alteración de la composición de la bilis al aumentar la excreción del colesterol y al disminuir la excreción de sales biliares, esto genera mayor saturación con riesgo de aparición de litiasis.

A nivel cardiovascular los estrógenos reducen la presión por disminución de la renina, endotelina, expresión de receptores de angiotensina y aumento de óxido nítrico y de las prostaglandinas. Además, tienen acciones procoagulantes, al inhibir la síntesis de la antitrombina III y a las proteínas C y S, y al estimular algunos factores de la coagulación. Como contrapartida aumentan la fibrinólisis al modular la síntesis del inhibidor del activador del plasminógeno.

Tienden también a disminuir las concentraciones de insulina y glucosa y, en general, a aumentan las cifras plasmáticas de proteínas como la globulina de unión al cortisol, tiroxina y esteroides sexuales (*Ellis R -Levin E, Wendy S. Vitek-Caitlin Allen*).

Progesterona

La mayor producción de progesterona se da durante la fase lútea, mediante la vía $\Delta 4$, a partir de la pregnenolona, se forma progesterona y 17α -hidroxiprogesterona.

La progesterona actúa sobre el útero facilitando la transformación secretora del endometrio, con un aumento de las glándulas y del tamaño de los vasos sanguíneos, lo que determina una "reacción decidual" preparando al endometrio para la implantación. A nivel muscular relaja el músculo liso, lo que reduce la actividad ciliar en las trompas y la contracción del miometrio. En el cuello torna al moco en no receptivo, una secreción escasa y viscosa.

En las mamas estimula el desarrollo del parénquima glandular y sus acinos, lo que determina la secreción del calostro.

A nivel del sistema nervioso central genera un cambio a nivel de la temperatura corporal, y acciones depresoras e hipnóticas que generan somnolencia.

Con respecto al metabolismo lipídico aumenta el C-LDL y reduce el C-HDL; y puede generar aumento de la insulina.

Principales indicaciones de la terapia hormonal

La terapia hormonal, con estrógenos y/o progestágenos, puede tener varias indicaciones posibles (*Allen C*):

- Anticoncepción hormonal.
- Control de los síntomas como acné o irregularidades menstruales (endometriosis, dismenorrea, etc.)
- Hiperandrogenismo.
- Quistes ováricos funcionales
- Desarrollo de los caracteres sexuales femeninos.
- Tratamiento y control de los síntomas de la menopausia.

Anticoncepción

El principal objetivo de la utilización de las hormonas como método anticonceptivo es evitar el embarazo no deseado y sus posibles complicaciones. Cabe destacar que nos referimos a una situación particular de prevención, en la cual se decide administrar un medicamento a una

paciente sana, por lo cual la posibilidad de que se presente un evento adverso debe minimizarse (*Caitlin Allen*).

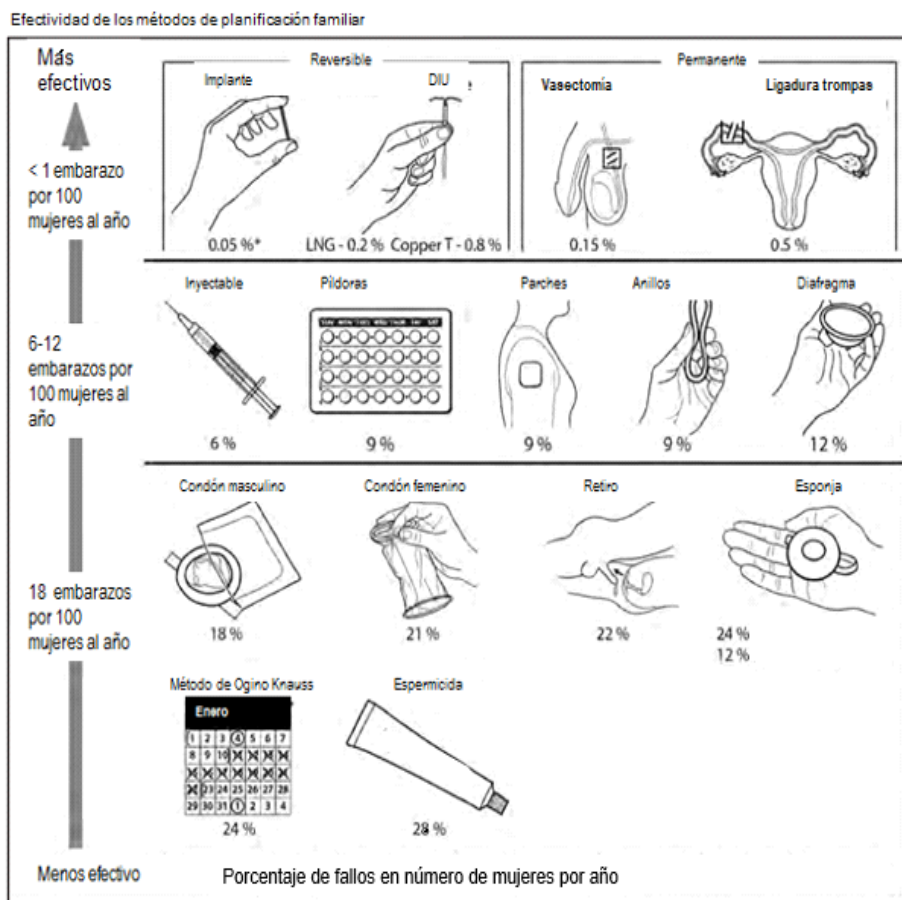
Existen múltiples métodos anticonceptivos, entre los que encontramos los métodos naturales, que se basan en el cálculo de los días fértiles según el ciclo sexual femenino (Ogino-Knaus, Billings, sintotérmico) o bien en la práctica del coito interrumpido. Los métodos mecánicos o de barrera (preservativo masculino y femenino, diafragma), los métodos químicos (cremas, jaleas, esponjas espermicidas), los dispositivos intrauterinos (DIU) o el dispositivo intrauterino que libera hormona (SIU), los métodos quirúrgicos (ligadura tubaria y vasectomía) y por último los métodos hormonales que desarrollaremos a continuación. Los métodos difieren entre sí en términos de eficacia y de seguridad (Figura 12.2).

Podemos clasificar a los anticonceptivos de la siguiente manera:

- **Anticonceptivos combinados estrógenos más progesterona.**
 - Orales (monofásicos, bifásicos, trifásicos, dinámicos).
 - Inyectables.
 - Transdérmicos.
 - Anillo vaginal
- **Anticonceptivos de progestágenos solos.**
 - Oral.
 - Inyectable.
 - Implantes.
- **Anticoncepción de emergencia.**
- **SIU de levonorgestrel.**

Anticonceptivos combinados

Los anticonceptivos combinados tienen como mecanismo de acción un efecto anovulatorio. Los más comunes son los monofásicos, que contienen cantidades fijas de estrógenos y progestágenos, administrados por 21 días (*Ellis R*). Luego de ello se hace un descanso o se administran preparados inertes por 7 días hasta completar el ciclo de 28 días.

Figura 12.2*Índice de Pearls número de falla por cada 100 mujeres por año*

Las concentraciones estables de estrógenos y progestágenos inhiben el eje hipofisogonadal, por lo tanto, la foliculogénesis y el pico de LH necesario para la ovulación. Adicionalmente alteran el moco cervical, la receptividad endometrial y la motilidad tubaria (Levin E, Wendy S. Vitek-Caitlin Allen-Nash Z).

Con el empleo de anticonceptivos orales (ACO) se desarrollan embarazos no deseados sólo en un 0,3 a 4% de las mujeres por año (Índice de Pearls: número de falla por cada 100 mujeres por año de uso). Cabe destacar que la efectividad, la eficacia en la práctica clínica este valor podría ser mayor debido a las interacciones farmacológicas, errores en las tomas y olvidos (Figura 12.3).

(Consejerías en salud sexual y salud reproductiva. Propuesta de diseño, organización e implementación)

Los ACO combinados contienen un componente estrogénico, el etinil estradiol, en dosis bajas entre 20 a 50 mcg. La mayoría de los ACO suelen tener concentraciones de estrógenos menores a 35 microgramos. No parece haber diferencias en términos de eficacia clínica entre los preparados de 20 o 30 microgramos (Gallo MF). Las concentraciones de 20 microgramos se asocian a mayor riesgo de amenorrea y spotting e irregularidades menstruales, como

sangrado infrecuente, irregular o prolongado; lo que ha generado mayor tasa de interrupción del uso. Cabe destacar que en muchas oportunidades estas alteraciones del sangrado se acomodan y resuelven en los primeros tres meses de uso. Como ventaja, las dosis bajas de 20 microgramos, tuvieron menor incidencia de dolor mamario (*Levin E, Wendy S. Vitek-Caitlin Allen-Nash Z*).

En general, en una mujer sin comorbilidades, un ACO que contenga 30 microgramos de etinil estradiol sería de elección, principalmente si es joven a fin de proteger la masa ósea.

Los ACO pueden utilizarse desde la menarca hasta los 50 años de no mediar otras condiciones co-mórbidas que los contraindiquen.

Los estrógenos se combinan habitualmente con los progestágenos, de los cuales podemos distinguir varias clases:

1° GENERACIÓN

- Medroxiprogesterona.

2° GENERACIÓN

- Levonorgestrel.
- Noretisterona.
- Ciproterona.

3° GENERACIÓN

- Desogestrel.
- Gestodeno.

4° GENERACIÓN

- Drospirenona.
- Dienogest.

A medida que aumenta la generación las moléculas pierden actividad androgénica y pasan a tener mayor actividad antiandrogénica. Si bien este argumento ha sido muy utilizado para fomentar el uso de las moléculas más recientes, este hecho tiene mínima traducción clínica y no debería ser un criterio mayor de selección, salvo que la paciente tuviera un estado de hiperandrogenismo de base.

Los gestágenos de primera y segunda generación tienen más posibilidad de generar sangrado y amenorrea.

Con respecto al efecto protrombótico de los ACO, se creería que está determinado por la actividad estrogénica y serían los progestágenos quienes la contrarrestarían. A medida que aumentamos la generación de los progestágenos la protección frente a las trombosis se reduciría. El riesgo basal de una mujer sana de un evento tromboembólico venoso (ETEV) es de aproximadamente un 2-3 en 10.000 pacientes al año, este riesgo se duplica con el uso de progestágenos de 3° generación y se triplica con los de 4° generación. Estudios comparativos muestran que el levonorgestrel tiene menor riesgo de ETEV comparativamente con el gestodeno o la drospirenona.

Es debido a esto a que en general se prefieren a los derivados progestágenos de segunda generación en función del balance entre riesgo trombótico vs androgénico.

Tabla 12.1

Características farmacodinámicas de los progestágenos

Generación	Droga	Actividad Proges-tacional	GCT	Actividad Androgé-nica	Anti-androgénica	Anti MineraloCT
1ra	Medroxiprogesterona	+	+	+++		
2da	Levonorgestrel	+		+ +		
3ra	Desogestrel	+		+		
3ra	Gestodeno	+		+		
4ta	Drospirenona	+			+	+
4ta	Dienogest	+ +			+ +	

Otros beneficios no contraceptivos

Los ACO, además de su efecto anticonceptivo, logran mejorar la dismenorrea y la metrorragia.

También se ha documentado la reducción de la incidencia de quistes funcionales y tumores benignos de ovario. Hay un 50% de reducción en el riesgo de cáncer de ovario y endometrio con uso de ACO que persiste por 15 o más años desde la finalización del tratamiento. Además, la mortalidad en pacientes con cáncer de ovario y endometrio es menor en aquellas con antecedentes de uso de ACO.

El riesgo de cáncer colorrectal disminuye con el uso de ACO (RR 0,82) (Grado B)

Los ACO a su vez han demostrado ser eficaces en el tratamiento del acné vulgaris. (Grado A)

Otras indicaciones

Endometriosis

Se define a la endometriosis como la presencia de glándulas endometriales fuera de la cavidad uterina (*Zondervan K-Giudice L-Mounsey A*). Afecta alrededor de un 10% de las mujeres en edad reproductiva y es causa de dolor pelviano e infertilidad.

Los ACO son la indicación de primera línea para el manejo del dolor pelviano de la endometriosis (*Giudice L-Mounsey A*).

Ovario poliquístico- hiperandrogenismo

Los anticonceptivos orales son el tratamiento preferido para el tratamiento del ovario poliquístico, hirsutismo y el acné. Se prefieren las combinaciones con bajo poder androgenizante como el desogestrel. Logran restituir el sangrado uterino y evitan de esta manera el desarrollo de hiperplasia endometrial y cáncer (*Sejti T-Richardson M-Radosh L-Ehrman D*).

Otras opciones de tratamiento pueden ser la espironolactona o la metformina. La espironolactona es un esteroide oral que presenta actividad sobre el crecimiento piloso (*McCartney C*).

Otras acciones de los ACO

Sobre el metabolismo lipídico podríamos afirmar que aumentan la síntesis de triglicéridos y C-HDL en hígado, mientras que disminuyen los niveles de C-LDL y C-Total.

Como ya nos hemos referido anteriormente los estrógenos actúan sobre el sistema de la coagulación, aumentan los niveles de ciertos factores de coagulación como el II, VII, IX y X, aumentan la actividad fibrinolítica, aumentan actividad plaquetaria y reducen la antitrombina III y las proteínas C y S.

También pueden generar incremento de la presión arterial por aumento del angiotensinógeno.

Seguridad

En general los ACO son fármacos seguros y con buena tolerabilidad, cabe destacar que se indican mayoritariamente en pacientes sanas con el objetivo de evitar el embarazo no deseado lo que implica una responsabilidad en términos de limitar la aparición de eventos no deseados.

Pueden producir sangrado intermenstrual (*spotting*) que suele ser leve y en general desaparece luego de 2 o 3 ciclos de uso. Se vincula en general con las dosis bajas de estrógenos que no lograrían impedir la descamación del endometrio, siendo mayor con los preparados de 20 microgramos de etinilestradiol.

Otras veces pueden ocasionar sangrado irregular y amenorrea postpíldora. Este efecto se relaciona con el componente progestágeno y es similar con todos; a excepción con los de primera generación donde este efecto es mayor.

Los efectos androgénicos se vinculan con el componente progestágeno, pero en general no tienen mayor traducción clínica y sólo adquieren importancia en mujeres que presentan hiperandrogenismo previo al uso de los ACO. En estas pacientes se elegirían progestágenos de 3ra o 4ta generación.

En algunas series de casos, se ha reportado en cerca de un 4% sensación de tensión o dolor mamario. Este efecto sería menor con los preparados de 20 microgramos de etinilestradiol.

También se han mencionado cambios de conducta, cefalea, náuseas, vómitos y aumento de peso. Este punto es materia de discusión, pues no se ha reportado en todos los casos (*Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA*). Esto, junto el sangrado irregular, suelen ser las causas que más frecuentemente llevan a la suspensión del uso de los ACO (*Rosenberg M*).

Podrían incrementar la presión arterial como consecuencia del aumento del angiotensinógeno, aunque este efecto desaparece a 3 meses de haberse suspendido el fármaco.

Si bien producen alteraciones en el perfil lipídico, no parecen tener traducción clínica significativa, pues no se ha demostrado mayor tasa de eventos por este mecanismo.

También aumentan el contenido de colesterol de la bilis, aunque esto tendría un mínimo efecto litogénico.

Los ACO aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) de manera leve. En mujeres que no toman ACO el riesgo basal de ETEV es muy bajo, alrededor de 2 casos por 10.000 al año (*Hansson P O*).

El riesgo aumenta y es mayor durante el primer año de uso, y luego cae a nivel basal.

En Dinamarca un estudio de cohortes retrospectivo con un seguimiento de 10.4 millones de mujeres por año, mostró que el riesgo de ETEV en mujeres que no tomaban ACO era de 3 /10.000 mujeres por año. Dicho riesgo aumentaba en las que empleaban desogestrel a 6.82/10.000 mujeres por año y con drospirenona 7.83/10.000 mujeres por año. A igual dosis de estradiol y durante la misma duración de uso, los ACO con desogestrel, gestodeno y drospirenona se asociaron a un mayor riesgo de ETEV, estadísticamente significativo, en comparación con el uso de levonorgestrel (*Lidegaard O*). Algo similar mostraron dos estudios de

casos y controles en Holanda (*Van HylckamaVlieg*) e Inglaterra (*Parking L*). La progesterona no parece conferir un aumento de riesgo, por lo menos por la vía oral.

La Agencia Europea de Medicamentos en el año 2012 elabora una recomendación acerca de que los nuevos estudios epidemiológicos indicarían que el riesgo de ETEV con ACO con drospirenona son mayores que en los ACO con levonorgestrel. Aun así, el riesgo con cualquier ACO es muy discreto (*Allen C*).

En general dado que el riesgo de ETEV es muy bajo en términos absolutos, se considera que no es necesario hacer estudios de trombofilia antes de indicar un tratamiento con ACO.

Los ACO aumentan mínimamente el riesgo cardiovascular global. El riesgo de infarto en mujeres que no usan ACO es de 13,2 por cien mil y el de ACV de 10-24,3 por cien mil. Los ACO aumentan el riesgo cardiovascular entre 0,9 a 2,3 veces, aunque el aumento es mucho mayor en pacientes fumadoras o con antecedentes de migraña. Se calcula que en las mujeres que fuman más de 15 cigarrillos por día se triplicaría el riesgo de infarto agudo de miocardio y se duplicaría el riesgo de ACV. (*Allen C, Pablo, B*). Las pacientes con antecedentes de migraña tienen un incremento algo mayor de aparición de ACV, llegando a triplicar el riesgo de este evento con el consumo de ACO. Por esa razón no es recomendable el uso de ACO en mujeres fumadoras mayores de 35 años o con antecedentes de migraña.

En las mujeres obesas con un IMC mayor a 35 los ACO aumentan el riesgo de IAM y trombosis venosas en mayor proporción que las no obesas. Se encontró una duplicación de los ETEV en las pacientes con IMC mayor a 30 y se cuadruplica con valores mayores a 35.

Los ACO aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama de manera muy discreta. En un estudio de cohorte en mujeres de 15 a 49 años, llevado a cabo en Dinamarca desde el año 1995 hasta el 2012, con un total de 1.797.932 mujeres/año, se demostró un aumento de riesgo de un 20% para las que habían tomado un anticonceptivo (RR 1,20 IC de 1,14 a 1,26). El riesgo se incrementa con la duración del uso, aunque en términos absolutos fue muy bajo (*Lina S. Mørch, Ph.D., Charlotte W. Skovlund*). El aumento de riesgo es mayor en las portadoras del gen BCRA, pero no en otros casos de mujeres con antecedentes familiares.

El uso de ACO aumenta de forma discreta el riesgo de cáncer de cuello uterino.

Contraindicaciones

No es recomendable el empleo de ACO en mujeres con migraña con aura, y en el caso de migraña sin aura no se deberían usar más allá de los 35 años. Tampoco se recomiendan en mujeres con hipertensión arterial no controlada, especialmente con valores mayores a 160/90mmHg.

En mujeres que han tenido un episodio previo de ETEV el riesgo de recurrencias es mayor con el uso de ACO, por ende, se debe ser muy cuidadoso en la selección del método anticonceptivo. Se puede utilizar método de barrera, pero su eficacia es menor. No se recomiendan usodeACOenmujeresconantecedentesdetrombofilia.

En mujeres con historia familiar de ETEV, un estudio negativo para trombofilia no descarta todas las potenciales causas de trombofilia, por lo que no se recomienda hacer screening para mutaciones trombogénicas.

No se recomienda el uso de ACO en mujeres con antecedentes de ETEV en familiares de 1er grado menores a 45 años. Una opción en estas pacientes son los DIU con levonorgestrel, que no parecen incrementar el riesgo de ETEV (*Hanson P*).

En mujeres fumadoras se debe tener en cuenta que existe un muy pequeño incremento en el riesgo del AM con el uso de ACO. Por esa razón no se recomienda el uso de ACO en mujeres mayores de 35 años que fuman. Puede ser reconsiderado en mujeres mayores de 35 años que hayan dejado de fumar por más de 1 año.

En presencia de obesidad si el IMC es mayor a 35, los ACO se asocian con un incremento de riesgo del AM y enfermedad tromboembólica venosa, y generalmente no están recomendados.

Hay drogas inductoras hepáticas que pueden reducir la eficacia de los ACO como ser los barbitúricos, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, etc) y algunos antibióticos como la rifampicina. En estos casos debería considerarse otro método anticonceptivo, ya que en general el empleo de estos medicamentos es a largo plazo.

Una mujer que tome antibióticos (no inductores de enzimas hepáticas) a largo plazo (≥ 3 semanas) no requiere protección anticonceptiva adicional cuando inicia el tratamiento con ACO.

Cuando a una mujer que recibe ACO y se le prescribe un curso corto (< 3 semanas) de un antibiótico no inductor de enzimas hepáticas, debe recomendarse la utilización de una protección anticonceptiva adicional mientras tome el antibiótico y hasta 7 días de finalizado (Grado C). Esto tiene su base teórica en que los antibióticos alteran la flora intestinal y de esta manera reducen la circulación enterohepática de los derivados estrogénicos, lo cual reduciría las concentraciones plasmáticas de las hormonas y por lo tanto disminuye la eficacia.

El estradiol se absorbe por vía oral, pero está sujeto a un fuerte fenómeno de primer paso hepático que reduce su biodisponibilidad. Su combinación bajo la forma de etinil estradiol permite incrementar la biodisponibilidad. Estradiol se une extensamente a las proteínas plasmáticas. Principalmente a SHBG y en menor grado a la albúmina sérica. En cambio, etinilestradiol se une a la albúmina sérica. Debido a su tamaño y naturaleza lipófila, los estrógenos libres se distribuyen rápida y extensamente. Se producen variaciones en el metabolismo del estradiol y dependen de la etapa del ciclo menstrual, estado menopáusico y varios polimorfismos genéticos. En general, la hormona sufre una rápida biotransformación hepática, con una vida media plasmática medida en minutos. Estradiol se convierte principalmente por la 17 beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa en estrona, que sufre conversión por 16 alfa-hidroxilación y 17 ceto reducción a estriol, el principal metabolito urinario. Una variedad de sulfato y los conjugados de glucurónido también se excretan en la orina. Cantidades menores de la estrona o el estradiol se oxidan a 2-hidroxicatecoles por CYP3A4.

Antecedentes oncológicos

Cáncer de cérvix

No existen contraindicaciones para su uso. Si algunos estudios han demostrado aumento del riesgo, uso menos de 5 años incremento de un 10% mientras que un uso de cerca de 10 años podría incrementarlo a un 60%. Se creería que tiene relación con la falta de prevención a la exposición del HPV.

Cáncer de ovario

No existen contraindicaciones para su uso. El riesgo de endometrio se reduce cerca de un 30-50% con el uso de ACO.

Cáncer de endometrio

No existen contraindicaciones para su uso. El riesgo de endometrio se reduce con el uso de ACO.

Cáncer de mama

Cualquier incremento en el riesgo de cáncer de mama con el uso de ACO es pequeño, se suma al riesgo de base de la paciente, y no se mantiene luego de 10 años de suspendido el ACO (Grado B).

No se recomienda el uso de ACO en mujeres con antecedentes de cáncer de mama ni mutaciones conocidas asociadas a cáncer de mama hereditario (BRCA1/2).

No existen contraindicaciones para su uso en pacientes con antecedentes familiares de cáncer de mama.

Cáncer colorrectal

Existe una reducción del riesgo de cáncer colorrectal de cerca de un 15-20% con el uso de ACO (Grado B).

Contraindicaciones absolutas

- Fumadora mayor de 35 años
- Obesidad IMC mayor 35
- Migraña con aura o en mayores de 35 años
- HTA no controlada
- Antec de ETEV, trombofilia o familiar de primer grado
- Enfermedad cardiovascular establecida (ACV - IAM)
- Cáncer de mama o ginecológico.
- Tumor hepático.

