

Perspectivas *en* *Investigación*

Revista Oficial de PRODICI (Programa Pfizer para el Desarrollo de la Investigación y la Ciencia)
2013; 4(1):1-36

- Las implicaciones de los inhibidores de la ciclooxigenasa en la terapia analgésica en patología osteoarticular crónica
- Insuficiencia cardíaca aguda y su tratamiento farmacológico apropiado
- Conceptos básicos para el desarrollo de un estudio de farmacoeconomía
- Primer Consenso Multidisciplinario Centroamericano de Enfermedad de Alzheimer y demencias asociadas, COMCAEDA
- Enfermedad de Gaucher: nuevas opciones de tratamiento
- Comentemos sobre los grados de recomendación en medicina basada en evidencia



PRODICI

Programa Pfizer para el Desarrollo
de la Investigación y la Ciencia





Créditos

PRODICI
Programa Pfizer
para el Desarrollo de
la Investigación y la Ciencia

Comité Editorial

Dr. Genaro Cuesta Ramírez
Director Médico
Pfizer América Central y Caribe

Dr. Pedro Lovato Gutiérrez
Gerente Médico Franquicia
Vacunas - Antiinfecciosos
Pfizer América Central y Caribe

Dr. Daniel Bustos Montero
Gerente Médico
Franquicia Cardiometabólica
Pfizer América Central y Caribe

Dr. Gastón Solano Donato
Gerente Médico
Franquicia Biológicos
Pfizer América Central y Caribe

Mónica Solórzano Lobo
Coordinadora de
comunicación y
Relaciones públicas
Pfizer América Central y Caribe

Las implicaciones de los inhibidores
de la ciclooxigenasa en la terapia analgésica
en patología osteoarticular crónica 3

Insuficiencia cardíaca aguda y
su tratamiento farmacológico apropiado 7

Conceptos básicos para el desarrollo
de un estudio de farmacoeconomía 13

Primer Consenso Multidisciplinario Centroamericano
de Enfermedad de Alzheimer
y demencias asociadas, COMCAEDA 19

Enfermedad de Gaucher:
nuevas opciones de tratamiento 26

Comentemos sobre los grados de
recomendación en medicina basada en evidencia 30

Lecturas de interés 32

Eventos recomendados 32

Instrucciones para el autor 33

Notas Editoriales

Esta publicación puede ser reproducida en todo o en parte , siempre
y cuando se cite la fuente como
Perspectivas en Investigación 2013; 4(1): 1-34
Esta es una publicación privada, dirigida exclusivamente al destinatario.
Los lectores deberán evaluar por cuenta
y riesgo propio la conveniencia o inconveniencia del
uso de esta información para la toma de decisiones.
Las opiniones expuestas en los artículos o comentarios de esta publicación
son de exclusiva responsabilidad de sus autores.
La redacción se reserva el derecho de editar artículos.



1. Las implicaciones de los inhibidores de la ciclooxigenasa en la terapia analgésica en patología osteoarticular crónica

Autor: Lovato-Gutiérrez Pedro, MD MPH^{1, 2}

Afiliación: 1. Gerente Médico Franquicia Vacunas, Pfizer América Central y Caribe

Email: pedro.lovato@pfizer.com

Introducción

La artritis reumatoide es una enfermedad sistémica, de predominancia articular, que puede afectar -aunque no solamente-, las pequeñas articulaciones de las manos y de los pies, de forma simétrica. Su curso es variable y lasufre alrededor del 1% de la población. Puede presentarse a cualquier edad, aunque su máxima incidencia se sitúa entre los 40 y 60 años. Predomina en la mujer, en una proporción de 3:1 en relación con el varón. Esta condición clínica es de las más incapacitantes y llega a producir profundas secuelas psicológicas y sociales en el enfermo, tanto por la deformidad articular, como por la imposibilidad de autoabastecimiento y el dolor que la acompaña¹. El dolor y el sufrimiento persistentes, cualquiera sea su causa, provocan graves efectos físicos, de conducta, mentales, psicológicos y psicosociales perjudiciales para el paciente y para su familia, crean un problema y son muy costosos para el sistema de salud de cualquier país.

Sobre la base de lo descrito anteriormente, parece indicado que los objetivos de cualquier terapia efectiva analgésica sean, no solamente aliviar el dolor, sino también, reducir al mínimo el malestar, facilitar la recuperación o integración laboral, evitar los efectos secundarios sociales, familiares y mentales, así como disminuir los efectos colaterales de los medicamentos.

Fisiopatología del dolor por inflamación

En el dolor inflamatorio de diverso origen juega un papel importante en la sensibilización de los receptores analgésicos, en donde ha quedado demostrado el papel de las prostaglandinas y de otros mediadores simpáticos. El porcentaje de participación de cada uno de estos mediadores depende del estímulo nocivo². Durante una respuesta inflamatoria, las citoquinas constituyen el vínculo entre el factor desencadenante, llámese lesión celular o reconocimiento de lo extraño, y el desarrollo del cuadro inflamatorio. El estado doloroso se produce luego de la síntesis de una

Resumen

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica que afecta a alrededor del 1% de la población. Puede presentarse a cualquier edad, y su frecuencia es predominante en la mujer. La AR constituye una de las condiciones clínicas más incapacitantes, debido a sus secuelas. El impacto que esta enfermedad tiene en la calidad de vida es notable. La revisión de la literatura médica y la actualización de los conceptos sobre la fisiopatología del dolor inflamatorio y el rol de la ciclooxigenasa en la generación de prostaglandinas constituyen un antecedente necesario e indispensable para la valoración del manejo terapéutico de estos pacientes. A la vez, se ha establecido la relación del aumento del AMPc-Ca²⁺ intracelular y el estado doloroso. Los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) impiden el desarrollo de la hiperalgesia. Los resultados de los estudios publicados sugieren que los inhibidores altamente selectivos de la COX-2 ofrecen posibilidades válidas en el tratamiento de los desórdenes osteoarticulares crónicos. No se ha terminado de descubrir todas las aplicaciones que tienen en la terapéutica del dolor crónico.

Palabras claves: artritis, inhibidores COX-2, terapia analgésica

proteína que en el nociceptor se asocia con el aumento intracelular de AMPc/Ca²⁺. El factor alfa