- Hiperlipidemia severa + FRCV

Contraindicaciones relativas

- HTA
- DBT
- Litiasis Vesicular / elevación de las enzimas hepáticas
- Ictericia del embarazo

Anticonceptivos combinados inyectables

Como ventaja son eficaces y producen menos olvidos. Como desventaja: la dosis empleada es mayor y hay más efectos adversos. Producen sangrado irregular y amenorrea (*Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y Reproductiva*).

Hay preparados con enantato de noretisterona 50 mg y valerato de estradiol 5 mg, y con acetofénido de hidroxiprogesterona 150 mg y enantato de estradiol 10 mg.

Parches transdérmicos

Tienen como ventaja que se emplean dosis menores y generan menos posibilidad de olvidos. Como se emplea la vía transdérmica, se saltea el 1er paso hepático, por lo que tendrían menor efecto sobre el perfil lipídico. Las desventajas son, por un lado, estéticas y su costo es algo mayor. Pueden producir reacciones locales.

En la Argentina hay un producto que contiene norelgestromin 6 mg y etinil estradiol 600 microgramos. Consiste en 3 parches a colocar, uno por semana. No debe utilizarse en mujeres que pesen más de 85 kg. Hay algunas dudas por un posible mayor riesgo de ETEV con norelgestromin-estradiol (*Fiffick A*).

Otras opciones son anillos vaginales que contienen etinilestradiol y etonogestrel. Se aplican en el cuello vaginal y su eficacia es por 21 días. Pueden ser expulsados espontáneamente en 7% de los ciclos, pero puede ser reinsertado (*Fiffick A*).

Anticonceptivos de progestágenos solos

Estarían indicados en lactancia y en pacientes que tienen contraindicaciones para ACO por sus efectos adversos cardiovasculares (*Truitt ST*).

Anticonceptivos de progestágeno orales

Su acción es debida a la modificación del moco cervical. Su eficacia anovulatoria es bastante elevada, pues su tasa de fracasos es de 1,17% por año.

Hay presentaciones de levonorgestrel 30 microgramos, desogestrel 75mcg y drospirenona 4mg.

Todas las presentaciones tienen similar eficacia en lactancia sin alterar la cantidad y calidad de la leche materna (*Truitt ST-Fiffick A*).

Anticonceptivos de progestágeno inyectable

Acetato de medroxiprogesterona 150 mg por vía IM. Se administra una dosis trimestral que tiene efecto anovulatorio. Produce sangrado irregular y amenorrea.

Anticonceptivos de acción prolongada

Pueden ser considerados como una opción de primera línea en mujeres donde por sus comorbilidades se aconseja un método altamente efectivo. Tiene como desventaja su alto costo. Los ACO de acción prolongada pueden producir sangrado irregular, acné.

Implantes subcutáneos

Consisten en pequeños tubos que liberan gestágenos a bajas dosis en forma sostenida. Se colocan en la capa subdérmica de la cara anterior del antebrazo no dominante. Como ventaja la comodidad, pero tienen un alto costo y requieren capacitación profesional para la colocación. Tenemos disponibles etonogestrel 68 mg cuya eficacia es de aproximadamente 3 años, con un riesgo de embarazos de 0,6% por año (*Fiffick A*).

Dispositivos intrauterinos con drogas. (SIU)

Dispositivos intrauterinos con levonorgestrel 52 mg cuya eficacia es hasta 5 años (*Fiffick A*).

Anticonceptivos de emergencia

Se halla indicado como método suplementario ante falla de método anticonceptivo y, sobre todo, ante una violación.

No debe utilizarse como método anticonceptivo habitual.

Uno de los regímenes consiste en administrar levonorgestrel 1,5 mg en única dosis o en 2 dosis de 0,75 mg, dentro de las 72 horas de la relación sexual no protegida. La efectividad se reduce con la demora. Puede producir náuseas, vómitos y cefalea (*Raymond E*).

Cuando debe comenzar el tratamiento con ACO

- Idealmente debería comenzar el primer día de la menstruación, pero puede ser iniciado hasta el día 5, sin que se necesiten medidas adicionales de anticoncepción.

- El ACO puede iniciarse en cualquier momento del ciclo menstrual, luego de certificar que no está embarazada, pero se requiere la indicación de métodos adicionales de anticoncepción, tales como condones, durante los primeros 7 días.

Menopausia

Se define como menopausia a la ausencia de menstruaciones por un lapso de 12 meses de acuerdo con las recomendaciones de la OMS (*Roberts H-Santoro N*). La edad promedio de la misma es alrededor de los 51 años, con un rango que va desde los 45 a los 56 años. Se define como menopausia prematura a la producida antes de los 40 años, lo que ocurre en alrededor de 1% de los casos (*Harmann Mitchell-Grandall*).

La menopausia es un evento normal, que no requiere intervención médica, aunque en un 25% de los casos puede ocasionar síntomas, que por su magnitud podrían plantear la necesidad de alguna intervención médica (*Hickey M*).

Entre los síntomas más frecuentes que podrían aparecer están los vasomotores como es el rubor facial que aparece en cerca de un 50 a 85% de los casos. Los episodios son usualmente limitados y desaparecen en 4 a 5 años, aunque pueden persistir más de 10 años en algunos casos (*Allen K-Grandall C*). En 20% los síntomas vasomotores adquieren carácter severo y afectan la calidad de vida. Son más intensos en las pacientes con menopausia por causas quirúrgicas. Se acompañan de sudoración nocturna que puede despertar a los pacientes por la noche.

También son comunes los síntomas urogenitales, como atrofia del epitelio genital, con adelgazamiento del epitelio de la vagina, pérdida de glucógeno, aumento del PH y cambio de la flora. Esto puede producir síntomas de sequedad vaginal y prurito. Pueden acompañarse de dispareunia e incontinencia de orina. Suele haber asociado falta de interés sexual.

Otros síntomas que pueden aparecer son los trastornos de la conducta durante la menopausia como ser la irritabilidad, depresión o insomnio (*Allen K-Grandall C-Bastina L-Hickey M-Welton A*).

Uno de los aspectos más interesantes es la evolución del conocimiento científico en los últimos años con respecto a las recomendaciones de terapia hormonal de reemplazo en pacientes luego de la menopausia. En un principio se pensaba que la terapia hormonal de reemplazo (THR) brindaba protección cardiovascular (*Grodstein F*). Los estudios iniciales de carácter observacional como el “*Nurses Health Study*” (NHS) habían documentado una reducción significativa de las complicaciones cardiovasculares. El NHS incluyó a través de cuestionarios de salud a 70.533 mujeres posmenopáusicas. Las mujeres tratadas con terapia hormonal tuvieron una reducción del riesgo de cardiopatía isquémica de aproximadamente un 50%. Sin embargo, el sesgo de este estudio fue la selección de pacientes. Las mujeres que tomaron estrógenos eran en general más instruidas, más proclives a controles periódicos y fundamentalmente más sanas. De hecho, con el tiempo los resultados favorables de los

estudios observacionales no se plasmaron en beneficios tan evidentes cuando se llevaron a cabo estudios randomizados (*Grodstein F, Manson Jo*).

El estudio *HERS* fue uno de los primeros en cuestionar los hallazgos del NHS. En este estudio se reclutaron mujeres postmenopáusicas con cardiopatía isquémica instalada y se comparó en ellas la terapia hormonal de reemplazo vs placebo. El tratamiento hormonal ocasionó aumento de la mortalidad de un 51% el primer año de tratamiento. También aumentó el riesgo de cirugía de vías biliares y tromboembolismo venoso (*Psaty B-Hulley S*).

El estudio *WomenHealth* (WHI) fue diseñado para tratar de demostrar los supuestos beneficios de la terapia hormonal (THR) en la mujer posmenopáusica. Se seleccionaron un grupo de 16.608 mujeres que se separaron en dos grupos. Un grupo placebo y otro de THR. El estudio se suspendió luego de los 5 años porque los resultados no fueron los esperados. Se reportó un aumento de la mortalidad cardiovascular y de riesgo de ACV. También aumentó la incidencia de cáncer de mama y trombosis venosa profunda (*WHI Study-Manson Jo, Hsia J*).

Estos efectos adversos terminaron opacando los beneficios que se demostraron en la prevención de osteoporosis y cáncer de colon. En definitiva, la terapia hormonal no demostró beneficios cardiovasculares en prevención primaria.

Una rama del estudio WHI se encargó del seguimiento de un grupo de 10.739 mujeres que estaban histerectomizadas y no recibieron progesterona junto al estrógeno. El estudio fue doble ciego y se finalizó a los 6,8 años, antes de lo planeado dado que tampoco se pudieron demostrar beneficios con la administración de estrógenos a nivel cardiovascular. Aunque no se observó aumento de riesgo como en el caso del tratamiento combinado de estrógenos y gestágenos (*Hsia J, Langer R-Chlebowski RT, Hendrix SL*).

Se plantea que los efectos del aporte de estrógenos en mujeres podrían ser peligrosos cuando se inician muchos años después de la menopausia, pero si se inician tempranamente los perjuicios podrían ser menores. Esto se ha dado en llamar efecto “*timing*”. Cuando analizamos los resultados del estudio WHI, pero mostrados por subgrupos de edad, podemos observar que las mujeres que iniciaban tratamiento antes de los 10 años de la menopausia no tenían aumento de mortalidad cardiovascular, como si se nota en las mujeres con más de 20 años de menopausia (*Pinkerton J-Harmann Mitchell*).

En la actualidad no se propone el uso de terapia hormonal para protección cardiovascular.

Luego de la menopausia suele producirse una marcada aceleración de la pérdida de la masa ósea, máxima los primeros 5 años de instaurada la misma. Sin embargo, pasados unos 10 años la pérdida suele estabilizarse. En esta fase inicial se puede perder masa ósea a un ritmo de 1 a 3% por año, pero hay un grupo de mujeres que pierden a un ritmo mucho mayor de 3% por año, son las llamadas “perdedoras rápidas” (“*fastloosers*”). Estas últimas representan un 35% de los casos y tienen un mayor riesgo de osteoporosis futura (*Christiansen C.*).

El uso de terapia hormonal logra reducir la pérdida ósea postmenopáusica en forma significativa mientras se mantiene el aporte. Su eficacia antirresortiva se hace evidente rápidamente en 3 a 6 meses. La ganancia de la masa ósea es significativa y sus efectos son

evidentes incluso por la vía transdérmica. Luego de su suspensión ocurre una etapa de gran pérdida ósea similar a la menopausia fisiológica (*Torgeson D-Black D, Rosen C-Pinkerton J*).

La terapia hormonal reduce la tasa de fracturas no vertebrales en forma significativa alrededor de un 27%. La terapia hormonal reduce el riesgo de una nueva fractura por fragilidad evitando alrededor de 23 casos por cada 1000 mujeres tratadas por año, pero los efectos se pierden con la suspensión del tratamiento (*Torgeson D*).

Debido al riesgo de incremento de eventos cardiovasculares y tromboembólicos es que no se propone como primera línea el uso de terapia hormonal para prevención o tratamiento de osteoporosis en la actualidad.

En la actualidad la terapia hormonal ha quedado relegada exclusivamente para el manejo de los síntomas climatéricos por poco tiempo en virtud de los riesgos potenciales.

Entre los beneficios de la terapia hormonal, está la mejoría de los síntomas urogenitales del síndrome climatérico, tales como atrofia urogenital, síndrome uretral femenino e incontinencia que afectan seriamente la calidad de vida (*Welton A*). También logran mejoría significativa de los síntomas vasomotores, constituyéndose en la opción más efectiva, capaces de controlar los mismos en más del 80% de los casos (*Grandall C-Pinkerton J*).

Los efectos adversos de la terapia hormonal incluyen sensibilidad mamaria, hinchazón y hemorragia uterina. Una dosis más baja podría mejorar en parte estos síntomas a costa de reducir el alivio de los síntomas vasomotores. La terapia hormonal aumenta el riesgo cardiovascular, como se evidenció en el estudio WHI.

La THR aumenta el riesgo de cáncer de mama. En el estudio *WomenHealth* se desarrollaron 8 casos de cáncer de mama por 10.000 al año. La THR aumenta el riesgo de ETEV al igual que los ACO. Este riesgo aumenta con la edad, tabaquismo y sedentarismo. Son más significativos con tratamiento oral. En la práctica clínica las mujeres de alto riesgo de ETEV o con antecedentes de trombosis son contraindicaciones a la THR (*Grandall C-Schairer C*).

La administración de estrógenos produce hiperplasia endometrial y aumenta el riesgo de cáncer de endometrio. El uso de progesterona reduce este efecto (*Grandall C*).

Es esperable el desarrollo de un efecto adverso serio por cada 100 mujeres tratadas en 5 años, como se puede ver en el estudio WHI. Aunque el riesgo sería algo menor en las mujeres de menos de 50 años al inicio de tratamiento y con menos tiempo de uso.

Opciones para tratamiento sintomático del síndrome climatérico

Otras drogas que pueden emplearse en el tratamiento de los síntomas vasomotores son los inhibidores de recaptación de serotonina. Venlafaxina o paroxetina, se han mostrado eficaces ya que permiten controlar los síntomas vasomotores en 40 a 65% de los casos (*Grandall C*).

Otras opciones posibles son la gabapentin, pregabalina y flavonoides de soja (*Grandall C*).

Tibolona es un esteroide con actividad múltiple. Sus metabolitos tienen acción estrogénica en la vagina y en el hueso.

Tibolona mejora los síntomas de sequedad vaginal y aumenta la densidad mineral ósea, aunque la eficacia comparativa de esta vs terapia hormonal no está establecida. No produce estimulación endometrial y reduce el colesterol LDL y HDL.

En el estudio LIFT se reclutaron 4.538 mujeres de 60 a 85 años, con diagnóstico de osteoporosis, definida por la presencia de un T score menor a 2,5 desvíos estándar o bien menor a 2, con fracturas por osteoporosis. Se separaron en dos grupos: un grupo recibió tibolona 1,25 mg/día y el otro grupo placebo. La densidad mineral ósea aumentó en el grupo tibolona 4,8% en columna vertebral y 3,1% en cuello de fémur. Las fracturas vertebrales se redujeron en forma significativa (45%), y las no vertebrales 26%. Se redujo el riesgo de cáncer de mama un 68%, pero se detectó un aumento significativo de riesgo de ACV (RR 2,19 - IC 1,14 a 4,23).

Como recomendaciones generales respecto a la terapia hormonal se podría concluir:

- La terapia hormonal sistémica no debe utilizarse en mujeres con más de 10 años desde el inicio de la menopausia (*Eileen E. Reynolds*).
- La terapia hormonal debe ser con la dosis más baja efectiva por la menor cantidad de tiempo. La recomendación es hasta un máximo de 5 años dado el mayor riesgo de cáncer de mama.
- Para mujeres con un mayor riesgo de cáncer de mama, por la presencia de antecedentes personales o familiares, no se recomienda la terapia hormonal.
- Para mujeres con útero intacto, debe usarse progesterona para reducir el riesgo de hiperplasia endometrial.
- Control de los síntomas vasomotores antes de los 50 años. Hay pocos estudios entre los 50 a 59 años, que es precisamente el mayor número de mujeres que consultan por síntomas vasomotores. De todas maneras, para esta indicación la THR es el tratamiento más eficaz.

Bibliografía

Bassuk SS, Manson JE. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes. *Annals of Epidemiology* 2015; 25(3):193-200

Bastian L Is this women perimenopausal JAMA 2003; 34:289:895.

Beaber EF, Buist DS, Barlow WE, et al. Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age. *Cancer Research* 2014; 74(15):4078-4089.

Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, et al. Exogenous hormone use: Oral contraceptives, postmenopausal hormone therapy, and health outcomes in the Nurses' Health Study. *American Journal of Public Health* 2016; 106(9):1631-1637.

- Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 190(4 Suppl):S5–22.
- Caitlin Allen, MD, Ginger Evans, MD, Eliza L. Sutton, MD Pharmacologic Therapies in Women's Health Contraception and Menopause Treatment *Med Clin N Am* 100 (2016) 763–789.
- Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA*. 2003;289(24): 3243-3253.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies on Endometrial Cancer. Endometrial cancer and oral contraceptives: an individual participant meta-analysis of 27 276 women with endometrial cancer from 36 epidemiological studies. *Lancet Oncology* 2015; 16(9):1061-1070.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347(9017):1713–1727.
- Consejerías en salud sexual y salud reproductiva. Propuesta de diseño, organización e implementación
http://www.msal.gob.ar/saludsexual/downloads/guias%20y%20cuadernillos/Consejerias_25072011.pdf
- Christiansen C. What should be done at the time of menopause. *The Amer. Jour. of Med.* 1982;2a-56s.
- Christiansen C. Prediction of rapid bone loss mass in postmenopausal women. *Lancet* 1987; 1105.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359:697-708.
- Ehrmann D. Polycystic Ovary Syndrome *N Engl J Med* 2005; 352:1223-36.
- Eileen E. Reynolds, MD; Carol Bates, MD; Martha Richardson, MD; and Risa B. Burns, MD, MPH Should This Patient Receive Hormone Therapy for Her Menopausal Symptoms? *Ann Intern Med.* 2018;168:203-209. doi:10.7326/M17-3320
- Fiffick A. Update on current contraceptive options: A case-based discussion of efficacy, eligibility, and use *CLEVELAND CLINIC JOURNAL OF MEDICINE* VOLUME 90 • NUMBER 3 MARCH 2023 181
- Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 2014; 106(6):dju091.
- Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF, Helmerhorst FM. Anticonceptivos combinados: efectos sobre el peso (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Gallo MF, Nanda K, Grimes DA, Schulz KF. Anticonceptivos orales combinados con 20 mcg versus >20 mcg de estrógeno para la anticoncepción (Revisión Cochrane traducida). En: La

- Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2013; 22(11):1931-1943.
- Giudice L. Endometriosis N Engl J Med 2010; 362: 2389
- Grandall C. Management of Menopausal Symptoms A Review *JAMA*. 2023;329(5):405-420
- Grodstein F, Clarkson T, et al. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. N Engl J Med 2003;348:645.
- Grodstein F, Manson Jo, et al. A Prospective Observational study of Postmenopausal Hormone therapy and Primary prevention of cardiovascular disease Ann In Med 2000;133:933.
- Hansson P O, Sorbo J, Eriksson H. Recurrent venous thromboembolism after deep vein thrombosis: incidence and risk factors. Arch Intern Med 2000;160:769-74.
- Harmann Mitchell Timing and duration of menopausal hormone treatment Am J Med 2011; 124: 199.
- Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, et al. Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and Gynecology* 2013; 122(1):139-147.
- Hickey M. Hormone replacement therapy BMJ2012; 344:e763doi:10.1136/bmj.e763 (Published 16 February 2012).
- Hsia J, MD; Robert D. Langer, MD, Conjugated Equine Estrogens and Coronary Heart Disease The Women's Health Initiative Arch. Int. Med. 2006; 166: 357
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women.
- Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* 2010; 19(10):2496–2502.
- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, Appleby P, Beral V, et al. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet* 2007; 370(9599):1609–1621.
- Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2010; 46(12):2275-2284.
- Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, Fielding S, Hannaford PC. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: The Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017; 216(6):580.e1-580.e9.
- Jan L. Shifren, MD; Carolyn J. Crandall, MD, MS; JoAnn E. Manson, MD, DrPH Menopausal Hormone Therapy *JAMA* Published online May 30, 2019

- Levin E, Wendy S. Vitek, and Stephen R. Hammes. Estrogens, Progestins, and the Female Reproductive Tract en Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 13 ed. Chapter 44, page 803.
- Lidegaard O, Nielsen LH, Skovlund CW, Skjeldestad FE, Lokkegaard E. Risk of venous thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and estrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343:d6423.
- Lina S. Mørch, Ph.D., Charlotte W. Skovlund, M.Sc., Philip C. Hannaford, M.D., Lisa Iversen, Ph.D., Shona Fielding, Ph.D., and Øyvind Lidegaard, D.M.Sc. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer *N Engl J Med* 2017;377:2228-39.
- Luan NN, Wu L, Gong TT, et al. Nonlinear reduction in risk for colorectal cancer by oral contraceptive use: a meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes & Control* 2015; 26(1):65-78.
- Manon C Stam Contraceptive and hormonal treatment options for women with history of venous thromboembolism *BMJ* 2015;351:h4847doi:10.1136/bmj.h4847(Published 8 October 2015).
- Manson J. Postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med* 2001;345
- Manson JE, Ames JM, Shapiro M, et al. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making. *Menopause* 2015;22(3):252.
- Manson Jo, Hsia J, M.D., Karen C. Johnson, M.D., M.P.H., Jacques E. Rossouw, M.D., Ann Louise R. Assaf, Ph.D., Norman L. Lasser, M.D., Ph.D., Maurizio Trevisan, M.D., Henry R. Black, M.D., Susan R. Heckbert, M.D., Ph.D., Robert Detrano, Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
- McCartney C, M.D., and John C. Marshall, M.B., Ch.B., M.D. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2016;375:54-64.
- Michels KA, Pfeiffer RM, Brinton LA, Trabert B. Modification of the associations between duration of oral contraceptive use and ovarian, endometrial, breast, and colorectal cancers. *JAMA Oncology* 2018;doi:10.1001/jamaoncol.2017.4942 [Notificación de salida](#).
- Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral contraceptives and risk of ovarian cancer and breast cancer among high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2013; 31(33):4188-4198.
- Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, et al. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2017; 377(23):2228-2239.
- Mounsey A. Diagnosis and management of endometriosis. *Am Fam Phys* 2006; 74: 594.
- Murphy N, Xu L, Zervoudakis A, et al. Reproductive and menstrual factors and colorectal cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study. *British Journal of Cancer* 2017; 116(1):117-125.
- Nash Z Tailored regimens for combined hormonal contraceptives *BMJ* 2020;368:M200
- Olive D. Treatment endometriosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 266
- Pablo, Bonardo, et al. Enfermedad cerebrovascular en paciente adulto joven. *Revista argentina de Medicina* 2022; volumen 10, Numero 3.

- Parkin L, Sharples K, Hernandez RK, Jick SS. Risk of venous thromboembolism in users of oral contraceptives containing drospirenone or levonorgestrel: nested case-control study based on UK General Practice Research Database. *BMJ* 2011; 342:d2139.
- Pinkerton J. Hormone therapy for postmenopausal women *N Engl J Med* 2020; 382: 446
- Power J, French R, Cowan F. Anticonceptivos implantables subdérmicos versus otras formas de anticonceptivos reversibles como métodos eficaces de prevención del embarazo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Psaty B. Hormone replacement therapy and the risk of myocardial Infarction *JAMA* 2001;285:906.
- Radosh L Drug treatment for polycystic ovary syndrome *Am Fam Phys* 2009; 79: 671
- Raymond E, M.D., M.P.H., and Kelly Cleland, M.P.A., M.P.H. Emergency Contraception. *N Engl J Med* 2015;372:1342-8.
- Richardson M. Current perspectives in the Polycystic ovarian syndrome *Am Fam Phys* 2003; 68:697
- Roberts Helen. Managing the menopause. *BMJ* 2007; 334: 736.
- Roura E, Travier N, Waterboer T, et al. The influence of hormonal factors on the risk of developing cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC Cohort. *PLoS One* 2016; 11(1):e0147029.
- Santoro N Diagnosing the onset of menopause *JAMA* 2019, published online July 22 E1.
- Schairer C. Menopausal estrogen therapy and cancer risk *JAMA* 2000; 284: 485.
- Sejti T. polycystic ovary syndrome *Am J Med* 2007; 120: 128
- Shifren JL, Gass MLS. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause* 2014;21(10):1040.
- Smith JS, Green J, Berrington de Gonzalez A, et al. Cervical cancer and use of hormonal contraceptives: a systematic review. *Lancet* 2003; 361(9364):1159-1167.
- The Women Health Initiative. Risk and benefits off Estrogen and Progestin in Healthy Postmenopausal Women Women Health initiative. *JAMA* 2002; 288: 321-32.
- Torgesoff D. Hormone replacement therapy and prevention of fractures *JAMA* 2001; 285: 2891
- Truitt ST, Fraser AB, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. Anticoncepción hormonal combinada versus no hormonal versus anticoncepción con sólo progestina en la lactancia (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Van HylckamaVlieg A, Helmerhorst FM, Vandenbroucke JP, Doggen CJ, Rosendaal FR. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of oestrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case-control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
- Welton A, Madge R Vickers Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised trial *BMJ* 2008;337;a1190.

Wentzensen N, Berrington de Gonzalez A. The Pill's gestation: from birth control to cancer prevention. *Lancet Oncology* 2015; 16(9):1004-6.

Zondervan K. Endometriosis. *N Engl J Med* 2020; 382: 1244

CAPÍTULO 13

Farmacología del sistema hormonal masculino

Eliseo Hernán Ferrari y Julián Minetto

Hipogonadismo

Se define al hipogonadismo masculino como un síndrome clínico resultante del fallo de los testículos en producir la cantidad fisiológica de testosterona, producido por una o más.

Alteraciones en el eje hipófiso-gonadal. La prevalencia de hipogonadismo se incrementa con la edad. La obesidad y la diabetes son contribuyentes comunes a su desarrollo.

El hipogonadismo en el varón tiene una prevalencia elevada, que va de 2 a 12% y aumenta con la edad superando el 30% hacia la séptima década de vida (*Seftel A*).

Podemos clasificar al hipogonadismo en el varón en **primario** cuando se origina a nivel testicular o **secundario** cuando es de origen hipotálamo-hipofisario (*Shalender B*).

El hipogonadismo hipogonadotrópico es de origen hipotálamo-hipofisario. Puede ser causado por trastornos del sistema nervioso central (SNC), como tumores y causas diversas que afectan el área hipofisaria / hipotalámica. Causas genéticas - Ej., Síndrome de Kallmann, trastornos congénitos como el síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon, síndrome de Bardet-Biedl, y enfermedad de Gaucher. Entre los trastornos adquiridos tenemos hipogonadismo inducido por ejercicio, hipogonadismo psicógeno, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) / síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), obesidad mórbida, diabetes mellitus tipo 2.

Las causas del hipogonadismo hipergonadotrópico de origen primario en hombres incluyen las siguientes: síndrome de Klinefelter, quimioterapia, radioterapia, gonadectomía, anorquismo y criptorquidia. Defectos biosintéticos de los testículos como deficiencia de 17 β -hidroxilasa deshidrogenasa, deficiencia de 5 α -reductasa, deficiencia de 17-hidroxilasa. Defectos en la determinación testicular y disgenesia gonadal.

Más allá de las causas mencionadas, se produce una declinación de los valores de testosterona con la edad. Sin embargo, no tiene expresión clínica en la mayor parte de los

casos. Además, los valores de testosterona se reducen secundariamente a obesidad e insulinoresistencia

Los síntomas varían según la edad de presentación. En la adolescencia no se desarrollan los caracteres sexuales masculinos. En los adultos los síntomas son más solapados y, a menudo, pasan desapercibidos. Se manifiesta desinterés sexual, reducción del vello pubiano o de la frecuencia de afeitado. Tienen pérdida de la masa muscular y aumento de la masa grasa. Refieren reducción de la fuerza y fatiga fácil. Pueden desarrollar síntomas de la esfera emocional como depresión, disminución de la concentración y memoria. Suelen tener disfunción eréctil, disminución del rendimiento y falta de orgasmo. La masa ósea se reduce y puede aparecer osteoporosis y anemia secundaria.

En general se puede sospechar presencia de hipogonadismo ante uno o más de los síntomas presentes en la tabla 13.1.

Ante la sospecha clínica se debe hacer un dosaje de testosterona matinal. La testosterona se transporta en su mayor parte unida a una proteína (SHBG) y en parte a la albúmina; solo 0,5 a 3% se halla en forma libre, que es por otra parte la forma activa (*Seftel A*).

Hay condiciones asociadas con la disminución de las concentraciones de SHBG como obesidad moderada, síndrome nefrótico, hipotiroidismo, uso de glucocorticoides, progestágenos y esteroides androgénicos, acromegalia y diabetes mellitus. Los niveles de SBHG pueden aumentar, en cambio, en presencia de hepatitis, hipertiroidismo, uso de anticonvulsivos, uso de estrógenos o enfermedad por VIH.

Tabla 13.1

Cuando sospechar hipogonadismo

Desarrollo sexual incompleto o retrasado, signos de eunucoidismo.
Reducción del deseo sexual
Disminución de las erecciones espontáneas
Ginecomastia
Pérdida de vello corporal axilar y púbico
Reducción del afeitado
Reducción del tamaño testicular
Incapacidad para procrear o reducción del recuento de espermatozoides
Pérdida de altura o fractura vertebral por traumatismo mínimo
<u>Otros síntomas y signos menos específicos</u>
Disminución de la energía, motivación, iniciativa y confianza en sí mismo
Estado de ánimo depresivo
Mala concentración y memoria
Alteración del sueño o somnolencia aumentada
Anemia leve
Reducción del volumen y la fuerza muscular
Aumento de la grasa corporal
Disminución del rendimiento físico o laboral

El límite inferior del rango normal de testosterona en hombres jóvenes sanos es de aproximadamente 280-300 ng/dl (9.2-31,8 nmol/litro), sin embargo, este rango puede variar en diferentes laboratorios. El límite inferior del rango de testosterona libre normal en hombres jóvenes sanos es de aproximadamente 5 a 9 ng /dl (0.17-0.31 nmol /litro).

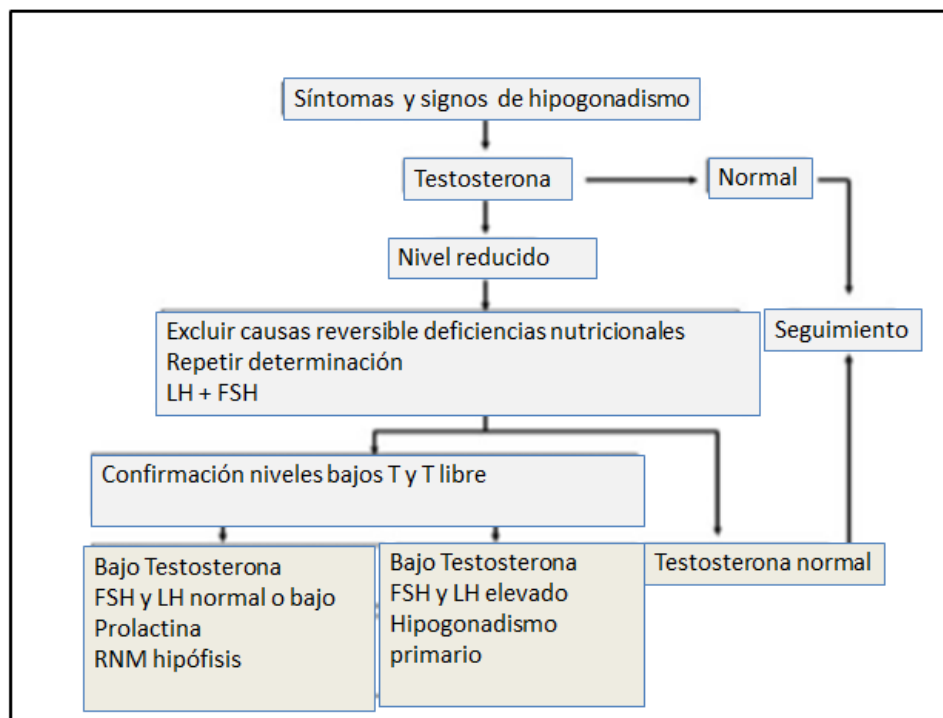
Si los niveles son reducidos se deberían descartar causas reversibles y solicitar una nueva determinación. En este caso se debería solicitar testosterona libre, FSH y LH a fin de completar los estudios.

Se debería realizar imágenes de la hipófisis como resonancia nuclear magnética (MRI) para excluir la posibilidad de un tumor hipofisario o hipotalámico o bien una enfermedad infiltrativa si el hipogonadismo secundario es grave, con niveles de testosterona en suero menores a 150 ng/dl, o presencia de síntomas de panhipopituitarismo, hiperprolactinemia persistente o síntomas o signos de efecto de masa tumoral, como dolor de cabeza o defecto del campo visual. (*Al-Sharefi A*)

Tratamiento

La terapia de reemplazo con testosterona demostró en estudios sin placebo y pequeños ensayos clínicos mejorar la libido, la distribución de la composición corporal con incremento de la masa muscular y reducción de la grasa corporal. Mejora también la función eréctil y mantiene los caracteres sexuales secundarios (*Snyder P*). Con respecto a la función cognitiva no ha demostrado en estudios disminuir el déficit cognitivo a largo plazo o el desarrollo de demencias. Puede mejorar la anemia cuando se halla presente y, en ocasiones, la vitalidad, aunque en este punto las evidencias son más contradictorias. (*Bhasin S-Shalender*). Como los efectos adversos existen siempre hay que evaluar el riesgo beneficio de iniciar el tratamiento, sobre todo en pacientes con más de 65 años.

Hay preparados de acción relativamente corta como el enantato de testosterona, que se administran por vía IM y logran concentraciones elevadas los primeros 2 o 3 días.³² Sus efectos se agotan en 2 semanas; por ello, el intervalo de dosis recomendado es de 2 o 3 semanas. Las formas de liberación lenta de testosterona, más duraderas, se pueden emplear cada 10 a 12 semanas. Los geles se usan diariamente y obtienen niveles más estables.

Tabla 13.1*Evaluación del hipogonadismo en el varón*

Efectos adversos

La testosterona puede producir poliglobulia, acné y piel grasa.

Favorece el crecimiento del cáncer de próstata y, a veces, detección de cáncer subclínico o bien empeoramiento de un cáncer metastásico. También puede desarrollar ginecomastia, calvicie masculina, e inducción o empeoramiento de la apnea obstructiva del sueño. Puede producir fluctuación en el estado de ánimo o la libido, dolor en el sitio de inyección en las formas inyectables o reacciones en la piel en el sitio de aplicación del gel transdérmico. Puede haber transferencia del gel a la pareja, por lo que hay que ser cuidadoso en el contacto de la piel (*Yeap*).

No se debe administrar terapia con testosterona si los pacientes tienen un nivel de PSA mayor a 4 ng/ml o nódulos en la próstata (*Zartozky*). Se contraindica en pacientes con cáncer de próstata metastásico, cáncer de mama, presencia de un nódulo o induración de la próstata, o niveles de PSA mayores a 3 ng/ml en individuos con alto riesgo de cáncer de próstata, como afroamericanos u hombres con parientes de primer grado que tienen cáncer de próstata. Tampoco se debe administrar testosterona si el hematocrito es mayor a 50% o hay síntomas graves del tracto urinario inferior, asociados con hipertrofia prostática benigna, según lo indicado por score IPSS mayor a 19. Otra contraindicación es en pacientes con insuficiencia cardíaca no controlada o apnea del sueño.

Existen dudas sobre el posible aumento de riesgo cardiovascular. En estudios de naturaleza retrospectiva se han mostrado resultados discordantes. Con incremento de riesgo de eventos o reducción(*Sharma*). Los metaanálisis no han mostrado exceso de riesgo cardiovascular. Si bien la agencia americana de medicamentos, FDA hace una alerta *warning* acerca de un posible incremento de riesgo cardiovascular, la agencia europea no hace tales apreciaciones.

Los efectos de la administración de testosterona sobre los pacientes con diabetes insulinoresistencia son más controvertidos, más allá de fuerte relación entre ambas entidades.

Preparados

- Enantato o cipionato de testosterona 150 a 250 mg cada 2 semanas.
 - Undecanoato de testosterona 250 mg/ml cada 10 a 14 semanas.
 - Gel de testosterona al 1%, se aplican 5 grs de gel por día en una zona de piel sana.
- Parches transdérmicos.

Disfunción eréctil

Un varón de 52 años consulta por dificultad en mantener la erección. No es fumador. Peso 89 kg, talla 1,72 IMC de 34 kg/m² y perímetro de cintura de 104 cm. En sus análisis de laboratorio se constata glucemia de 112 mg/dl, HDL 34 mg/dl TGS 230 mg/dl. Testosterona 270 ng/dl.

Se define a la impotencia o disfunción eréctil a la incapacidad permanente de lograr y mantener una erección, que permita una penetración satisfactoria(*Ghanem*). La prevalencia es de 12% en menores de 59 años, 22% entre 60 a 69 años y 30% por encima de 70 años.

La impotencia puede ser de causa psicógena, o bien de origen orgánico. Entre estas últimas podemos distinguir causas vasculares, endocrinológicas, neurológicas y medicamentosas. La impotencia psicógena puede ser ocasionada por situaciones de estrés, ansiedad o depresión, a veces empeorada por los medicamentos recibidos. Se ve sobre todo en gente más joven y sana(*Heidelbaugh*).

Entre las causas vasculares tenemos falta de aporte arterial en casos de arteriopatía obstructiva o bien escape de la sangre de los cuerpos cavernosos por insuficiencia venosa. Causas neurogénicas podemos ver en polineuropatías, enfermedad de Parkinson, ACV, injurias cordales, esclerosis múltiple. En diabetes el riesgo de impotencia es 2 o 3 veces mayor. El hipogonadismo es una causa frecuente de impotencia (*Burnett*).

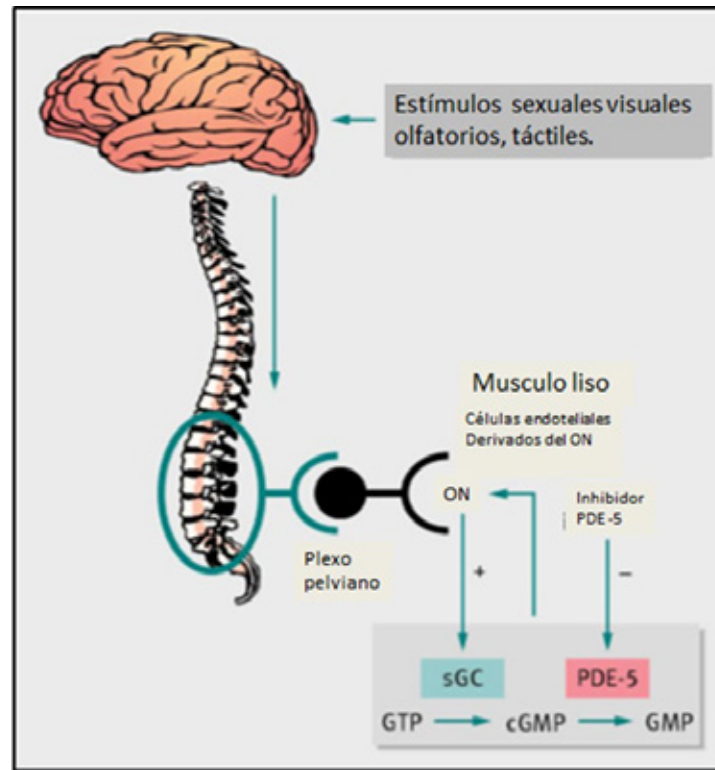
Entre los factores de riesgo de impotencia tenemos causas comunes con aterosclerosis como obesidad, tabaquismo, sedentarismo, hipercolesterolemia, diabetes e hipertensión. *(Muneer)* Todos ellos, a su vez, pueden ocasionar hipogonadismo.

Las drogas capaces de generar impotencia son múltiples, entre las cuales podemos mencionar: antidepresivos tricíclicos, anticonvulsivos, fenitoína, litio, inhibidores de la monoaminoxidasa, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antihistamínicos como dimenhidrinato, difenhidramina, hidroxizina, antihipertensivos alfa bloqueantes, betabloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio. Agentes antiparkinsonianos bromocriptina, levodopa, trihexifenidilo. Agentes cardiovasculares como digoxina, diuréticos, espironolactona, inhibidores de la 5-alfa reductasa, corticosteroides, estrógenos, agonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante, progesterona, alcohol, nicotina, cocaína, benzodiacepinas, butirofenonas y fenotiazina.

Los pacientes que presentan disfunción eréctil deben ser evaluados de forma integral ya que son condiciones que de tenerlas pueden clasificar al paciente como alto riesgo cardiovascular y requiere un control de los factores de riesgo *(Burnett)*.

Además, estos pacientes deben en lo posible modificar los estilos de vida como mejorar dieta, actividad física, abandono tabáquico, uso de drogas o alcohol, y es muy importante una evaluación en salud mental para el tratamiento integral de la patología, ya que muchas causas son funcionales relacionadas a trastornos del humor u ansiedad.

Se debe investigar y descartar el hipogonadismo con la prueba matutino de testosterona y usar algún cuestionario de síntomas para clasificar la gravedad de la misma y monitorear los resultados con el tratamiento farmacológico a largo plazo. *(Domes)*.

Figura 13.1*Fisiología de la función eréctil*

Manejo

Como veníamos indicando:

- Corregir la enfermedad de base.
- Cambios del estilo de vida y factores de riesgo.

Controlar los factores de riesgo cardiovascular, así como los tóxicos, la obesidad y el tratamiento con testosterona en caso de hipogonadismo, tienen un efecto adicional en los síntomas con disfunción eréctil. (*Burnett*)

Dentro del tratamiento farmacológico:

- Inhibidores fosfodiesterasa-5 (PDE-5).
- Fármacos para inyección directa en el pene.
- Medicamentos que se introducen en la uretra.

Tratamientos con dispositivos no farmacológicos:

- Dispositivos tipo bombas de vacío.
- Prótesis en el pene por medio de cirugía.

Inhibidores de fosfodiesterasa 5

Son drogas inhibidoras de la fosfodiesterasa tipo 5, que degrada el GMP c y de esta manera elevan los niveles de óxido nítrico y producen vasodilatación en los cuerpos cavernosos. (Figura 13.2) Tenemos varios fármacos con distinta duración de acción (tabla 13.3). Los tres fármacos son igualmente efectivos y permiten lograr mejoría de la disfunción eréctil en 79% de los casos comparados con 22% del grupo placebo. No hay diferencias entre ellos en eficacia (Eardley).

- Sildenafil.
- Valdenafil.
- Tadalafil.

En general son bien tolerados, pueden producir cefalea, rubor facial, congestión nasal, mareos, artralgias y diarrea. No producen riesgo de infarto, pero asociados a otros medicamentos pueden producir hipotensión. Se debe contraindicar el uso de nitratos por lo menos 24 horas antes. También hay que tener precaución con el uso concomitante de bloqueantes alfa.

Interacciones con el sistema citocromo P450. Potenciales inhibidores como los azoles aumentan los niveles de IPDE-5 y los inductores, por el contrario, disminuyen los niveles. Se recomienda que el sildenafil se utilice separado de las comidas ya que dificulta su absorción(Shamloul).

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática severa no debieran usarlos, y aquellos pacientes con angina inestable en las últimas 2 semanas, así como aquellos con insuficiencia cardíaca CFIII deberían diferir su uso.

Por este perfil de eficacia y seguridad suele ser el primer fármaco indicado.

Tabla 13.2

Farmacocinética IPD-5

Droga	dosis	comienzo acción	vida media	duración
Sildenafil	25 a 100 mg	30 a 60 minutos	4 horas	4 a 8 horas
Tadalafil	5 hasta 10 a 20 mg	45 minutos	17,5 horas	24 a 36 horas
Valdenafil	10 a 20 mg	25 a 40 minutos	4-5 horas	6 horas

Inyecciones intrapeneanas y transuretrales

Dentro de este grupo de fármacos el representante que se puede utilizar tanto con uso transuretral como con inyección intracavernosa es el agonista de prostaglandinas E1, llamado

alprostadil, el único de todos estos fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la disfunción eréctil.

El alprostadil funciona aumentando los niveles de AMPc.

De forma intracavernosa llega a una eficacia similar a los de la PDE-5 con tasas hasta 70%. Sin embargo, las tasas de abandono debido a las molestias en su uso llegan a 40%. Su efecto de acción ocurre incluso antes de los 10 minutos y no depende del deseo sexual la erección posterior a la inyección con aguja gaudge 28-30 en el pene, pero requiere un entrenamiento por parte del paciente.

Los efectos adversos tienen que ver más que nada con el dolor peneano, la posibilidad y riesgo de priapismo y la fibrosis peneana.

El uso de alprostadil intrauretral con un vehículo similar a un supositorio que se coloca en la uretra y se mansajea, tiene una eficacia menor que llega hasta un 60% en los mejores casos, y tiene fallos con su uso. La tasa de abandono también es alrededor de 40% y está relacionado al ardor/dolor peneano en su utilización.

Otros efectos adversos es la disuria posterior a su uso, así como el ardor inicial y posteriormente el riesgo de priapismo también (*Yafi FA*).

Otros dos fármacos que se pueden utilizar como monoterapia o combinados de forma intracavernosa son:

Papaverina: es un inhibidor no específico de fofosdiesterasas que aumenta el AMPc y el GMPc llevando a vasodilatación.

Fentolamina: es un inhibidor del receptor alfa-1 adrenérgico; por lo que produce inhibición de la vasoconstricción y por lo tanto favorece la tumefacción.

En combinación, incluso triple pueden tener tasas de éxito tan altas como el 90%. Pero nuevamente la tasa de abandono sube hasta el 80% en el primer año.

Nuevamente los efectos adversos principales están asociados al dolor, al riesgo de priapismo, a la fibrosis peneana y la aparición de hematomas.

Por todas estas cuestiones, estos tratamientos quedan para aquellos pacientes que a pesar de su titulación con inhibidores de PDE-5 no han tenido respuesta. Por lo que su uso en general es de 2da línea (*Burnett AL*).

Dispositivos tipo bombas de vacío

Estos dispositivos producen presión negativa mientras que usan un anillo en la base del pene. Genera una tasa de éxito de 70%, los efectos adversos son leves y suelen ser más bien traumáticos, pero generan poca satisfacción por lo que suelen ser tratamientos de 2da línea también. Se debe tener precaución en aquellos pacientes anticoagulados.

Prótesis en el pene por medio de cirugía

Tratamiento quirúrgico con riesgos y beneficios que deben ser evaluados por el equipo quirúrgico y el paciente. Son tratamientos que se proponen luego de pasar por las segundas líneas en general.

Hiperplasia benigna de próstata

Se define como hiperplasia prostática benigna al agrandamiento de la próstata debido a excesivo crecimiento celular, tanto del estroma como del componente glandular (*Edwards*).

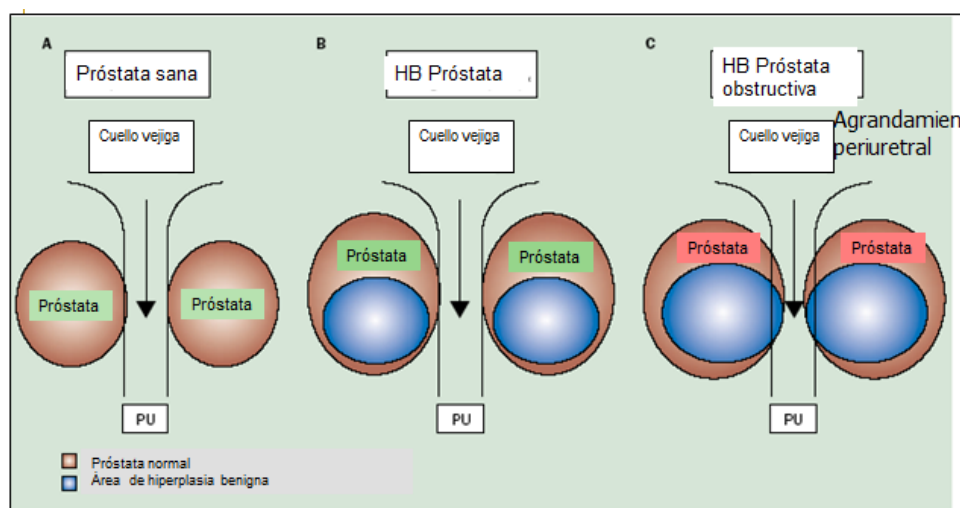
La próstata está compuesta de un tejido glandular y estroma, que representa un 60% del volumen. Buena parte de ese estroma está constituido por células musculares lisas ricamente innervadas por receptores alfa 1 (*Chughtai B*).

La glándula prostática se localiza en la base de la vejiga y es atravesada por la primera porción de la uretra ejerciendo un efecto de cierre sobre la misma. En la medida que se produce la hiperplasia benigna, se genera una dificultad progresiva en la evacuación de la orina de manera que la presión aumenta, pero el flujo urinario disminuye y se produce una retención crónica de orina (Figura 13.4).

Desde el nacimiento, la glándula prostática tiene solo un pequeño crecimiento hasta la pubertad en que, merced al aumento en los niveles de andrógenos, alcanza su tamaño de la edad adulta hacia la tercera década de la vida. En este momento la glándula puede llegar a pesar alrededor de 20 grs +/- 6 grs.¹⁷ A partir de este momento se estabiliza hasta los 45 años, edad en que suelen iniciarse los problemas de HBP.

Figura 13.2

Fisiopatología de la hiperplasia prostaticca benigna



La hiperplasia benigna de próstata es una condición frecuente, que puede hallarse en 8% de los pacientes a los 40 años, 60% a los 70 años y 90% a los 80 años.

Se calcula que la posibilidad de que los varones consulten por esta causa es de alrededor de 10 a 30%(Claus G).

Síntomas

Si bien el crecimiento de la próstata es un fenómeno común en los varones, menos de la mitad de los pacientes desarrollarán síntomas. Cuando tiene expresión clínica los síntomas pueden dividirse en irritativos y obstructivos(Sarma AV).

Los **síntomas irritativos** tienen una fisiopatología compleja, parecen ser debidos a una inestabilidad del músculo detrusor con contracciones espontáneas segmentarias atribuidas a la actividad de receptores muscarínicos M2 y M3. Tendremos entre ellos: polaquiuria, urgencia en la micción, nicturia y disuria.

Los **síntomas obstructivos** son ocasionados por la reducida distensibilidad de la uretra prostática y, entre ellos, tenemos: flujo pobre, interrupción del flujo durante la micción, vacilación al inicio de la micción, goteo postmiccional, sensación de evacuación incompleta.

Estos síntomas pueden ser agrupados en una escala de manera de tratar de objetivar lo mejor posible las manifestaciones del paciente. En ese sentido tenemos la escala IPSS (*International Prostate Symptom Score*) (Tabla 13.4).

En general la HBP suele ser bastante estable en el tiempo y solo 14% de los pacientes con síntomas moderados a severos tiene empeoramiento de su cuadro clínico en 5 años de seguimiento; 1 a 3% pueden desarrollar retención aguda de orina y sólo 6% necesitarán cirugía.

Por lo tanto, basados en su historia natural:

Los pacientes con síntomas leves con un score menor a 8 puntos pueden ser manejados de manera expectante con consultas anuales.

Tabla 13.3*Escala IPSS*

	Nunca	Menos de 1 vez de cada 5	Menos de la mitad de las veces	La mitad de las veces	Más de la mitad de las veces	Casi siempre
Conque frecuencia tuvo la sensación de no haber vaciado la vejiga luego de orinar.	0	1	2	3	4	5
Conque frecuencia debió orinar nuevamente antes de las 2 horas de la última micción.	0	1	2	3	4	5
Conque frecuencia tuvo micciones entrecortadas.	0	1	2	3	4	5
Conque frecuencia tuvo dificultades en contener la micción.	0	1	2	3	4	5
Conque frecuencia orinó con chorro débil.	0	1	2	3	4	5
Conque frecuencia le resultó difícil iniciar la micción.	0	1	2	3	4	5
Conque frecuencia se levanta a orinar de noche.	0	1	2	3	4	5

Los pacientes con síntomas moderados a severos con un score mayor a 8 puntos necesitan tratamiento (*Elterman D*).

Se recomienda evaluar en el paciente además de los síntomas urinarios irritativos, obstructivos y de almacenamiento, también síntomas de disfunción sexual.

Asimismo, una evaluación del PSA, de la función renal, flujometría urinaria, medición de residuo post-miccional incluso citología urinaria es recomendada en síntomas con más de 8 en el IPS y con potencial quirúrgico (*Elterman D*).

El seguimiento de estos pacientes se recomienda cada 3-6 meses.

Los Objetivos del tratamiento son:

- 1- Mejorar los síntomas y la calidad de vida.
- 2- Disminuir las complicaciones como la retención aguda de orina o la necesidad quirúrgica.

Las grupos de drogas disponibles para el tratamiento son:

- Alfa bloqueantes.
- Inhibidores de la 5 alfa reductasa.
- Antimuscarínicos.

Alfa bloqueantes

Estos agentes ocasionan bloqueo de los receptores alfa del cuello de la vejiga y las células musculares lisas de la próstata. Los antagonistas alfa logran caída de la resistencia al flujo urinario y mejoría de los síntomas.

Producen un rápido efecto sobre los síntomas del paciente, dentro de la semana, con reducciones del score sintomático de alrededor de 4 a 6 puntos. En el primer año de tratamiento los alfa bloqueantes son más efectivos en el control de los síntomas que los inhibidores de 5 alfa reductasa. Tienen un comienzo de acción más rápido en 1 a 2 semanas.

Entre estas drogas tenemos Terazosina, alfuzosina, tamsulosina, doxazosina, y silodosina. Son bloqueantes de los receptores alfa 1_a, 1_b, 1_d, pero existen diferentes afinidades por cada uno de ellos, lo que explica algunos efectos adversos. Terazosina, doxazosina y alfuzosina no son selectivos, por lo que desarrollan más efectos sistémicos. Tamsulosina es más selectivo de los receptores alfa 1_a, por lo que ocasionaría menos efectos sistémicos.

En eficacia clínica todos los alfa bloqueantes la logra, y sus efectos son comparables en metanálisis (Novara G). Por lo que si los síntomas no mejoran no tiene sentido intercambiar fármacos dentro del grupo.

Terazosina tiene una larga vida media que permite una sola toma diaria. La absorción es buena con una biodisponibilidad de un 90%, su vida media es de 12 horas y la duración de sus efectos es de 18 horas. Se administra en una dosis de 5 a 10 mg/día en una sola toma. Doxazosina tiene una vida media más larga de 10 a 20 horas y su duración de acción se extiende a 36 horas. Tamsulosina es un inhibidor alfa de larga vida media. Tiene efectos más selectivos sobre la próstata. Produciría menos hipotensión arterial.

Los efectos adversos de estas drogas dependen de su acción antagonista alfa y se mencionan: astenia 6 a 10%, hipotensión ortostática 6 a 8%, y mareos en 5 a 10%. También pueden producir congestión nasal. Pueden ocasionar síncope de primera dosis como consecuencia de la hipotensión, por lo que se recomienda que la administración inicial sea de noche. Los bloqueantes alfa no afectan el dosaje de PSA.

Los efectos adversos más locales como la disfunción eyaculatoria/ eyaculación retrógrada pueden aparecer y son más frecuentes en aquellos alfabloqueantes selectivos como la tamsulosina o silodosina.

Dentro del grupo la terazosina vs los otros ha demostrado tener más tasas de mareos, hipotensión y boca seca.

Hay que tener precaución con el uso de estos fármacos en pacientes que van a recibir una cirugía de cataratas ya que aumenta el riesgo de una complicación quirúrgica el iris flácido con mayor riesgo de complicaciones, por lo que se recomienda suspender unas semanas antes (Sandhu JS).

Dosis:

Terazosina 1 a 20 mg/día.

Doxazosina 1 a 8 mg/día.

Tamsulosina 0,4 a 0,8 mg/día.

Silodosina 4 a 8 mg/día

Inhibidores de la 5 alfa reductasa

Finasteride dutasteride

Inhiben la enzima 5 alfa reductasa tipo 2, con lo cual reducen la conversión de testosterona en dehidrotestosterona en la mayoría de los tejidos sensibles. El dutasteride bloquea la enzima tipo 1 y 2, con lo cual los niveles de dehidrotestosterona caen casi a cero.

Los pacientes con mayor probabilidad de responder a tratamiento con finasteride son aquellos que tienen volúmenes prostáticos mayores a 30 a 40 grs.

En eficacia han demostrado tanto en monoterapia como combinados con alfabloqueantes reducir síntomas y mejorar calidad de vida, y también en aquellos con próstata palpable agrandada o volúmenes aumentados como los mencionados retrasar la aparición de retención aguda de orina y de necesidad quirúrgica. Por lo que los inhibidores de 5 alfa reductasa logran cambiar la historia natural de la enfermedad.

Entre finasteride vs dutasteride solamente hay un estudio cabeza a cabeza en un año de seguimiento y no hubo diferencias en síntomas u cambios del volumen prostático. (*Sandhu*).

Su comienzo de acción es más lento, demorando 4 a 6 meses en notarse sus efectos. Reducen el tamaño de la próstata un 25% y mejoran los síntomas en la escala IPSS alrededor de 4 o 5 puntos. Finasteride es bien absorbido por la vía oral, tiene una vida media sérica de 6-8 horas y se elimina por orina y heces. No necesita corrección de las dosis en insuficiencia renal crónica y no se han reportado interacciones farmacológicas. La dosis recomendada de finasteride es de 5 mg/día, mientras que de dutasteride es de 0.5 mg/día.

Los efectos adversos están vinculados sobre todo a la función sexual, como ser: impotencia 4,3% y disminución del deseo sexual en aproximadamente 5,4%, reducción del volumen eyaculado y ginecomastia. Reducen los niveles del PSA y se ha mencionado también reducción del riesgo de cáncer de próstata, pero en contraposición ha aumentado la prevalencia de formas indiferenciadas con un score de Gleason mayor a 10.

Tratamiento combinado

Dado que cada una de estas drogas actúa por mecanismos diferentes teóricamente se podría plantear como una alternativa válida asociarlas en el tratamiento de la HBP. El tratamiento combinado, si bien tiene mayor costo y posibilidad de efectos adversos, permite reducir el riesgo de progresión de la enfermedad. Los pacientes tratados con ambas drogas tienen menos posibilidad de desarrollar retención aguda de orina y menos necesidad de cirugía. El

tratamiento combinado podría reservarse para pacientes con síntomas severos y volumen de la próstata mayor a 40 grs; sobretodo para el tratamiento sintomático en los primeros meses donde se inicia los 5 alfa reductasa y que no logran el control sintomático hasta más adelante en el tiempo (*Sandhu JS- Witt T*).

Inhibidores de la fosfodiesterasa-5

Los pacientes con hiperplasia prostática benigna sin disfunción eréctil pueden beneficiarse y reducir sus síntomas urinarios irritativos en el puntaje IPS de forma similar a los alfa antagonistas. Por lo tanto, pueden usarse de forma independiente de una disfunción eréctil para estos síntomas. El tadalafilo es el que ha tenido más eficacia demostrada, incluso cabeza a cabeza con tamsulosina y ha sido aprobado por la FDA; con un perfil de seguridad relativamente bueno aunque distinto a los alfa antagonistas con otros efectos adversos esperables (*Sandhu JS-Witt T*).

Antimuscarínicos

Los bloqueantes de los receptores M3 como oxibutinina, tolterodina, darifenasina y solifenasina mejoran los síntomas irritativos, pero más frecuentemente los obstructivos, ya que modulan la contractilidad del detrusor reduciendo el tono del músculo liso y evitando las contracciones y la urgencia miccional, nicturia y polaquiuria con residuos pos miccionales bajos (*Chughtai B*). No han mostrado eficacia en monoterapia, pero si lo han hecho en combinación para síntomas persistentes, como 2da línea.

Si bien es frecuente que desarrollen síntomas de sequedad bucal, constipación y retardo en el vaciamiento gástrico, no se ha reportado retención aguda de orina. Diferentes grupos de fármacos anticolinérgicos aumentaron el desarrollo de demencia a largo plazo en pacientes mayores de 70 años, por lo que hay que tener precaución con el uso de estos. Podrían ser una opción en pacientes, tratados con otras drogas, que persisten con síntomas.

Beta 3 agonistas

Los beta 3 agonistas actúan a nivel del músculo de la vejiga realizando relajación de la misma. Este grupo ha demostrado eficacia en combinación con alfabloqueantes para síntomas persistentes relacionados al almacenamiento como polaquiuria, urgencia miccional, nocturia e incontinencia.

Como monoterapia no ha demostrado adecuada eficacia clínica, aunque si demostró un perfil de seguridad adecuado.

En ensayos clínicos comparando alfabloqueantes + antimuscarínicos vs alfabloqueantes + B3 agonistas, prácticamente no se encontraron diferencias en la mejoría de los síntomas, pero el perfil de seguridad en cuanto a constipación, boca seca y otros síntomas fue mejor para este último.

Además, no se reportaron efectos adversos en la función sexual relacionados al grupo con B3 agonistas, y los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea y mareos. Potencialmente por su mecanismos de acción que suele escapar algo de selectividad para el receptor B3, la presión arterial y la frecuencia cardíaca pueden elevarse; sin embargo, no se han encontrado frecuencias de efectos adversos mucho más alta en los ensayos vs placebo. A pesar de eso, se han reportado casos en la farmacovigilancia de hipertensión severa con su uso y aumento de presencia de fibrilación auricular. Por lo que se generó una precaución con respecto a la seguridad cardiovascular.

Con respecto al aumento de retención urinaria, en su prospecto lo contempla, pero en los ensayos clínicos justamente para el tratamiento de hiperplasia prostática benigna sintomática no ha demostrado más casos que su grupo control.

Faltan más evidencias en grandes estudios observacionales y fase IV para detectar más efectos adversos en la población y a largo plazo(*Maestro Nombela*).

El representante aprobado por la FDA en ensayos clínicos fue el mirabegron en dosis de 50-100 mg/día. Se debe administrar con las comidas y en insuficiencia renal la dosis debe reducirse a 25 mg/día.

Extractos vegetales

Entre ellos tenemos: *pigeum africanum*, *populus tremulus*, *secale cereale*, *serenoa repens* (Saw Palmetto). A esta última se le atribuye una acción inhibidora de la 5 α reductasa(*Witt T*).

Los efectos de los extractos vegetales son menores y controvertidos. No han demostrado clara mejoría de los síntomas y no se recomiendan en la mayoría de las guías actuales(*Elterman*).

Cirugía

Entre las opciones quirúrgicas tendremos:

Resección transuretral

Producen mejoría de los síntomas y del flujo urinario. Si bien es una intervención menos agresiva, requiere internación. Tiene complicaciones, como estricturas de la uretra, impotencia, persistencia de los síntomas y eyaculación retrógrada.

Prostatectomía retropúbica

Es una opción ante glándulas de gran tamaño, que no pueden ser removidas adecuadamente por la vía transuretral. Las complicaciones inmediatas de la prostatectomía son infecciones y TEP y las tardías impotencia e incontinencia.

Otras opciones menos agresivas incluyen:

- a) Dilatación con balón.
- b) Colocación de un stent.
- c) Incisión transuretral.

Hay un retroceso de las técnicas quirúrgicas en favor del tratamiento médico, sin embargo, hay un grupo de pacientes que son candidatos para recibir tratamiento quirúrgico, como ser:

- Episodios reiterados de retención aguda de orina.
- Litiasis vesical.
- Retención crónica de orina con deterioro de la función renal.
- Infecciones urinarias recurrentes
- Síntomas refractarios a otras terapias.
- Hematuria recurrente.

Bibliografía

- Al-Sharefi A, Quinton R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2020 Sep;35(3):526-540. doi: 0.3803/EnM.2020.760.
- Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, Snyder PJ, Swerdloff RS, Wu FC, Yialamas MA. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 May 1;103(5):1715-1744. doi: 10.1210/jc.2018-.
- Burnett AL, Nehra A, Breau RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, Heidelbaugh J, Khera M, McVary KT, Miner MM, Nelson CJ, Sadeghi-Nejad H, Seftel AD, Shindel AW. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *J Urol*. 2018 Sep;200(3):633-641. doi: 10.1016/j.juro.2018.05.004.
- Chughtai B, Forde J, Thomas D, Laor L, Hossain S, Woo HH, Te AE. Benign prostatic hyperplasia. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16031. doi: 10.1038/nrdp.2016.31.-Claus G. Roehrborn, MD Male Lower Urinary Tract Symptoms (LUTS) and Benign Prostatic Hyperplasia (BPH) *Med Clin N Am* 95 (2011) 87–100

- Domes T, Najafabadi BT, Roberts M, Campbell J, Flannigan R, Bach P, Patel P, Langille G, Krakowsky Y, Violette PD. Canadian Urological Association guideline: Erectile dysfunction. *Can Urol Assoc J*. 2021 Oct;15(10):310-322. doi: 10.5489/cuaj.7572.
- Dull P, Reagan RW Jr, Bahnson RR. Managing benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician*. 2002 Jul 1;66(1):77-84.
- Eardley I, Mirone V, Montorsi F, Ralph D, Kell P, Warner MR, Zhao Y, Beardsworth A. An open-label, multicentre, randomized, crossover study comparing sildenafil citrate and tadalafil for treating erectile dysfunction in men naïve to phosphodiesterase 5 inhibitor therapy. *BJU Int*. 2005 Dec;96(9):1323-32. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05892.x.
- Edwards J. Benign prostatic hyperplasia. *Am Fam Physician*. 2008;77:1403.
- Elterman D, Aubé-Peterkin M, Evans H, et al. UPDATE – Canadian Urological Association guideline: Male lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia. *Can Urol Assoc J*. 2022;16(8):245-56. doi: 10.5489/cuaj.7906.
- Ellenberg SS; Testosterone Trials Investigators. Effects of Testosterone Treatment in Older Men. *N Engl J Med*. 2016 Feb 18;374(7):611-24. doi: 10.1056/NEJMoa1506119.
- Heidelbaugh JJ. Management of erectile dysfunction. *Am Fam Physician*. 2010 Feb 1;81(3):305-12.
- Kim EH, Larson JA, Andriole GL. Management of Benign Prostatic Hyperplasia. *Annu Rev Med*. 2016;67:137-51. doi: 10.1146/annurev-med-063014-123902.
- Maestro Nombela A, Almodóvar Carretón MJ, Saavedra Quirós V, Barreda Velázquez C, Jamart Sánchez L. Mirabegrón ¿un avance en el síndrome de vejiga hiperactiva?. *Farm Hosp* [Internet]. 2017 Jun [citado 2024 Ago 24];41(3):410-22. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432017000300410&lng=es. doi: 10.7399/fh.2017.41.3.10620.
- Muneer A, Kalsi J, Nazareth I, Arya M. Erectile dysfunction. *BMJ*. 2014 Jan 27;348 doi: 10.1136/bmj.g129.
- Novara G, Chapple CR, Montorsi F. A pooled analysis of individual patient data from registrational trials of silodosin in the treatment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms (LUTS) suggestive of benign prostatic hyperplasia (BPH). *BJU Int*. 2014 Sep;114(3):427-33. doi: 10.1111/bju.12712.
- Roehrborn CG. Male lower urinary tract symptoms (LUTS) and benign prostatic hyperplasia (BPH). *Med Clin North Am*. 2011 Jan;95(1):87-100. doi: 10.1016/j.mcna.2010.08.013.
- Sandhu JS, Bixler BR, Dahm P, et al. Management of lower urinary tract symptoms attributed to benign prostatic hyperplasia (BPH): AUA Guideline amendment 2023. *J Urol*. 2023;10.1097/JU.0000000000003698. doi: 10.1097/JU.0000000000003698.
- Sarma AV, Wei JT. Clinical practice. Benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. *N Engl J Med*. 2012 Jul 19;367(3):248-57. doi: 10.1056/NEJMcp1106637. Erratum in: *N Engl J Med*. 2012 Aug 16;367(7):681.

- Seftel A. Critical Update of the 2010 Endocrine Society Clinical Practice Guidelines for Male Hypogonadism: A Systematic Analysis. *Mayo Clin Proc.* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.06.002>.
- Sharma R, Oni OA, Gupta K, et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J.* 2015;36:2706-15. doi: 10.1093/eurheartj/ehv346.
- Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction. *Lancet.* 2013 Jan 12;381(9861):153-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60520-0.
- Snyder PJ, Bhasin S, Cunningham GR, Matsumoto AM, Stephens-Shields AJ, Cauley JA, Gill TM, Barrett-Connor E, Swerdloff RS, Wang C, Ensrud KE, Lewis CE, Farrar JT, Cella D, Rosen RC, Pahor M, Crandall JP, Molitch ME, Cifelli D, Dougar D, Fluharty L, Resnick SM, Storer TW, Anton S, Basaria S, Diem SJ, Hou X, Mohler ER 3rd, Parsons JK, Wenger NK, Zeldow B, Landis JR, Wilt T Benign prostatic hyperplasia Part 2: treatment *BMJ* 2008; 336: 206
- Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16003. doi: 10.1038/nrdp.2016.3.
- Yeap BB, Wu FCW. Clinical practice update on testosterone therapy for male hypogonadism: Contrasting perspectives to optimize care. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019 Jan;90(1):56-65. doi: 10.1111/cen.13888.
- Zartozky V, Huang M. Systematic literature review of the risk factors, comorbidities, and consequences of hypogonadism in men. *Andrology.* 2014;2(6):819-31.

CAPÍTULO 14

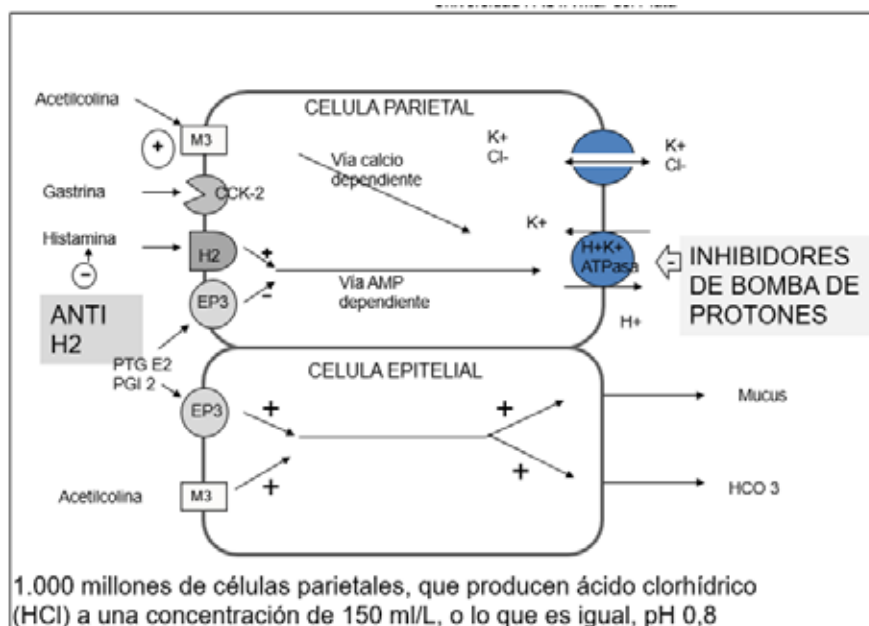
Farmacología del aparato digestivo

Eliseo Hernán Ferrari y Elizabeth Banega

Uso racional de antiácidos

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), la ulceración péptica, la dispepsia no ulcerosa, la gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) son entidades, todas diferentes, que tienen en común un mecanismo de daño vinculado al ácido gástrico (*Keith A-Spechler S*).

El estómago humano contiene más de 1.000 millones de células parietales, en el cuerpo y fundus gástrico. Producen ácido clorhídrico (HCl) a una concentración de 150 ml/L, o lo que es igual, pH 0,8. La secreción ácida en las células parietales responde a diferentes mediadores, entre los cuales tenemos:

Figura 14.1*Célula parietal*

- a) La acetilcolina liberada por las terminaciones nerviosas vagales posganglionares intramurales, que se une al receptor muscarínico tipo M3 (actuación neurócrina).
- b) La gastrina producida por las células G antrales y liberada en el torrente circulatorio, se une al receptor CCK (colecistoquinina) (actuación hormonal).
- c) La histamina almacenada por los mastocitos y células enterocromafines, que se une a un receptor H2 en las células parietales (*Keith A-Spechler S-Esplugues V*).

Todas ellas actúan sobre receptores del tipo de las proteínas G que se hallan en la membrana basal de la célula parietal (Figura 1). Los receptores muscarínicos y gastrínicos terminan por activar una fosfolipasa C que produce inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol. El IP3 libera calcio intracelular. La estimulación de receptores histaminérgicos H2 activa la adenilciclase y eleva las concentraciones de AMPc. Todo ello lleva como paso final a la activación de una enzima que se halla en el polo apical de la célula parietal, la H^+/K^+ -ATPasa que intercambia H^+ por K^+ en una proporción de 1:1.

El pH en la luz gástrica es alrededor de 2, de manera que, si no existiera la barrera mucosa gástrica, se produciría daño directo del epitelio. La integridad de la barrera está asegurada por varios elementos como son el moco gástrico, la secreción de bicarbonato, el flujo sanguíneo, las prostaglandinas y la actividad de las células de la mucosa gástrica.

El moco gástrico forma una capa delgada superficial de 2 micrones de espesor. Constituye una barrera para el paso de los hidrogeniones. Esto facilita que se forme un gradiente entre el PH de la luz gástrica que es de 2, mientras el de la superficie de las células es de 7.

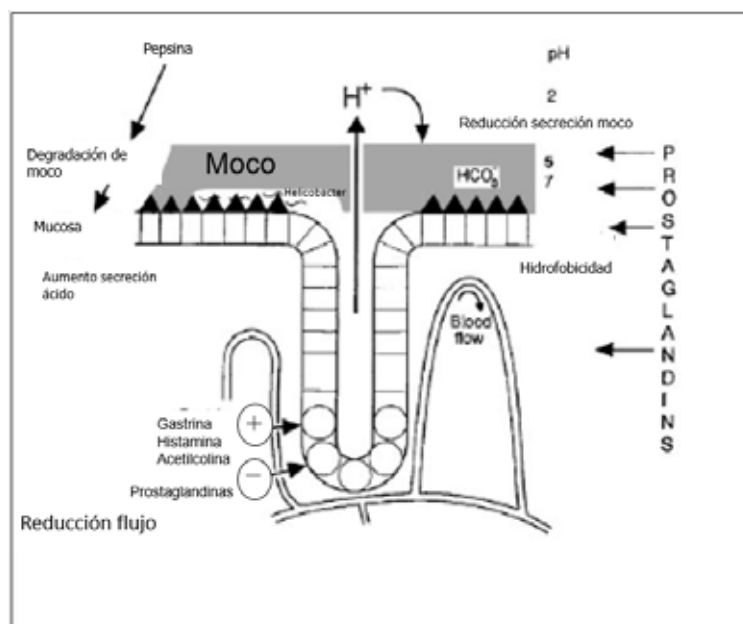
La secreción de bicarbonato en el polo luminal facilita la conservación de ese gradiente. Ambos, moco y bicarbonato, son segregados por las células epiteliales y el principal estímulo son las prostaglandinas, que de esa manera tienen un rol protector.

Otros elementos que colaboran en el mantenimiento de la barrera mucosa es la microcirculación capilar, que es mantenida por la actividad de las prostaglandinas (PTG), y el óxido nítrico. Contribuye al mantenimiento de la barrera mucosa la capacidad de multiplicación de las células facilitadas por factores de crecimiento locales y PTG (Figura 2).

En definitiva, las enfermedades vinculadas a la actividad ácido-péptica, se pueden concebir como un desequilibrio entre los factores defensivos y los factores agresivos.

Figura 14.2

Barrera mucosa gástrica



Antiácidos

Los antiácidos se pueden clasificar en varios grupos, entre los cuales tenemos los inhibidores de bomba de protones, antihistamínicos y antiácidos de contacto.

Inhibidores de bomba de protones (ibp)

Mecanismo de acción

Los inhibidores de bomba de protones arriban a la célula parietal donde ejercen sus efectos por vía sanguínea, dado que son liposolubles. En el medio ácido del canalículo se protonizan, perdiendo la solubilidad. Los IBP son prodrogas, que se transforman en sulfenamidas tetracíclicas, las cuales se unen a residuos cisteína de la subunidad alfa de la bomba H/K ATPasa y la inactivan en forma irreversible. Sus efectos son máximos cuando la bomba de protones esta activa, lo que sucede con las comidas. Por ende, el momento óptimo para administrar un IBP seria 30 minutos antes de las comidas (*Keith A-Spechler S-Vanderhof B*).

La máxima inhibición la obtienen luego de 5 a 7 días de administración.

Usos e indicaciones

- Dispepsia.
- Esofagitis por reflujo.
- Úlcera péptica.
- Infección por helicobacter pylori.
- Hemorragia digestiva alta.
- Profilaxis de la úlcera de stress.

Dispepsia

Se refiere a un grupo de síntomas referidos al abdomen superior. Los pacientes pueden consultar por dolor o quemazón epigástrica, sensación de plenitud postprandial, saciedad precoz, náuseas y vómitos, o diferentes combinaciones de ellos (*Ford A-Fisher R-Dickerson L-Tack J*).

La dispepsia funcional se define como todo síntoma referido al sistema gastroduodenal en ausencia de una causa orgánica, sistémica o metabólica que lo explique (*Fisher R-Ford A-Talley N*).

La prevalencia es muy elevada, y varía según los criterios adoptados para la definición. La prevalencia es de 8 a 12% (*Ford Alexander C, Sanjiv Mahadeva*).

Dispepsia no investigada, se trata de pacientes con síntomas de dispepsia, a los que no se les ha realizado estudios para excluir úlcera, malignidad u otra causa orgánica que la justifique (*Ford A-Talley N*).

Dispepsia investigada, son pacientes con síntomas de dispepsia quienes han sido estudiados para buscar causa estructural.

Ante un paciente con síntomas dispépticos se deben investigar síntomas de alarma que obligan a estudiar al paciente sin demoras. Excluir ingesta de aspirina o AINEs. Excluir reflujo, pues los síntomas son los suficientemente claros como para diferenciarlos.

Dispepsia funcional

Se distinguen distintas formas de presentación dentro de las dispepsias. Las dos más frecuentes son el síndrome de distress postprandial y el dolor epigástrico. Otras formas de presentación como náuseas y vómitos funcionales, síndrome de rumiación o aerofagia y eructos repetidos son menos comunes (*Talley N*).

El síndrome de distress postprandial designado como la categoría, se define como una sensación molesta de distensión postprandial después de comidas ordinarias, varias veces por semana, acompañado de saciedad precoz varias veces por semana.

Los síntomas deben estar presentes por, al menos, 3 meses, con síntomas de inicio 6 meses antes.

El síndrome de dolor epigástrico corresponde a la categoría, se presenta con dolor o quemazón localizada en epigastrio varias veces por semana, de carácter intermitente. No generalizado a otras regiones del tórax y no mejora con la defecación.

Los síntomas deben estar presentes por, al menos, 3 meses, con síntomas de inicio 6 meses antes.

Antes se denominaban estas categorías como dispepsia símil úlcera y dispepsia tipo dismotilidad, y en otras épocas dispepsia hiperesténica e hiposténica, respectivamente. Muchas veces existe cierto grado de superposición entre ambas y muchos pacientes comparten elementos de ambas categorías. En algunas series hasta un 20 a 40% de los pacientes que consultan por dispepsia pueden tener una causa orgánica que la justifica. Los hallazgos más frecuentes son en 20% de los casos, signos de esofagitis por reflujo, en 15 a 20% úlcera péptica y duodenitis. En menos del 1% se detecta cáncer gástrico (*Tack J-Fisher R-Dickerson L*).

La mayor parte de las dispepsias no reconocen una causa clara y se ha apelado a varias hipótesis para explicar el origen de los síntomas. Entre ellas tenemos desórdenes de la motilidad gastrointestinal, tales como vaciamiento gástrico lento, falta de distensión del fundus gástrico, o hipersensibilidad gástrica. La hipersensibilidad duodenal ha sido también reportada como causal. Otras causas posibles son el reflujo biliar, disquinesias biliares, o trastornos de la motilidad del intestino delgado.

La teoría psiquiátrica explicaría la presencia de dispepsia por trastornos de somatización, ansiedad o depresión.

La hipersecreción ácida gástrica desde hace años se inculpa como causa de dispepsia, sin embargo, la dispersión de valores obtenidos en estudios de secreción gástrica no permite extraer conclusiones válidas.

También se ha postulado que la infección por *helicobacter pylori* estaría implicada, pero los resultados han sido discordantes cuando se evalúa la respuesta al tratamiento de erradicación (*Ford A-Blum A- Blaser M*) (Figura 14.3).

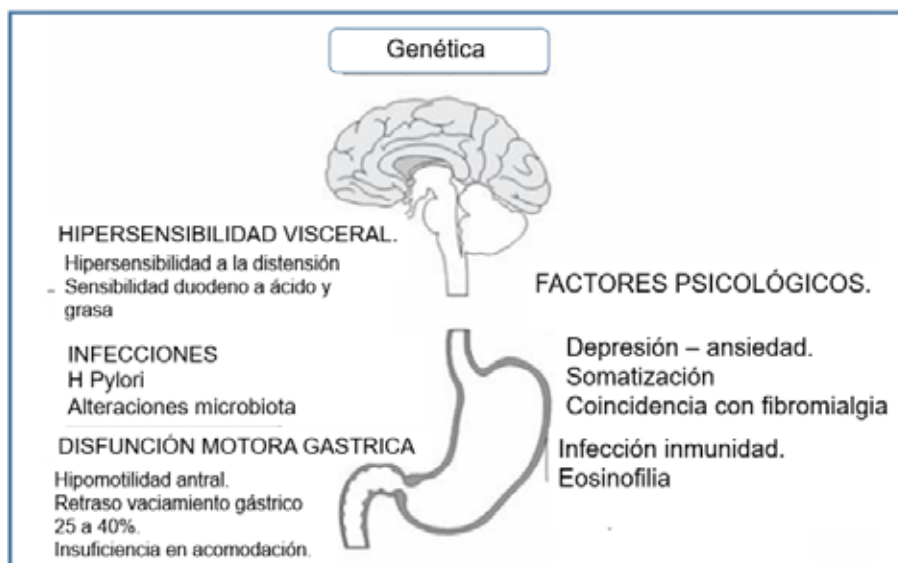
Manejo del paciente con dispepsia

Se calcula que se puede hallar ulcera en uno de cada 20 pacientes con dispepsia que son investigados (*Ahmadi M*). Por esta razón, es un tema de controversia cuál es el mejor momento para la solicitud de la endoscopia (*Ofman J*).

Hay pacientes cuyas características clínicas permiten sospechar una causa orgánica y, entonces, es indispensable realizar una pronta endoscopia. Esto es lo que se denominan banderas rojas o *red flags*. En este grupo tendremos pacientes de más de 45 años, síntomas de alarma como pérdida de peso, antecedentes familiares de cáncer, hemorragia digestiva, disfagia, vómitos o anemia, o síntomas refractarios al tratamiento médico (*Tack J-Fisher R-Dickerson L-Ahmad M*).

En principio se plantea el tipo de tratamiento según los síntomas dominantes del paciente. Uno de los grandes inconvenientes que dificulta la interpretación es la elevada tasa de respuesta a placebo, que es de 30 a 40% (*Talley N*).

La eficacia de los antiácidos es modesta. En el caso de la dispepsia tipo dolor epigástrico, se sugiere realizar tratamiento antiácido. Se pueden emplear inhibidores de bomba de protones o ranitidina. No hay grandes diferencias entre ambos en cuanto a eficacia en pacientes con dispepsia. La duración planteada del tratamiento es de 4 a 8 semanas, aunque, si no se objetiva respuesta en 10 días, es conveniente hacer endoscopia. Lo mismo se sugiere estudiar a aquellos pacientes cuyos síntomas recidivan luego de un tratamiento empírico inicial.

Figura 14.3*Causas de dispepsia*

En el caso de la dispepsia tipo distress postprandial o símil dismotilidad se sugiere tratamiento con drogas proquinéticas tales como domperidona 10 mg antes del almuerzo y cena. La metoclopramida podría ser una opción, pero ocasiona efectos adversos, como ser síndromes extrapiramidales, lo que la relegan para uso prolongado. Otras opciones son cinitapride y mosapride. La respuesta a los proquinéticos es de alrededor de 45 a 50% pero los estudios son de pobre calidad (*Ford A-Fox R*).

La erradicación de *Helicobacter pylori* en pacientes con dispepsia ha dado resultados discordantes. En algunos trabajos se ha visto falta de beneficios (*Talley N, Vakil N-Loren Laine*). En otros casos se lograron beneficios, pero en todo caso fueron menores con un NNT de 15 (*Ford A-Talley N-Siddique O*).

Es materia de debate el papel de los psicofármacos en el manejo de los pacientes con dispepsia. Recientes estudios mostraron alguna mejoría en pacientes con el uso de antidepresivos tricíclicos. Sobre los IRS no hay evidencias y no se recomiendan las benzodiacepinas por el riesgo de adicción (*Talley N-Ford A*).

Úlcera

La **úlcera péptica** es una lesión deprimida de la mucosa que atraviesa la *muscularis mucosae* y resulta de la agresión a las células epiteliales por parte del ácido y las pepsinas del lumen (*Chan F-Malfertheimer P*). Las erosiones son lesiones deprimidas más superficiales de la mucosa gastrointestinal que no comprometen la *muscularis mucosae*. Si bien el diagnóstico de certeza sería histológico, en la práctica diaria el diagnóstico se realiza mediante visualización

directa o indirecta de la mucosa afectada. Se define convencionalmente como úlcera cuando el diámetro de la lesión observable por endoscopia es mayor a 5 mm (*Chan F-Malfertheimer P-Almadi M*).

La incidencia de úlcera péptica es de 0,1 a 0,3% por año (*Sung JJ-Lanas A*). La prevalencia se ha reducido en los últimos años, y se calcula en 0,1 a 1,5% de la población general (*Sung JJ-Lanas A-Almadi M*). La úlcera duodenal predomina en países occidentales y la úlcera gástrica en países asiáticos.

La úlcera tiene que ver con un desbalance entre factores agresivos y defensivos en la mucosa digestiva.

Entre los factores agresivos figura la infección por *H pylori* y el consumo de AINEs. Los pacientes que consumen AINEs tienen un riesgo de desarrollo de úlcera gástrica de 10 a 30% a largo plazo con posible desarrollo de complicaciones en 2 a 4% (*Almadi M*). La aspirina en dosis antiagregante también produce injuria con un riesgo 2 veces mayor (*Lanas A*).

Los antiinflamatorios afectan la mucosa del aparato digestivo en toda su extensión. Aunque la afección más conocida es la gastroduodenal. Los efectos adversos sobre la mucosa gastroduodenal tienen que ver con un mecanismo sistémico y uno local. La injuria local es derivada de un daño tóxico del moco gástrico como consecuencia de la disminución de la hidrofobicidad. Existe también un daño directo de las membranas fosfolípídicas en las células del tracto digestivo. Los AINEs en general, con algunas diferencias entre ellos aumentan el riesgo de úlcera alrededor de 4 veces, y la aspirina administrada como antiagregante 2,9 veces (*Kalyanakrishnan Ramakrishnan-Ahmadi M*).

Los efectos sistémicos parecen jugar un rol predominante en el mecanismo de daño. Los efectos antiinflamatorios de estas drogas son debidos a la inhibición de la ciclooxigenasa, y por este mecanismo comprometen la síntesis de prostaglandinas. Se reconocen dos isoenzimas de la COX: la COX 1 se halla en los tejidos en forma fisiológica en estómago, riñón, intestino y plaquetas. Facilita la síntesis de prostaglandina E2, que juega un rol fundamental en la defensa de la barrera mucosa gástrica de la ciclooxigenasa, sobre todo la isoenzima COX 1.

Helicobacter pylori (HP) en el tracto digestivo

Es un bacilo *GRAM* negativo que coloniza la superficie de la mucosa gástrica. Se considera que afecta alrededor de un 50% de la población mundial. Con una gran variabilidad vinculada al estado socioeconómico. La vía de contagio es fecal-oral. Las personas de pobre situación socioeconómica tienen aumento de riesgo de adquisición de la infección (*Fallone C-Mc Coll K-Crowe S-Suerbaum S*). La prevalencia ha mermado en Estados Unidos desde un 35% (*Siddique O*) a 6%, pero permanece elevada en África 79% y América latina 63% (*Almadi M*).

El HP, una vez ingerido, se adhiere a la superficie mucosa a través de adhesinas de superficie. El estómago desarrolla una respuesta inflamatoria local en la mucosa gástrica. En esta participan neutrófilos y linfocitos T y B. Se producen localmente interleuquinas 1, 2, 6 y 8.

Esta última tiene un rol central en la patogénesis a través de la activación de los neutrófilos. También se produce una vigorosa respuesta humoral, que no ayuda en la curación (*Mc Coll K - Crowe S-Suerbaum S*).

La infección crónica generada por el HP puede ocasionar hipoclorhidria o hiperclorhidria y así determinar el tipo de lesión dominante. Si se produce gastritis predominante antral, se reduce la población de células D secretoras de somatostatina y se incrementa la producción de ácido y gastrina. Este tipo de compromiso predispone a la úlcera duodenal. La inflamación compromete antro gástrico extendiéndose en toda la profundidad de las foveolas. La región más profunda de las glándulas gástricas se encuentra respetada. De ello deriva la denominación de gastritis crónica superficial o gastritis tipo B. La secreción de gastrina se halla incrementada por estimulación de las células G que se localizan precisamente en el antro gástrico, donde la inflamación por *Helicobacter pylori* es más relevante. Asimismo, las células D, productoras de somatostatina, se encuentran reducidas en número y, con ello, se pierde parte del control inhibitorio sobre la secreción clorhidropéptica (*Mc Coll K-Crowe S-Suerbaum S*).

La secreción de bicarbonato en el duodeno se reduce facilitando que el balance defensivo de la mucosa se vea comprometido. Se desarrolla metaplasia gástrica en el duodeno, la cual se halla presente en 30% de las personas normales y, en mayor proporción, en los pacientes portadores de HP. Este cambio histológico del duodeno se asocia a mayores niveles de secreción ácida. Asimismo, provee un sitio para la adherencia del HP en la mucosa duodenal y facilita el desarrollo de la úlcera duodenal. Cuando la gastritis inducida por HP adopta un aspecto predominante en el cuerpo gástrico, puede afectar la secreción ácida. Esto predispone en mayor medida a la úlcera gástrica, pero puede desarrollar metaplasia intestinal y riesgo a largo plazo de cáncer gástrico (*McColl K-Crowe S*).

La mayor parte de los pacientes con presencia de HP permanecen asintomáticos, aunque algunos de ellos pueden desarrollar complicaciones, entre las cuales tenemos úlcera péptica, dispepsia, linfoma MALT y cáncer gástrico (*Kenneth E-Crowe S-Suerbaum S*).

La úlcera péptica se desarrolla en alrededor de 10 a 15% de los pacientes con infección por HP, y en ellos la erradicación reduce significativamente el riesgo de recidivas (*Kenneth E-Crowe S-Suerbaum S*).

Hay una fuerte asociación epidemiológica entre cáncer gástrico y la presencia de HP, la mayor parte de los pacientes con infección por HP no progresan y permanecen asintomáticos. El riesgo es mayor en los que desarrollan gastritis atrófica y metaplasia intestinal. También hay mayores riesgos en países con alta incidencia de que (cáncer gástrico) como ser el sudeste asiático y Japón (*Ford A, Forman D-Siddique O-Cebriana A*).

En los pacientes con dispepsia la asociación es más controvertida. En muchos casos la erradicación no ha mostrado beneficios (*Blum A, Talley*).

En presencia de linfoma MALT se indica erradicar, lo que a veces logra la regresión por sí sola si es tomado precozmente.

En cáncer de esófago la relación es inversa. La reducción de la prevalencia de la infección por *H pylori*, probablemente por las mejores condiciones sanitarias, ha generado un incremento

del desarrollo de cáncer de esófago distal tipo adenocarcinoma. Se atribuye a la menor secreción ácida ocasionada por la gastritis crónica (*Cebriána A*).

Indicaciones de erradicación

- Úlcera péptica.
- Cáncer gástrico temprano.
- Linfoma MALT.
- Antecedentes familiares de cáncer gástrico.
- Anemia ferropénica inexplicada.
- Uso crónico de AINEs.
- PTL.
- Dispepsia estudiada

Para la detección de *H Pylori* podemos recurrir a la biopsia y demostración histológica en la mucosa gástrica del paciente. La biopsia se realiza en la región antral prepilórica (*Siddique O*). La sensibilidad del método utilizando tinción con técnica de Steiner se aproxima a un 82 a 95% y es considerado el *gold standard* del diagnóstico. Se puede hacer test de ureasa en la biopsia, que tiene una sensibilidad de 90%, pero el uso previo de IBP reduce su positividad.

Los pacientes con úlcera duodenal tienen una elevada prevalencia de positividad de HP, que llega al 80 a 90% de los casos. Es algo menor en úlcera gástrica. Está creciendo en los últimos años la prevalencia de úlceras duodenales HP negativas.

Se puede hacer serología, pero su papel es más controvertido. Si bien su positividad hace diagnóstico de infección, no permite comprobar la erradicación por su persistencia luego de curado el paciente. (*Kenneth E-Crowe S-Suerbaum S*).

La prueba de ureasa en el aliento tiene una sensibilidad reportada de 95% y especificidad similar. Pierde sensibilidad en los pacientes tratados con IBP.

El test antigénico en materia fecal también es muy sensible (95%) y específico (95%), similar al anterior. También su sensibilidad se reduce, si el paciente está tomando IBP.

En caso de hallar HP en los pacientes con úlcera péptica, la erradicación del *Helicobacter* reduce significativamente la tasa de recidivas de un 65-95% a un 5-12% por año con un nivel de evidencia A. Parecería que, lograda la erradicación, no es necesario continuar el tratamiento en pacientes con úlcera duodenal no complicada, aunque habitualmente se suele prolongar el tratamiento con IBP hasta completar 8 semanas, en general (*Kalyanakrishnan Ramakrishnan*).

Los esquemas de erradicación que se han ensayado son múltiples. Los tratamientos concomitantes son aquellos donde los antibióticos se asocian al antiácido en forma conjunta. Otra posibilidad son los llamados **regímenes secuenciales**, donde los antibióticos se administran en sucesión junto con los antiácidos.

Los esquemas concomitantes pueden ser triples, como el régimen MOC (metronidazol-omeprazol-claritromicina) o el régimen AOC (amoxicilina-omeprazol-claritromicina). Estos esquemas fueron muy empleados los últimos años. La resistencia a claritromicina ha crecido y en muchos países la tasa de erradicación se ha reducido a menos de 70% (*Crowe S-Siddique O-Ahmad A*). En Estados Unidos la resistencia a claritromicina ha llegado a un 10 a 25% y al metronidazol de 30 a 40%. En el consenso de Toronto limitaron el uso de terapia triple solo a regiones con tasas de resistencia a claritromicina que sean menores a 15% (*Fallone C*).

Actualmente, en general se recomienda terapia cuádruple (compuesta de un inhibidor de la bomba de protones, claritromicina, amoxicilina y metronidazol) como primera línea de tratamiento (*Fallone C-Siddique O-Ahmad A*).

Se han propuesto nuevos esquemas de tratamiento, entre ellos el empleo de levofloxacina, que tiene como ventaja un nivel de resistencia más bajo. Esto convierte a la levofloxacina en una opción ante un fracaso al tratamiento de primera línea (*Ahmad A*).

En los esquemas secuenciales, los regímenes de antibióticos son administrados en forma sucesiva. Una de las opciones sería 5 días de terapia doble con omeprazol y amoxicilina, seguidos de terapia triple por 5 días con omeprazol, metronidazol y claritromicina. Otra posibilidad sería 7 días de IBP más amoxicilina, seguidos de 7 días de IBP más claritromicina y metronidazol (*Greenberg R-Lanas A-Bao S*).

La prolongación del tratamiento por 14 días aumenta la tasa de erradicación y es recomendado según el consenso de Toronto (*Crowe S-Fallone C-Siddique O*).

Ante un fracaso de tratamiento, la claritromicina no debería emplearse en una segunda oportunidad. En segunda línea se puede utilizar bismuto, asociado a metronidazol, tetraciclina y levofloxacina (*Crowe S-Fallone C-Siddique O*).

Dado que ha crecido la tasa de resistencia, hoy la tasa de fracasos al tratamiento es de alrededor de 10 a 30%. Por esta razón se recomienda un control de erradicación, que se puede hacer con una nueva endoscopia, o con test de ureasa en el aliento o test antigénico en materia fecal (*Crowe S-Fallone C-Siddique O*).

Manejo de la úlcera

Luego de la erradicación del HP, en presencia de úlcera gástrica se debería continuar con IBP a dosis simple durante 5 semanas más, completando 6 a 8 a semanas de tratamiento aproximadamente. Se recomienda control endoscópico de curación (*Lanas A*).

En la úlcera duodenal se erradica HP y luego se debe continuar con IBP a dosis simple durante 3 semanas más.

Si la úlcera es originada por AINEs, se debe administrar IBP por 6 a 8 semanas.

No hay diferencias en eficacia entre los distintos IBP, en estudios comparativos entre esomeprazol, lanzoprazol y otros IBP (*Ahmad A*).

Las úlceras HP negativas y AINEs negativas representan 20 a 40% de los casos. Si son úlceras duodenales, se recomienda IBP en dosis doble por 4 semanas. Se debe descartar consumo subrepticio de AINEs. Se debe descartar que no haya consumido: IBP, bismuto, ATBs. Si son úlceras gástricas, se debe administrar IBP dosis doble 6 semanas.

Si no responde se debe investigar hipersecreción gástrica.

Pese a que se reconoce el potencial carcinogénico de la infección por *helicobacter*, dado que intervienen en el desarrollo del cáncer gástrico múltiples factores adicionales, no se recomienda el cribado y erradicación poblacional. Otros, en cambio, recomiendan el cribado en poblaciones de alto riesgo, pero no definen con claridad cuáles son las poblaciones de riesgo.

Esofagitis por reflujo gastroesofágico

Se define como el escape del contenido gástrico hacia el esófago, con capacidad de producir esofagitis, ocasionar trastornos en la calidad de vida y producir complicaciones (*Fass R-Moayyedi P-Fox R*).

La prevalencia es elevada, afectando a un 10 a 20% de la población general. Los síntomas de reflujo se hallan presentes en forma diaria en 5% de las personas, en 12% hay síntomas semanales y en 25% una vez por mes (*Fass R-Moayyedi P-Fox R*).

En el desarrollo de la esofagitis por reflujo entran en juego varios factores. Existen factores defensivos y factores agresivos.

Entre los factores defensivos tenemos la resistencia mucosa, el clearance esofágico y el tono del esfínter esofágico inferior (EEI). El esfínter es un segmento de músculo liso localizado en el esófago distal. Tiene una presión de alrededor de 15 mm Hg por encima de la presión intragástrica. El EEI se relaja ante el paso de alimentos y saliva. Puede haber relajaciones transitorias sin relación con las comidas, que pueden desencadenar reflujo. Colabora en la fusión antirreflujo asas de musculatura lisa del estómago que enlazan el esfínter, y los pilares del diafragma (*Fass R-Moayyedi P-Mittal R*).

Entre los Factores agresivos tenemos la obesidad, que ocasiona aumento de la presión abdominal y facilita el reflujo el desarrollo de hernia de hiato. El ácido clorhídrico, las secreciones pancreáticas, la bilis y la pepsina. La presencia de hernia de hiato favorece el desarrollo de reflujo (*Sabine R-Mittal R*).

Hay varios alimentos que ocasionan reflujo como el chocolate, las grasas, alcohol, cítricos y menta. El tabaquismo también aumenta el riesgo de reflujo al igual que varias drogas como teofilina, diazepam, nitratos, estrógenos y gestágenos. Parece tener una asociación negativa con *Helicobacter pylori*, aunque es materia de controversia este aspecto (*Fass R-Moayyedi P*).

Hay síntomas típicos como ser pirosis y regurgitación. La pirosis se define como una sensación de quemazón de localización retroesternal que, a veces, llega hasta el cuello. Se presenta sobre todo 30 minutos a 2 horas después de las comidas, dura menos de 10 minutos usualmente y no persiste toda la noche.

Los pacientes pueden referir regurgitación de los alimentos ácida o amarga.

La presencia de estos síntomas, de por sí, suele ser diagnóstica. Puede haber otros síntomas como sialorrea, eructos, disfagia, náuseas y vómitos.

A veces desarrollan síntomas extradigestivos como:

- Asma.
- Tos crónica.
- Ronquera.
- Dolor torácico.
- Fibrosis pulmonar.
- Alteraciones del esmalte dentario (*Powell J*).

Figura 14.4

Mecanismos de desarrollo de reflujo



La endoscopia alta tiene pobre sensibilidad. La mayor parte de los pacientes no tienen alteraciones endoscópicas, son esofagitis no erosivas, que son las más comunes. Un 20 a 30%, tiene erosiones, en tal caso los hallazgos endoscópicos se clasifican de acuerdo con la escala sugerida en la clasificación de los Ángeles. Se debe indicar en los pacientes mayores de 50 años, en casos de falta de respuesta luego de 8 semanas de tratamiento empírico, o ante sospecha de complicaciones por la presencia de disfagia, pérdida de peso o masa epigástrica palpable (*Fass R-Moayyedi P*).

En casos de duda podría indicarse la PH metría, que tiene una sensibilidad de 79 a 96% y una especificidad 85-100% (*Fass R-Moayyedi P*).

La seriada EFGD es de poca utilidad. Podría ser de utilidad para el diagnóstico de complicaciones vinculadas al reflujo, como ser úlceras y, sobre todo, estricturas del esófago (*Fass R-Moayyedi P*).

Se puede hacer una prueba terapéutica con administración de IBP en dosis usuales por 30 días. Si hay mejoría se asume como manifestación de reflujo, aunque esta prueba carece de especificidad. La sensibilidad de la prueba es de 78% y la especificidad 54% (*Fass R-Moayyedi P*).

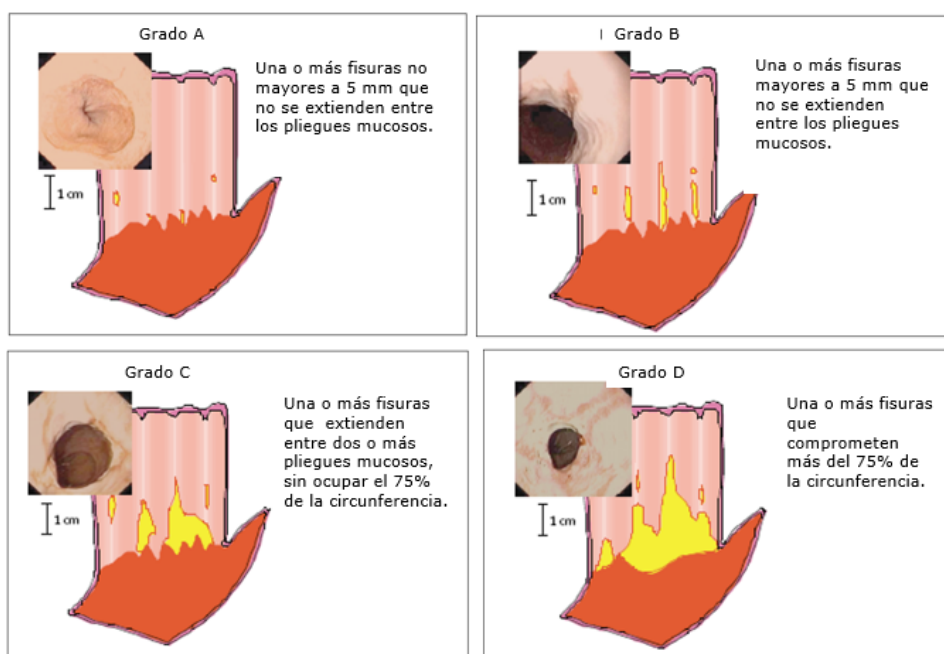
En los pacientes con reflujo gastroesofágico nos planteamos como objetivos:

- Controlar los síntomas.
- Curar las lesiones endoscópicas.
- Prevenir las complicaciones.
- Producir la regresión o evitar la progresión del epitelio de Barrett a displasia severa y adenocarcinoma.

Entre las medidas no farmacológicas se sugiere elevar la cabecera de la cama. Evitar alimentos que reducen la presión del esfínter como grasas, chocolates, cítricos, menta. Se aconseja no acostarse enseguida de comer, y evitar las bebidas cola o con mucho gas, así como la cerveza. Se debe procurar descender de peso y dejar de fumar.

Figura 14.5

Clasificación de Los Ángeles



Los inhibidores de bomba de protones son más efectivos que el placebo con una mejoría de 60 a 80%. En estudios comparativos son más eficaces que los antiH₂. Son la droga de elección para el tratamiento del reflujo gastroesofágico. Las dosis recomendadas varían según la severidad de los síntomas y hallazgos endoscópicos (*Fass R-Fox R-Marte J*). Las dosis recomendadas son omeprazol 20 mg/día, lanzoprazol 30 mg/día, pantoprazol 40 mg/día, rabeprazol 20 mg/día y esomeprazol 40 mg/día (*Fass R*). En formas leves que responde a los IBP se pueden intentar cursos cortos de tratamiento por 8 semanas. Sin embargo, las recaídas son frecuentes. Por esta razón una gran proporción de pacientes requerirán tratamiento de mantenimiento.

En esofagitis erosivas severas, se pueden emplear dosis doble de IBP por 2 meses seguido de IBP dosis estándar por otros 2 meses. Se puede considerar tratamiento de mantenimiento

en algunos casos, dado que la posibilidad de recaídas es muy elevada, aunque una alternativa es el tratamiento intermitente a demanda. (*Fass R*).

Las complicaciones de la esofagitis como ser estenosis, úlcera esofágica pueden requerir dosis doble de IBP por 2 a 3 meses, seguido de dosis estándar por 3 meses. Se puede plantear tratamiento de mantenimiento con dosis media por tiempo prolongado. En casos de estenosis esofágica, además, se puede realizar dilatación endoscópica.

El esófago de Barret es la metaplasia de epitelio columnar por epitelio escamoso en el esófago distal. Su prevalencia es elevada y puede llegar a afectar al 2% de la población mundial (*Jankovsky J*). Evoluciona en 5 a 15% de los pacientes con reflujo y endoscopia positiva para esofagitis, luego de varios años. Los pacientes con esófago de Barret tienen mayor riesgo de cáncer de esófago (*Spechler S*). El tratamiento con IBP podría prevenir el desarrollo de esófago de Barret, aunque las evidencias no son firmes.

El reflujo puede producir manifestaciones extradigestivas, entre las cuales tenemos el asma. El mecanismo involucrado sería reflejo. Se podría sospechar asma por reflujo cuando hay síntomas típicos de ERGE asociados, o bien, cuando hay síntomas nocturnos o desencadenados por grandes ingestas o mala respuesta al tratamiento. Otros síntomas extradigestivos mencionados son laringitis ácida con disfonía, trastornos del esmalte dentario, neumonías recurrentes y fibrosis pulmonar (*Powell J-Fox R-Ford C*).

Hemorragia digestiva alta

Se define como tal toda hemorragia que se origina por encima del ángulo de Treitz. La incidencia de hospitalización por HDA en Estados Unidos es de alrededor de 102 a 160 casos por 100 mil y de 47 a 116 por 100 mil en el Reino Unido. La mortalidad de la hemorragia digestiva alta era de 5 a 10%, aunque parece haber declinado los últimos años a 2,5% (*Gralnek I-Longstreth GF- Laine L-Palmer K-Almadi M*).

Las causas más comunes son la úlcera gástrica y la gastritis erosiva. La úlcera péptica representa 50 a 60% de los casos. La gastritis erosiva o duodenitis 8%, várices de esófago 4 a 6%, síndrome de Mallory Weiss 4%, y tumores digestivos 2% (*Laine L-Wilkins T-Palmer K*).

El primer paso ante una HDA es evaluar la repercusión hemodinámica. Si la pérdida de la volemia es de 10%, el paciente está asintomático. Si la pérdida es del 20%, presentan hipotensión ortostática; si la pérdida es mayor a 25%, hay taquicardia de reposo, y si es mayor a 40%, tienen presión arterial sistólica menor a 100 mm Hg (*Laine L*).

Inmediatamente se debe reponer volumen a través de la infusión de soluciones parenterales. Se prefieren los cristaloides, con el objetivo de mantener la presión arterial. Se administra sedimento globular cuando el nivel de Hb es menor a 7 grs/dl o el hematocrito es menor a 20. En pacientes ancianos o con cardiopatías probablemente el objetivo sería obtener un Hto mayor a 30 (*Laine L*).

El empleo de sonda nasogástrica y lavado es materia de debate. No tiene efecto sobre el sangrado. Aunque permite lavar y eliminar restos de sangre fresca y coágulos y facilitar la endoscopia (*Gralnek I*).

Se debe proceder a la endoscopia temprana dentro de las 24 horas del ingreso, lo que permite arribar al diagnóstico etiológico, facilita la estratificación de riesgo y predice el pronóstico con el riesgo de resangrado. Además, en casos de necesidad, se puede realizar tratamiento endoscópico (*Gralnek I-Laine L-Palmer K*).

Los hallazgos endoscópicos se subdividen según su severidad en la clasificación de Forrest en 3 grandes grupos con diferentes grados de riesgo:

- **FORREST 1**

1 a sangrado pulsátil.

1 b babeo.

- **FORREST 2**

Estigma de sangrado reciente.

2 a vaso visible.

2 b coágulo adherido.

2 c mancha hemática.

- **FORREST 3**

Sin estigma de sangrado reciente.

El riesgo de resangrado varía, desde un 60% para los pacientes con sangrado activo tipo 1 a, 25% con babeo (1 b). El riesgo con vaso visible puede llegar a 35%, pero cae a 0,5 a 5% para pacientes con coágulo plano (*Loren L*).

Figura 14.6

Riesgo de resangrado, clasificación de Forrest



Los antiácidos se indican en los pacientes con hemorragia digestiva alta, al elevar el PH gástrico protegen al coágulo de la fibrinólisis y facilitan la agregación plaquetaria (*Laine L*).

Los antihistamínicos H2 son una alternativa, reducen riesgo de resangrado 7% y mortalidad 3,2%. Pero los IBP son más efectivos. Reducen riesgo de resangrado en pacientes luego de la terapia endoscópica en HDA de alto riesgo (*Laine L-Lau J-Barkun AN*).

Los IBP se recomiendan en el tratamiento de la hemorragia digestiva alta por su mayor eficacia que los antiH2, sobre todo, en los pacientes de alto riesgo. Se recomienda administrarlos por vía intravenosa con bomba de perfusión continua en una dosis en bolo de 80 mg y luego una infusión de 8 mg por hora durante al menos 72 horas (*Laine L-Lau J-Ahmadi A*). La terapia endovenosa se suma a la terapia endoscópica en lesiones de alto riesgo.

Luego se pasa a la vía oral, con dosis doble por 10 a 14 días, y luego dosis simple por 6 a 8 semanas (*Laine L*).

La posibilidad de uso oral en altas dosis 80 mg de inicio, seguido por 40 a 80 mg diarios sería una opción, que se ha mostrado eficaz en lesiones de bajo riesgo (*Laine L*).

Las úlceras de estrés se desarrollan en 1,5 a 8,5% de los pacientes internados en unidades críticas, aunque hallazgos endoscópicos son más frecuentes (*Quenot JP-Marik P-Cook DJ-Madsen K*). Su origen es una alteración en el balance de protección de la barrera mucosa gástrica, ocasionada, sobre todo, por hipoperfusión, vinculada a las múltiples comorbilidades de los pacientes internados en UC (unidades críticas). Se produce reducción del flujo sanguíneo, reducción de la secreción de bicarbonato y la motilidad gástrica (*Quenot JP*). Ocurren en el fondo y cuerpo del antro gástrico, duodeno o esófago distal (*Quenot JP- Marik P-Buckley M-Almadi M*).

La protección antiácida reduce el riesgo de úlcera de stress. Los pacientes que más se benefician son aquellos que reúnen múltiples factores de riesgo, entre los cuales destacan, sobre todo, ventilación mecánica o hepatopatías crónicas. Estos pacientes considerados de muy alto riesgo tienen una posibilidad de desarrollar sangrado en 8 a 10% sin profilaxis. Los pacientes con coagulopatía y dos o más factores de riesgo, pueden desarrollar sangrado en 4 a 8% (*Ye Z*). La profilaxis reduce riesgo de sangrado, en relación directa al riesgo. Se recomienda en principio profilaxis si el riesgo es mayor a 4% (*Ye Z-Madsen K*).

Los IBP mostraron mayor eficacia, pero se cuestiona calidad de los mismos por escaso número de pacientes y las variables adoptadas. Los IBP logran que se mantenga el PH por encima de 6 la mayor parte del tiempo y serían más efectivos que los antiH2, aunque su costo es mayor. En estudios comparativos han demostrado reducción de riesgo de sangrado comparados con los antiH2, sin diferencias en mortalidad (*Ye Z-Madsen K-Alhazzani W, Alenezi F*).

Los antiH2 también son efectivos en profilaxis. Reducen riesgo de sangrado, sobre todo en los pacientes que no reciben alimentación enteral (*Marik P*).

Tabla 14.1*Factores de riesgo para el desarrollo de la úlcera de estrés*

ARM con nutrición enteral
Shock.
Sepsis.
Insuficiencia hepática.
Insuficiencia renal.
Politraumatismo.
Quemaduras extensas.
Trasplante.
Trauma craneano.
Trauma espinal.
Historia de úlcera.
Antecedente de hemorragia.
Uso de corticoides.
AINEs.

Otras indicaciones de IBP

- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas en pacientes con insuficiencia pancreática exocrina.

Seguridad. Efectos adversos de los IBP

Pueden producir efectos leves como náuseas, diarrea o constipación y dolor abdominal en alrededor de un 5% de los casos (*Keith A*).

Se describen efectos adversos vinculados a su consumo crónico. Inicialmente se sospechaba de un potencial riesgo oncogénico por la hipergastrinemia secundaria que ocasionaban. Esto llevó, en su momento, a la recomendación de la FDA de limitar el uso de IBP a 8 semanas. Sin embargo, en animales no se pudo demostrar, y menos aún en seres humanos. Con la farmacovigilancia extendida se ha observado cada vez más consumo crónico de IBP sin grandes alteraciones (*Ali T-Spechler S-Tauseff A-Keith A*).

Entre los efectos adversos generados por el uso crónico, se menciona que podrían interferir con la absorción del hierro por el incremento del PH. De la misma manera se ha postulado que podría interferir con la absorción de la vitamina B12 porque el PH ácido es necesario para liberar la vitamina B12 de la unión a las proteínas de transporte. Sin embargo, este efecto es

discutido y no hay recomendaciones de dosar los niveles de vitamina B12 en pacientes tratados crónicamente con IBP (*Ali T-Ament P-Tauseff A*).

Interfieren con la absorción del calcio y podrían producir osteoporosis secundaria. En un metaanálisis se ha observado aumento de riesgo de fracturas de cadera con el uso crónico de IBP (*Ali T-Spechler S-Ament P-Tauseff A-Yu E*). Existen algunas dudas sobre el riesgo de demencia reportado en estudios de casos y controles, aunque es materia de debate (*Gomn G*).

Incrementan riesgo de infecciones intestinales por *clostridium difficile*, *campilobacter* y aumentan riesgo de neumonía (*Eurich D*). Este último aspecto es importante en los pacientes internados en unidades de terapia intensiva que son tratados en forma profiláctica con antiácidos. Aunque también se ha observado aumento de riesgo de neumonía en ancianos con uso crónico de IBP (*Ament P-Tauseff A*).

Pueden producir hiperplasia de células G, y aumento de la secreción de gastrina, pero no se ha documentado carcinogenicidad. También se asocian a incremento de la producción de pólipos gástricos (*Ali T-Spechler S*).

Se ha reportado aumento de riesgo de insuficiencia renal aguda por nefritis intersticial (*Klepser DG*).

Pueden producir interacciones con el clopidogrel por interferencia con el metabolismo. Inhiben el citocromo P450 CYP 2C19, donde se metaboliza el clopidogrel en metabolitos activos necesarios para su activación (*Spechler S-Sibbing D*). Esto podría reducir el efecto del clopidogrel e incrementar el riesgo de desarrollo de síndrome coronario agudo. Sin embargo, este hallazgo no se ha replicado en todos los casos.

Farmacocinética

Los IBP se administran por vía oral en forma de cápsulas que contienen gránulos, tal es el caso del omeprazol, lanzoprazol y esomeprazol, o bien como tabletas como pantoprazol o rabeprazol que tienen una cubierta entérica, que las protege del medio ácido gástrico y favorece su absorción en el duodeno. Se absorben y pasan a circulación sistémica. Al llegar a los canalículos, son atrapados. En el medio ácido del canalículo se protonizan y pierden la solubilidad. Una vez que se transforman en sulfenamidas tetracíclicas, se unen a la bomba H/K ATPasa y la inactivan en forma irreversible. Se metabolizan en parte por el sistema citocromo p450 CYP 2c19 y CYP 3 a 4 (*Spechler S-Vanderhoff B*).

Dosis standard

Omeprazol 20 mg/día.

Lanzoprazol 30 mg/día.

Pantoprazol 40 mg/día.

Esomeprazol 20 mg/día.

Tabla 14.2

Características de los principales IBP

DROGA	Omeprazol	Lanzoprazol	Rabeprazol	Pantoprazol	Esomeprazol
Biodisponibilidad	30-40%	80%	52%	77%	89%
Pico	0,5 a 3,5 hs.	1,7 hs.	1 a 2 hs.	1,1 a 3 hs.	1,5 a 3 hs.
Vida $\frac{1}{2}$	0,5 a 1 hs.	1,3 a 1,7 hs.	1 a 2 hs	1 a 1,9 hs	1,5 hs.
Unión a proteínas.	95%	97%	96%	98%	97%
Orina	77%	14 a 23%	30%	71%	80%

Otros antiácidos

Antihistamínicos H2 ranitidina

El mecanismo de acción es la inhibición del receptor H2 en la membrana basal de la célula parietal. Producen supresión de la secreción ácida en hasta un 70%, aunque son menos potentes que los IBP. Logran supresión de la secreción nocturna. Si bien fueron de gran ayuda en el tratamiento de la enfermedad ácido-péptica han sido superados por los IBP (*Keith A*).

Ranitidina tiene buena absorción oral, reducida unión a proteínas de alrededor de un 15%, su excreción es hepática y renal y la vida breve de 1,6-2 horas. Hay dudas acerca de una posible carcinogenicidad en uso crónico, por lo que ha caído en desuso. Ha sido reemplazada por famotidina.

Se han descrito diarrea, cefalea y fatiga. Sobre sistema nervioso, se han observado en ocasiones delirio, confusión y alucinaciones con el uso endovenoso, estando más predispuestos los pacientes ancianos. Se ha desarrollado ginecomastia en varones con dosis altas y galactorrea en mujeres. También se han desarrollado discrasias sanguíneas, nefritis intersticial y hepatitis medicamentosas.

Dosis

Ranitidina 300 mg por noche o 150 mg cada 12 horas.

Famotidina 40 mg /día

Sucralfato

En presencia de pH ácido menor a 4, forma un polímero viscoso que se adhiere a las células y erosiones por hasta 6 horas. Su unión es mucho mayor en presencia de úlceras o erosiones. Además, inhibe hidrólisis proteínas de la mucosa por la pepsina y estimula la síntesis local de prostaglandinas (*Keith A*).

Puede producir Constipación y sobrecarga de aluminio que podría ser relevante en pacientes con IRC. Inhibe la absorción de diferentes drogas como fenitoína, digoxina, cimetidina, ketoconazol, quinolonas.

La Dosis es de 1 grs cada 6 horas.

Misoprostol

Es un derivado de la PGE1 que se une al receptor EP3 y estimula el AMPc y reduce secreción ácida. También genera citoprotección, con aumento de la secreción de moco, bicarbonato y aumento del flujo sanguíneo. Es efectiva en profilaxis de efectos adversos digestivos ocasionados por los AINEs, aunque por sus efectos adversos se ha dejado de lado.

El más común es la diarrea que se desarrolla en un 30%. Produce incremento de la contractilidad uterina.

Antiácidos

Los antiácidos de contacto son compuestos inorgánicos que neutralizan el ácido clorhídrico al unirse en la luz gástrica. Su efecto es pasajero, persiste 20 a 30 minutos en ayunas y 3 horas administrados con las comidas (*Keith A*).

Hidróxido de aluminio

Produce constipación y se une en intestino delgado con el fósforo, formando fosfatos insolubles que reducen la absorción. Se podrían emplear para reducir las concentraciones plasmáticas de fósforo en pacientes con insuficiencia renal crónica. Sin embargo, se teme por la toxicidad del aluminio, que se ha relacionado con casos de encefalopatía en pacientes en diálisis.

Hidróxido de magnesio

Es el más rápido de los compuestos no absorbibles. Un 15% del magnesio ingerido como antiácido se absorbe y se excreta por vía renal. Tiene un efecto laxante y puede producir diarrea osmótica.

Otros antiácidos de acción local son el megaldrato y almagato.

Náuseas y vómitos

Nauseas

Es una sensación desagradable con o sin fenómenos vegetativos que precede al vómito. Las arcadas son contracciones involuntarias de los músculos respiratorios y abdominales con glotis cerrada, que preceden al vómito (*Flake Z-Furyk J*).

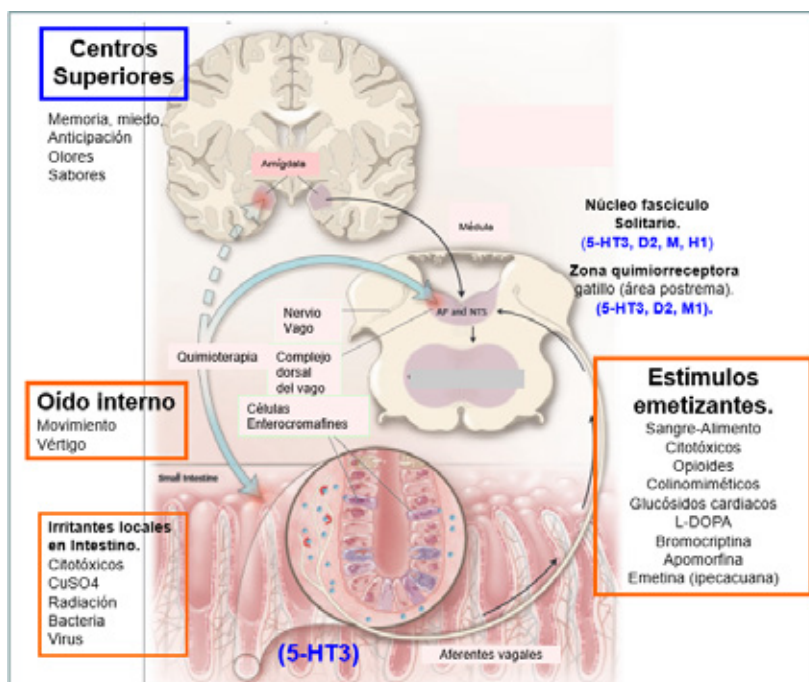
Vómitos

Proceso complejo en el que se produce la expulsión del contenido gástrico hacia y a través de la boca (*Flake Z-Furyk J-Tome J*).

Existen varios estímulos que facilitan el desarrollo del vómito y todos son sitios posibles de intervención farmacológica. Las células enterocromafines en el intestino delgado responden a factores irritantes locales como ser virus, bacterias, agentes citotóxicos, radioterapia y distensión visceral, entre otras. Los mediadores involucrados son serotoninicos como 5 HT₃, dopaminérgicos D₂ y neuroquininas. Transmiten sus impulsos al sistema nervioso a través de aferencias vagales. En el sistema nervioso central se halla en el área postrema en la región caudal del IV ventrículo la denominada “zona gatillo”, que recibe aferencias periféricas ya mencionadas. Pero también confluyen en ella estímulos emetógenos de otras zonas como ser: laberinto, faringe, oído, y sistema nervioso (Figura 14.7). En el laberinto tenemos como mediadores y receptores a histamina a través de receptores H₁ y acetilcolina a través de receptores M₁ (*Flake Z-Furyk J*).

Los objetivos de indicar un tratamiento antiemético tienen que ver con evitar las complicaciones de los vómitos como ser deshidratación, alcalosis metabólica, hipokalemia, riesgo de broncoaspiración y, más raramente desgarro de la mucosa submucosa del esófago con hematemesis –que se conoce como síndrome de Mallory-Weiss–, o más grave, el desgarro del esófago con mediastinitis –que es el síndrome de Boerhaave (*Flake Z*).

Los vómitos pueden ser agudos cuando la duración es menor a 7 días. En este caso suelen ser originados por causas autolimitadas, como ser gastroenteritis o intoxicaciones alimenticias. Los vómitos crónicos son aquellos cuya duración es mayor a 4 semanas.

Figura 14.7*Mecanismos implicados en el desarrollo del vómito*

En la medida de lo posible se debe corregir la causa y buscar, desde ya, el alivio sintomático. Una causa frecuente son los medicamentos, como ser opiáceos, endocannabinoides, AINEs, o drogas oncológicas. Las otras causas pueden ser de origen neurológicos como aumento de presión endocraneana, tumores de SNC, hidrocefalia, alteraciones vestibulares como el vértigo (*Tome J*).

Las causas digestivas son (causadas) producidas por distensión, inflamación visceral, úlceras en tubo digestivo. Pueden ser agudas como apendicitis gastroenteritis, apendicitis, obstrucción intestinal. Mas raramente pueden ser crónicas como dispepsia o gastroparesia.

Estrategias

No farmacológicas como recomendar comidas con poca grasa, recomendar comidas de poco volumen, evitar comidas difíciles de digerir y las bebidas carbonatadas. Entre las estrategias farmacológicas tenemos los antagonistas D₂, antagonistas 5 HT₃, antihistamínicos y antagonistas de la neuroquinina.

Metoclopramida

Es un antagonista D2. Tiene efectos agonistas vagales y del receptor HT4 y antagonista 5HT3. Favorece liberación de acetilcolina y sensibiliza receptores colinérgicos. Aumenta la presión del esfínter esofágico inferior, favorece a contracción antral y del intestino delgado (*Flake Z-Keith A*).

Indicaciones

- Náuseas y vómitos de múltiples etiologías:
Uremia.
Cáncer.
Migraña.
Postoperatorio.
 - Trastornos de motilidad del tracto digestivo.
Gastroparesia.
 - Prevención náuseas y vómitos post quimioterapia, aunque para esto se prefieren los antiserotoninicos, por lo menos en protocolos alta o moderadamente emetizantes.
 - Náuseas y vómitos del embarazo sería una de las opciones.
- Metoclopramida tiene buena absorción vía oral, con un pico en 1 hora. Su metabolismo es por conjugación AG y la vida media 4 a 6 horas.
- Puede producir síntomas extrapiramidales, dado que su liposolubilidad atraviesa la barrera hematoencefálica. Aparecen distonias, disquinesias y también hiperprolactinemia y galactorrea (*Flake Z*).
- Las dosis recomendadas son por vía oral comprimidos 5-10 mg cada 8-12 horas, o en gotas al 0,5% 20 a 40 gotas cada 8 a 12 horas para un adulto.
- Por vía sublingual 10 mg.
- En supositorios 10 mg.
- Parenteral 10 mg/ampolla de 2 ml.

Domperidona

Es un antagonista D2 con menor actividad sobre otros receptores. No atraviesa la barrera hematoencefálica (BHE). Parte de su efecto está mediado por regiones del SNC que carecen de BHE (*Flake Z*).

Tiene menos eficacia que metoclopramida en el control de los vómitos. Favorece la contracción antral y del intestino delgado proximal, aunque no tiene efecto sobre el colon. Puede ser empleado como proquinético en dispepsias tipo distress postprandial. Otras indicaciones posibles son reflujo gastroesofágico, náuseas y vómitos e hipo.

Puede producir síntomas extrapiramidales como rigidez, distonías y disquinesias. También por su acción antagonista dopaminérgica se han reportado hiperprolactinemia y galactorrea.

Antihistamínicos H1

- Ciclizina.
- Prometazina.
- Dimenhidrinato.

Actúan por inhibición vías histaminérgicas. Se pueden indicar en la prevención y tratamiento de desórdenes movimiento y laberínticos (*Flake Z*).

Náuseas y vómitos postoperatorios.

El principal efecto adverso es la sedación.

Antagonistas 5-HT3

- Ondansetrón.
- Granisetron.
- Palonosetrón.

Antagonizan receptores 5-HT3 a nivel periférico, en las fibras vagales y, a nivel central, en el área postrema y núcleo del tracto solitario.

Los principales usos son en prevención náuseas y vómitos post quimioterapia y radioterapia, hiperémesis gravídica y en prevención náuseas y vómitos posoperatorios (*Hestketh P-Navari R*).

Tiene en general buena tolerancia y los efectos adversos son poco frecuentes. Puede producir diarrea o constipación y cefalea (*Hestketh P*).

Aprepitant

Antagonista receptor neuroquininas -1 20.

Usos e indicaciones: náuseas y vómitos posquimioterapia, en protocolos altamente emetizantes (*Hestketh P-Navari R*).

Cinitapride

Es una agonista de los receptores 5 HT₄ y antagonista débil D₂. Aumenta la presión del esfínter esofágico inferior y aumenta el vaciamiento gástrico.

Como efecto adverso puede producir diarrea. Se desconoce si puede ocasionar alteraciones cardíacas, como riesgo de arritmias ventriculares, como sí sucedió con su antecesor, el cisapride, retirado del mercado por esa razón.

Prucalopride aprobado por EMA, agonista receptor 5 HT₄.

Tabla 14.2

Selección de antiemético por su patología

Tipo de proceso	Vías envueltas	Droga de elección
Gastroenteritis	Vías receptores D ₂ Receptores 5 HT ₃	Metoclopramida Ciclizina Ondansetrón
Nauseas y vómitos en embarazo	Desconocidos	Metoclopramida Prometacina Ondansetrón
Síndrome vertiginoso	Receptores: M ₁ H ₁	Antihistamínicos
Migraña	Vías D ₂	Metoclopramida

Conclusión

Según su origen los vómitos pueden tener diferentes tratamientos, como se puede ver en la Figura 14.8. Los de origen laberíntico acompañan al síndrome vertiginoso. En este caso, el tratamiento de elección son los antihistamínicos o anticolinérgicos. En los vómitos vinculados a procesos del tubo digestivo, al igual que en el embarazo, se prefiere la metoclopramida.

Constipación

Se define a la constipación como sensación de evacuación incompleta, acompañada de heces duras, evacuación con esfuerzo, con una periodicidad menor de 3 veces por semana. Se acompaña de heces de consistencia dura, sensación de evacuación incompleta o sensación de bloqueo ano-rectal. Estos síntomas deben estar presentes más de 25% de las veces para ser significativos (Arce D-Bharucha A-Hsie C-Camilieri C). En algunos casos recurren a maniobras de extracción.

Su prevalencia es elevada y puede afectar hasta 8 a 12% de la población con muchos casos en la infancia derivados mayormente de una dieta inapropiada (Arce D-Suarez NC-Chang L).

Las causas más comunes tienen que ver con una dieta inadecuada, rica en grasas y carbohidratos y pobre en fibras, aunque pueden existir causas secundarias, que debe ser descartadas como se puede ver en la Figura 14.9.

Se debe interrogar forma de comienzo y ritmo evacuatorio. Tipo de alimentación y trabajo del paciente, los cuales pueden influir en el ritmo evacuatorio. Se deben identificar las “banderas rojas” que obligan a estudiar al paciente con una endoscopía, entre los cuales tenemos, presencia de pérdida de peso, anemia, masa abdominal, antecedentes familiares de cáncer o edad mayor a 50 años (*Arce D-Suarez NC-Chang L*).

Tabla 14.3

Causas de constipación

• ENDOCRINAS - Diabetes - Hiperparatiroidismo - Hipotiroidismo - Hipercalcemia - Porfiria • INSUFICIENCIA RENAL • NEUROLÓGICAS Esclerosis múltiple - Parkinson - ACV • NEOPLASIAS - Ca de colon	• DROGAS - Anticolinérgicos - Bloqueantes calcio - Colestiramina - Antiácidos - Diuréticos - Levodopa - Antidepresivos - Neurolépticos - Opiáceos - Sales de hierro • PSICOLÓGICA • ENFERMEDADES CONECTIVO
--	---

Si luego de evaluación inicial llegamos a un diagnóstico específico, se deberá realizar tratamiento orientado a la patología y evaluar respuesta. Si no se demuestra una causa secundaria, se deben indicar medidas generales como dieta rica en fibras, ingesta de 3 a 4 litros de agua, actividad física aeróbica y, eventualmente, considerar algún tipo de laxante. Las fibras aportan volumen a la materia fecal y sufren fermentación por las bacterias intestinales que generan ácidos grasos de cadena corta. Tiene efectos tróficos sobre el epitelio y facilitan el desarrollo de la flora microbiana en intestino inapropiada (*Arce D-Suarez NC-Chang L*).

Para la dieta rica en fibras recomendamos aporte de salvado de trigo, iniciando con un aporte de 2 a 4 gramos 3 veces por día (aproximadamente 2 a 6 cucharadas diarias), sumado a dieta rica en frutas, cítricos y vegetales de fibra (*Arce D-Bharucha AE*).

Los niveles de evidencia son pobres para la mayor parte de los laxantes. Hay pocos estudios comparativos, pero lactulosa y polietilenglicol tiene la misma eficacia(*Chang L*).

Laxantes formadores de volumen – psillium

Tiene un componente mucilaginoso hidrofílico que, en contacto con el agua, forma una masa gelatinosa que otorga volumen y estimula el tránsito intestinal. Los laxantes formadores de

volumen tienen como ventaja que son naturales y pueden ser utilizados de manera crónica. No son apropiados para el alivio rápido del estreñimiento temporario. Demoran unos días en comenzar a actuar y se le debe advertir al paciente de este período de latencia.

Suele producir distensión abdominal y flatulencia. En los pacientes con colon irritable, estos síntomas pueden exagerarse.

Se recomienda iniciar con dosis bajas, como 1,2 gramos, sobre todo en pacientes con colon irritable. Según la respuesta las dosis pueden aumentar de manera paulatina hasta 30 gramos diarios. Se debe administrar siempre con agua porque pueden atorarse en el esófago.

Otras opciones en este grupo son metilcelulosa, inulina y fibras de salvado. Estas últimas pertenecen al grupo de fibras insolubles (*Goodman & Gilman's-Chang L*).

Laxantes osmóticos

Son sustancias no absorbibles o poco absorbibles que producen secreción de agua intestinal para mantener la isotonicidad con el plasma. Pueden ser salinos como **Hidróxido de magnesio**: en dosis de 1,8 a 3,6 gramos en 250 ml de agua. No hay que tomarlo 2 horas antes ni 2 horas después de las comidas, ya que puede interferir con la ingesta de los alimentos.

- **Sulfato de sodio.**
- **Fosfato de sodio** (Enemol®, Fosfo-Dom®) enemas, solución oral.
- **Polietilenglicol** se inicia en dosis de 7 gramos diluidos en 250 ml de agua y la dosis máxima recomendada es de 14 gramos/día (*Goodman & Gilman's*).

Azúcares

Lactulosa

La lactulosa es un disacárido sintético que resiste la actividad de la disacaridasa intestinal. Este y otros azúcares no absorbibles, tales como sorbitol y manitol, estimulan la motilidad colónica mediada por la extracción osmótica. En el íleon y colon se metaboliza a lactato y cambian el Ph de la materia fecal. Reducen la absorción de amoníaco en intestino y reducen los niveles de amonio 25 a 50%, lo que puede ser de utilidad en el tratamiento de la encefalopatía portosistémica (*Sudaram V*). La dosis para esta indicación es de 15 a 30 ml 3 veces por día, de manera de lograr, al menos, 3 deposiciones blandas por día.

Puede ser de utilidad en el tratamiento del estreñimiento en los ancianos y del estreñimiento crónico idiopático. En pacientes con colon irritable puede ocasionar intolerancia por distensión y flatulencia (*Goodman & Gilman's-Wald A*).

Las dosis para el tratamiento de la constipación son diferentes a las de la encefalopatía hepática. Se recomienda 15 ml 1 o 2 veces por día (*Goodman & Gilman's-Wald A-Chang L*).

Emolientes

Vaselina

Mezcla de hidrocarburos alifáticos derivados del petróleo. La vaselina no se digiere y ablanda las heces, aumenta su volumen y lubrica la mucosa. Estaría indicada cuando hay ingesta de dietas con poco residuo o por trastornos en el tono y motilidad intestinal; y en todas aquellas afecciones clínicas o quirúrgicas donde el esfuerzo en la defecación sea considerado nocivo. Por ejemplo, en pacientes con fisuras anales o inflamación hemorroidal.

Se recomienda no extender su uso a más de 1 o 2 semanas.

En uso crónico, podría producir alteraciones en la absorción de vitaminas liposolubles (A, E, D, K). No debe administrarse a ancianos, inválidos o disfágicos, ya que la aspiración de vaselina podría causar neumonía o neumonitis lipoidea (*Goodman & Gilman's-Wald A*).

Laxantes estimulantes

Aumentan la motilidad y secreción de agua intestinal, producen contracciones musculares rítmicas en el intestino, lo que puede ocasionar dolores cólicos.

Su uso diario en forma continua puede producir hiponatremia, hipopotasemia, deshidratación y dolor cólico. En uso crónico se puede ocasionar daño del plexo mientérico y melanososis coli.

Deben utilizarse con prudencia, de preferencia en un corto plazo. Hay datos insuficientes que avalen su uso a largo plazo. Se pueden emplear como medicamentos de rescate (*Chang L*)

- **Bisacodilo:** tabletas, la dosis es 5 a 10 mg antes de acostarse.
- **Fenolftaleína.**
- **Picosulfato de Na:** en gotas 5 a 10 ml antes de acostarse.

Nuevos agentes

Lubiprostona

Mecanismo de acción: inhibe en forma selectiva los canales de Cl⁻ de la membrana apical del epitelio gastrointestinal para aumentar la secreción intestinal de agua. También obtuvo mejora en pacientes con colon irritable con predominio de constipación. Dosis recomendada 8 mcg 2 veces al día, administrado con los alimentos (*Ford A, Lacy B, et al*).

Efectos adversos: náuseas, diarrea, distensión abdominal, dolor y flatulencia y cefalea.

Linaclotide

Es un secretatogo que incrementa la secreción de cloro y bicarbonato en el intestino.

Prucalopride

Es un agonista del receptor serotoninérgico 5HT₄ que incrementa el nivel de AMC y produce liberación de acetilcolina. A diferencia de cisapride tiene menos selectividad por receptores cardiacos y menor potencial toxicidad. En estudios de farmacovigilancia, parece ser más seguro que sus antecesores. Se debe reservar como una segunda línea solo si fallan las medidas precedentes (*Wald A*).

Estas opciones son posibles cuando los laxantes usuales de primera línea fallan.

Tabla 14.4

Principales laxantes

Grupo	Mecanismo de acción	Latencia	Inconvenientes
Formador de volumen	↑ El volumen de las heces.	2-4 días.	Requiere ingesta abundante de líquidos.
Osmóticos	Retienen agua en la luz intestinal.	1-2 días.	Fiatulencia (20 %) Sobrecarga de volumen por absorción de Na.
Lubricantes	Lubrican la superficie y ablandan la materia fecal.	1-3 días.	Neumonía lipoidea. Esguerrimiento anal.
Ablandadores	Detergentes que aumentan la penetración de agua en las heces. ↑ La secreción de agua y sales en yeyuno y colon. ↑ El peristaltismo en dosis altas.	1-3 días.	No disponible en Argentina como monodroga.
Estimulantes del peristaltismo	↑ El peristaltismo estimulando el plexo mioentérico. ↓ La absorción de agua en el colon.	6-12 horas.	Cólicos intestinales. ↓ Na, ↓ K.

Colon irritable (SCI)

Trastorno gastrointestinal funcional en el que la defecación se acompaña de dolor o molestia abdominal o alteraciones del hábito evacuatorio, de naturaleza crónica y recurrente, en ausencia de anomalías estructurales o bioquímicas detectables. Según los criterios de Roma IV se define como colon irritable cuando el paciente tiene dolor abdominal recurrente definido como más de un día por semana, en promedio en los 3 meses previos. Con inicio de los síntomas al menos 6 meses antes del diagnóstico (*Metz H-Halland M- Ford A-Alanmar N*).

La prevalencia del SCI es muy elevada, alrededor del 14%. Su prevalencia, es similar en muchos países de Europa y América del Norte, alrededor de 10-15%. Con una diferencia entre los sexos, 14% en la mujer y 8,9% en el varón (*Metz H-Halland M- Ford A*).

En los pacientes con SCI se describen varias alteraciones que podríamos agrupar en alteraciones de la motilidad, hipersensibilidad visceral, factores psiquiátricos y desbalance de neurotransmisores. Entre las alteraciones de la motilidad, hay aumento de las contracciones

segmentarias del colon, aumento de la motilidad proximal del intestino grueso y exagerada respuesta contráctil con la ingesta de grasa. Hipersensibilidad visceral, con percepción anormal de la actividad motora intestinal fisiológica (hiperalgesia visceral).

Los ácidos grasos de cadena corta incrementan el tránsito intestinal. Los oligosacáridos fermentables, disacáridos, monosacáridos y polioles, designados con las siglas FODMAP, se encuentran en muchos alimentos. Se absorben mal en el intestino delgado y pueden inducir síntomas de colon irritable, a través de producción de ácidos grasos. El gluten puede contribuir a agravar los síntomas en algunos casos. Se ha inculcado a alteraciones en la flora intestinal, con crecimiento de *Clostridium* y reducción de la población de *Bifidobacterium*. Se ha observado en algunos casos sobrecrecimiento bacteriano y algunos pacientes pueden mejorar con uso de antibióticos (Zafar P).

Factores psiquiátricos, presentes en 60% de los pacientes, con coexistencia de ansiedad, depresión y somatización, de tal manera que se explica por el eje intestino cerebro (*"Gut and Brain"*). Hay un desbalance de neurotransmisores con mayor nivel de serotonina (Metz H- Halland M- Ford A-Mayer E).

Los pacientes refieren dolor abdominal, presente en la mayor parte de los casos, es de tipo cólico y relacionado con las comidas. El dolor mejora con la defecación en más del 80% de los casos. Cambio frecuencia de las deposiciones, con alternancia de diarrea y constipación, aunque suele predominar alguno de ellos en general y eso es de suma utilidad en la elección del tratamiento. Es común que los pacientes refieran sensación de evacuación incompleta. A veces predomina la diarrea con expulsión de grandes cantidades de moco. Coexisten síntomas del tracto gastrointestinal alto como náuseas, vómitos, dispepsia o pirosis en la mitad de los casos. Se asocia a trastornos de ansiedad y/o depresión, y el examen físico suele ser normal.

Existen síntomas de alarma que obligan a estudiar al paciente. Entre ellos podemos mencionar: edad mayor a 50 años, aparición reciente de los síntomas, presencia de pérdida de peso no intencional, síntomas nocturnos, antecedentes familiares de cáncer de colon o enfermedad celíaca, presencia de anemia, sangrado rectal, presencia de tumores abdominales/rectales, elevación de marcadores inflamatorios o fiebre (Metz H- Halland M- Ford A-Mayer E).

Entre los estudios que pueden realizarse, se podrían recomendar hemograma, ERS, PCR, evaluación de función tiroidea con TSH y test de celiaquía. Si el síntoma dominante es la constipación, se debe descartar a través de un adecuado interrogatorio y examen físico la posibilidad de una patología orgánica o una anomalía del tracto de salida, que tiene un tratamiento específico. Si predomina la diarrea, se debe descartar la posibilidad de parasitosis y solicitar un coproparasitológico seriado de materia fecal. Otra situación que se debe tener presente es la enfermedad inflamatoria intestinal y, en casos puntuales, sobrecrecimiento bacteriano (Ford A, Lacy B, et al).

Si los pacientes tienen síntomas compatibles y no tienen signos o síntomas de alarma no harían falta mayores estudios y el paciente podría ser tratado de manera sintomática.

Es recomendable adoptar un sistema descriptivo de las deposiciones, como puede ser la escala de Bristol que adopta 7 tipos a fin de definir el tipo dominante en cada paciente como se presenta en la figura 8 (*Metz H-Halland M- Ford A-Mayer E*).

Figura 14.8

Tipo 1		Heces duras en grumos como escibalos (difícil de pasar).
Tipo 2		Heces en forma de Salchichas en forma de bultos.
Tipo 3		Como una salchicha pero con grietas en su superficie.
Tipo 4		Como una salchicha consistencia suave.
Tipo 5		Manchas blandas con bordes claros con pasaje fácil.
Tipo 6		Piezas blandas con bordes irregulares.
Tipo 7		Acuoso, sin piezas sólidas, completamente líquido.

Escala de Bristol

- Tipos 1 y 2 indican estreñimiento.
- Tipos 3 y 4 son heces ideales.
- Tipo 5, 6 y 7 tendencia a la diarrea.

Tratamiento

Es común que el SCI coexista con síntomas de ansiedad, depresión, somatización, hipocondría o miedos vinculados a los síntomas. En ese contexto la relación médico-paciente cobra un rol primordial en la contención.

Limitación de alimentos con contenido elevado en oligosacáridos, disacáridos o monosacáridos fermentables (FODMAP), contenidos en los lácteos, legumbres, frutas secas, edulcorantes (*Halland M*). En algunos estudios se vio una mejoría con una dieta pobre en gluten pese a que se trataba de pacientes que no tenían evidencias serológicas u histológicas de celiaquía.

El síndrome de colon irritable tiene varias formas de presentación y puede ser de utilidad considerar cuál es la forma dominante a fin de seleccionar el tratamiento más apropiado.

Las fibras en la dieta pueden ser de utilidad si predomina la constipación. Los pacientes con SCI tienen respuesta elevada al placebo que llega en algunos casos a 30 a 40%, esto hace dificultoso la interpretación del papel de un medicamento en especial (*Ford A, Lacy B, et al*).

Si hay síntomas de dolor cólico se pueden ensayar los antiespasmódicos. Mejoran los síntomas de dolor y diarrea. Entre ellos tenemos hioscina en dosis de hasta 10 mg cada 8 horas u octilonio 20 mg 2 o 3 veces por día o trimebutina 200 mg cada 12 horas.

Dado que tienen efectos antimuscarínicos, se desarrolla frecuentemente sequedad bucal, visión borrosa, aumento de la presión ocular y empeoramiento del glaucoma. Puede precipitar retención aguda de orina en pacientes con adenoma de próstata.

Los antidepresivos tricíclicos pueden tener un papel importante. Amitriptilina o desipramina 10-75 mg/día al acostarse. No serían recomendables si hay constipación.

Si predomina la diarrea, se puede emplear loperamida 2 mg todas las mañanas o dos veces al día.

El manejo de la constipación sigue los lineamientos mencionados previamente (*Ford A, Lacy B, et al*).

Se ha ensayado el antibiótico rifaximina que se absorbe muy poco en el tubo digestivo. Logró mejoras en pacientes con SCI con predominio de diarrea (*Pimentel M-Ford A, Lacey B*).

Tratamiento de la diarrea

Se define a la diarrea como el incremento de la masa fecal superior a 200 grs/día, que se manifiesta por un aumento de la frecuencia y/o disminución de la consistencia de las evacuaciones (*Donowitz M-Chapman*).

La diarrea puede ser aguda, si la duración es menor a 7-14 días. Se considera diarrea prolongada, cuando la duración es mayor a 7 días y diarrea crónica cuando persiste más de un mes (*Donowitz M-Chapman*).

La diarrea aguda suele ser autolimitada y no requiere mayor evaluación. Se puede originar por agentes infecciosos, virus, protozoarios o toxinas. El tratamiento en tal caso será sintomático y suele ser suficiente asegurar una buena hidratación (*Sell M*).

Las causas de diarrea crónica son mucho más complejas y el tratamiento va orientado a corregir la causa. Aunque pueden requerir del manejo sintomático con antidiarreicos.

La diarrea puede ser osmótica, inflamatoria o secretora. Se puede asociar a enfermedades sistémicas o cirugía abdominal previa. Acompaña a los síndromes de mala absorción.

Diarrea osmótica, es una diarrea crónica, no sanguinolenta, de curso intermitente, con disminución del volumen de las heces con el ayuno. La diarrea se debe a la ingestión o malabsorción de una sustancia osmóticamente activa. Este tipo de diarreas pueden ser provocadas por drogas, abuso de laxantes, intolerancia a la lactosa y sus derivados y ciertas parasitosis como la giardiasis.

Diarreas inflamatorias se caracterizan por la presencia de fiebre, hematoquecia y dolor abdominal. Dentro de este grupo se encuentran la enfermedad inflamatoria intestinal, la colitis post radioterapia, TBC intestinal, cáncer de colon y Amebiasis.

Diarrea secretora se trata de una diarrea acuosa con un volumen superior a 1 litro/día, y ésta continúa a pesar del ayuno. En este grupo se encuentran las causas hormonales (VIP, gastrina, calcitonina), tumorales (carcinoide, adenoma vellosa), y *Clostridium difficile* (Donowitz M-Chapman).

Loperamida

Mecanismo de acción

Es un agonista μ que inhibe la motilidad intestinal y mejora los síntomas, como el dolor cólico. Es 40 a 50 veces más potente que la morfina sobre los receptores μ del intestino, pero tiene muy pobre penetración en sistema nervioso. Reduce el tiempo de tránsito intestinal, aumenta tono del esfínter anal y tendría alguna actividad antisecretora sobre la toxina del cólera.

Usos

- Indicado en adultos con diarrea no inflamatoria.
- Efectos adversos: náuseas, vómitos, íleo paralítico.

Dosis en diarrea aguda: 4 mg al comienzo y luego 2 mg después de cada deposición. V.O. dosis máxima 16 mg/día.

Subsalicilato de bismuto

El subsalicilato de bismuto, es una mezcla trivalente con salicilato suspendido en una mezcla de arcilla de silicato de aluminio y magnesio. Cuando se ingiere en el estómago, el subsalicilato de bismuto reacciona con el ácido clorhídrico para formar oxiclورو de bismuto y ácido salicílico. El bismuto tiene propiedades antisecretoras, antiinflamatorias y antimicrobianas. Actúa a nivel intestinal y produce un efecto astringente y constipante, con acción bactericida directa, y bloquea la acción de las enterotoxinas bacterianas.

Puede interferir con la absorción de otras drogas como tetraciclinas y hierro. Le da color oscuro a la materia fecal.

La dosis sugerida es de 30 ml V.O. Puede repetirse 4-8 veces en el día, luego de cada deposición.

Alosetrón es un antagonista del receptor 5-hidroxitriptamina-3 (5-HT₃). En un ensayo clínico, alosetrón fue más efectivo que placebo en pacientes con colon irritable con diarrea como síntoma dominante. Sin embargo, fue retirado del mercado por la FDA por reporte de efectos adversos serios, como colitis isquémica. Unos años después la misma agencia lo reintrodujo para ser empleado con restricciones de uso.

Estaría indicado sólo en mujeres con SCI severo con predominio de diarrea por más de 6 meses, que no han mejorado con otros agentes antidiarreicos previos.

Probióticos

Son microorganismos vivos que, cuando son administrados en cantidad adecuada, podrían conferir un efecto beneficioso sobre la salud del huésped.

Pueden sobrevivir a una digestión llegando vivos al colon y ayudando a restituir la flora intestinal. Brindan modestos beneficios en el tratamiento de los pacientes con SCI. Entre ellos tenemos:

- *Lactobacillus*.
- *Bifidobacterium*.

Bibliografía

- Alammar N, MBBSa, Ellen Stein, MD, Irritable Bowel Syndrome What Treatments Really Work Med Clin N Am 103 (2019) 137–152
- Alhazzani W, Alenezi F, Jaeschke RZ, Moayyedi P, Cook DJ. Proton pump inhibitors versus histamine 2 receptor antagonists for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. Critical care medicine 2013;41:693-705.
- Ali T. Long-term Safety Concerns with Proton Pump Inhibitors The American Journal of Medicine (2009) 122, 896-903.
- Almadi M.
- Ament P. Reducing adverse effects of proton pump inhibitors Am Fam Phys 2012; 86: 66-70.
- Arce D. Evaluation of constipation Am Fam Phys 2002; 65: 2283.
- Bao-Zhu Li,1,2 Diane Erin Threapleton Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis Cite this as: BMJ 2015;351:h4052.
- Anil K. Rustgi, M.D., and Hashem B. El-Serag Esophageal Carcinoma N Engl J Med 2014;371:2499-509.
- Barkun AN, Bardou M, Pham CQ, Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. The American journal of gastroenterology 2012;107:507-20.

- Bharucha AE, Wald A. Chronic constipation [published online April 28, 2019]. *Mayo Clin Proc.* doi:[10.1016/j.mayocp.2019.01.031](https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.031)
- Blum A Talley N. et al. Lack of effects of treating helicobacter pylori infection in patients with Nonulcer dyspepsia N Engl. J. Med. 1998;339:26/1875-1881.
- Buckley M, PharmD, Andrew S. Park, PharmD, Clint S. Anderson, et al Impact of a Clinical Pharmacist Stress Ulcer Prophylaxis Management Program on Inappropriate Use in Hospitalized Patients The American Journal of Medicine (2015) 128, 905-913.
- Camilieri C. Chronic constipation N Engl J Med 2003; 349: 1360.
- Cebriána A, G. de la Conchab e I. Fernández-Uriéna. Cáncer Gástrico. Medicine. 2016;12(3):118-27
- Chapman T. Investigating adults with chronic diarrhea BMJ 2015;350:h573
- Chen F. Peptic Ulcer Disease. Lancet 2002; 360: 933.
- Chen F. Peptic Ulcer Disease lancet 2009; 374: 1449.
- Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. The New England journal of medicine 1994;330:377-81.
- Cook DJ; Griffith LE; The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Crit Care. 2001 Dec;5(6):368-75. Epub 2001 Oct 5.
- Crowe S, M.D. Helicobacter pylori Infection N Engl J Med 2019;380:1158-65.
- Dickerson L Evaluation and management of Dyspepsia Am Fam Phys 2004; 70:107.
- Donowitz M. Evaluation of patients with chronic diarrhea N Engl J Med 332; 725
- Esplugues V, M. Martí y J. Flórez Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva en Farmacología Humana Jesús Flores V edición, capítulo 44 página 876.
- Eurich D. recurrent Community acquired Pneumonia in patients starting acid suppressing drugs Am J Med 2010; 123:
- Fallone C, Naoki Chiba, Sander Veldhuyzen van Zanten, Lori Fischbach, Javier P. Gisbert, Richard H. Hunt, Nicola Jones, Craig Render, Grigorios I. Leontiadis, Paul Moayyedi, John K. Marshall The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobacter pylori Infection in Adults. Gastroenterology Jul;151(1):51-69.e14.
- Fass R. Gastro-oesophageal reflux disease N Engl J Med 2022; 387: 1207
- Flake Z. practical selection of antiemetics Am Fam Phys 2004; 69: 1176.
- Fisher R Management of Non ulcer dyspepsia N Engl. J. Med. 1998; 339:19/1376-1381.
- Ford C. Evaluation and management of laryngoesophageal reflux. JAMA 2005; 294: 1534
- Ford A, Forman D. Eradication therapy to prevent gastric cancer BMJ 2014;348:g3174.
- Ford A. Dyspepsia BMJ 2013;347:f5059 doi: 10.1136/bmj.f5059 (Published 29 August 2013).
- Ford Alexander C, Sanjiv Mahadeva, M Florencia Carbone, Brian E Lacy, Nicholas J Talley Functional Gastrointestinal Disorders 3 Functional dyspepsia Lancet 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30469-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30469-4)

- Ford A. American College of Gastroenterology Monograph on the Management of Irritable Bowel Syndrome and Chronic Idiopathic Constipation *The American Journal of Gastroenterology* volume 109, pages S2–S26 (2014).
- Ford A, Lacey B et al. Irritable bowel syndrome *N Engl J Med* 2017; 376: 1566-78.
- Fox R. Pharmacological therapies in gastrointestinal diseases *MED CLIN* 2016;100: 827-850
- Furyk J. Drug treatment of adults with nausea and vomiting in primary care *BMJ* 2014;349:g4714 doi: 10.1136/bmj.g4714 (Published 7 August 2014) Page 1.
- Gargiulo G, Costa F, Ariotti S, et al. *Am Heart J* 2016;174:95-102.
- Gomn W. association of proton pump inhibitors with risk of dementia. *JAMA Neurol.* 2016;doi:10.1001/jamaneurolo.2015.4791.
- Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics Section VI. Drugs Affecting Gastrointestinal Function Chapter 46. Treatment of Disorders of Bowel Motility and Water Flux; Anti-Emetics; Agents Used in Biliary and Pancreatic Disease.
- Gralnek I. Management of Gastrointestinal Bleeding due to peptic ulcer *N Engl J Med* 2008; 359: 928
- Halland M, Yuri A Saito Irritable bowel syndrome: new and emerging treatments Cite this as: *BMJ* 2015;350:h1622 doi: 10.1136/bmj.h1622
- Hammer J. Diagnostic criteria for the Irritable bowel syndrome *Am J Med* 1999; 107: 4s.
- Hestketh P. Chemotherapy induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008; 358: 2482.
- Hsieh C. Treatment of constipation in older adults *Am Fam Phys* 2005; 72: 2277.
- Jankowski J. Diagnosis and management of Barrett's oesophagus Cite this as: *BMJ* 2010;341:c4551
- Keith A. Sharkey and Wallace K. MacNaughton Pharmacotherapy for Gastric Acidity, Peptic Ulcers, and Gastroesophageal. Reflux Disease EN Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 13 ed. Chapter 49, page 909
- Keith A. Sharkey and Wallace K. MacNaughton Gastrointestinal Motility and Water Flux, Emesis, and Biliary EN Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 13 ed. Chapter 50, page 921
- Kavitt R. Management of Helicobacter pylori infection *JAMA* 2017; 317:1572
- Kalyanakrishnan Ramakrishnan, MD, Peptic Ulcer Disease *am Fam Phys* 2007; 76: 1005-12.
- Klepser DG, Collier DS, Cochran GL. *BMC Nephrol* 2013;14:150.
- Lacy B. A 23 year old women with chronic abdominal pain *JAMA* 2008; 299: 555.
- Laine L. Therapy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia *Ann. Int. Med.* 2001;134:5/361-68.
- Laine L. Upper Gastrointestinal Bleeding due to peptic ulcer *N Engl J Med* 2016; 374:2367.
- Lanas A, Francis Chan. Peptic Ulcer Disease *Lancet* 2017; 390: 613.
- Levine JE, Leontiadis GI, Sharma VK, Howden CW. Meta-analysis: the efficacy of intravenous H2-receptor antagonists in bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1137-42.
- Longstreth GF. Epidemiology of hospitalization for acute upper gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 1995;90(2):206-210.

- Lau J. effects of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers *N Engl J Med* 2000; 343: 310.
- Madsen K. Guideline for stress ulcer prophylaxis *Danish Medical Journal* 2014;61:c4811.
- Malfertheimer P. Peptic Ulcer Disease. *Lancet* 2009; 374: 1449.
- Maret J. What is the most effective treatment for severe gastro-oesophageal reflux disease? *BMJ* 2015;350:h3169 doi: 10.1136/bmj.h3169 (Published 24 June 2015).
- Marik P. Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: a systematic review and meta-analysis *Critical Care* 2010; 38: 2222-28.
- Mayer E. The Irritable bowel syndrome *New Engl J Med* 2008; 358:1692.
- McColl K, M.D. Helicobacter pylori Infection *N Engl J Med* 2010; 362:1597-604.
- Metz H. Irritable bowel syndrome *New Engl J Med* 2003; 349:2136.
- Mittal R Esophageal Motility Disorders and Gastroesophageal Reflux Disease *N Engl J Med* 2020; 383: 1961
- Moayyedi P, Nicholas J Talley. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006; 367: 2086–100.
- Navari R. Antiemetic prophylaxis for chemotherapy induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2016; 374:1356.
- Ofman J. The effectiveness of Endoscopy in dyspepsia *Am. J. Med.* 1999;106:335-346.
- Pimentel M, Anthony Lembo, M.D., William D. Chey, M.D., Salam Zakko, M.D., Rifaximin Therapy for Patients with Irritable Bowel Syndrome without Constipation *N Engl J Med* 2011;364:22-32.
- Powell J. Are persistent throat symptoms atypical features of gastric reflux and should they be treated with proton pump inhibitors? *BMJ* 2014;349:g5813 doi: 10.1136/bmj.g5813 (Published 9 October 2014).
- Quenot, Jean-Pierre. When should stress ulcer prophylaxis be used in the ICU? *Current Opinion in Critical Care*: April 2009 - Volume 15 - Issue 2 - p 139-143.
- Sabine Roman, Peter J Kahrilas The diagnosis and management of hiatus hernia *BMJ* 2014;349:g6154 doi: 10.1136/bmj.g6154 (Published 23 October 2014).
- Sell M, AAHIVSa,*, Bevin Dolan, MD Common Gastrointestinal Infections *Prim Care Clin Office Pract* - (2018) —<https://doi.org/10.1016/j.pop.2018.05.008>
- Sibbing D, Kastrati A. Risk of combining PPIs with thienopyridines: Fact or fiction? *Lancet.* 2009;374:952-3.
- Siddique O, MD, Anais Ovalle, MD, Ayesha S. Siddique, MD. Helicobacter pylori Infection: An Update for the Internist in the Age of Increasing Global Antibiotic Resistance *The American Journal of Medicine* (2018) 131, 473-479.
- Sharma P. Barrett's Esophagus *N Engl J Med* 2009; 361: 2548.
- Spechler S. Proton Pump Inhibitors What the Internist Needs to Know *Med Clin N Am* - (2018) <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.08.001>
- Spechler Stuart. Barrett's Esophagus *N Engl J Med* 2014;371:836-45.
- Suares NC, Ford AC. Prevalence of, and risk factors for, chronic idiopathic constipation in the community: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1582–1591.

- Suerbaum S. Helicobacter pylori infection N Engl J Med 2002; 347:1175.
- Sundaram V, MD, Obaid S. Shaikh, MD, FRCP* Hepatic Encephalopathy: Pathophysiology and Emerging Therapies Med Clin N Am 93 (2009) 819-836.
- Sung JJ, Kuipers EJ, El-Serag HB Systematic review: the global incidence and prevalence of peptic ulcer disease. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29(9):938.
- Tack J, Nicholas J. Talley, Department of Gastroenterology, University Hospitals Leuven, Leuven, Belgium; Functional Gastrointestinal Disorders GASTROENTEROLOGY 2006;130:1466-1479.
- Talley N, Ford A. Functional dyspepsia N Engl J Med 2015; 373: 1853-63.
- Talley N, Vakil N. Absence of benefit to eradicating Helicobacter Pylori in patients with Nonulcer dyspepsia. N. Engl. J. Med. 1999;341:1106.
- Tome J, MD; Amrit K. Kamboj, MD; and Seth Sweetser, MD Practical 5-Step Approach to Nausea and Vomiting Mayo Clin Proc. 2022;97(3):600-608
- Vanderhoff Bruce. Proton Pump Inhibitors Am Fam Phys 2002; 66: 273
- Wald A. Update on the management of constipation. JAMA Published online November 4, 2019 E1
- Wilkins T. Diagnosis and management of Upper Gastrointestinal Bleeding Am Fam Phys 2012; 85: 469.
- Yan Zhang A woman with intractable nausea and vomiting *BMJ* 2018;361:k1082 doi: 10.1136/bmj.k1082 (Published 19 April 2018).
- Ye Z. Gastrointestinal bleeding prophylaxis for critically ill patients: a clinical practice guideline *BMJ* 2020;368:l6722
- Yu Elaine. Proton inhibitors and risk fracture The American Journal of Medicine (2011) 124, 519-526.
- Zafar P. Small intestinal bacterial overgrowth: current update. Curr Opin Gastroenterol 2023, 39:522–528

Autor

Ferrari, Eliseo Hernán

Médico. Facultad de Ciencias Médicas (FCM). Universidad Nacional de La Plata (UNLP). Especialista consultor en clínica médica Distrito I, Colegio de Médicos de la provincia de Buenos Aires. Doctor en Medicina. FCM. UNLP. Carrera docente universitaria UNLP. Profesor Titular de Farmacología Aplicada FCM. UNLP. Profesor adjunto Medicina Interna B FCM. UNLP. Profesor titular Farmacología Aplicada y toxicología UFASTA. Jefe de servicio de clínica médica Hospital interzonal general San Martín de la ciudad de La Plata. Ex instructor de residentes de clínica médica Hospital interzonal general San Martín de la ciudad de La Plata. Ex integrante de capacitación y referente disciplinar en docencia del ministerio de Salud Provincia de Buenos Aires, áreas de residencias. Co autor del programa de residencias de clínica médica la provincia de Buenos Aires. Ex presidente Sociedad Médica de la Ciudad de La Plata. Ex presidente de la Sociedad de Medicina Interna de la ciudad de La Plata

Ferrari, Eliseo Hernán

Manual de farmacología aplicada : tomo II / Eliseo Hernán Ferrari. - 1a ed. - La Plata : Universidad Nacional de La Plata ; La Plata : EDULP, 2026.
Libro digital, PDF - (Libros de cátedra)

Archivo Digital: descarga
ISBN 978-950-34-2695-1

1. Farmacología. I. Título.
CDD 615

Diseño de tapa: Dirección de Comunicación Visual de la UNLP

Universidad Nacional de La Plata – Editorial de la Universidad de La Plata
48 N.º 551-599 / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina
+54 221 644 7150
edulp.editorial@gmail.com
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales Universitarias Nacionales (REUN)

Primera edición, 2026
ISBN 978-950-34-2695-1
© 2026 - Edulp

e
exactas


EDITORIAL DE LA UNLP



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA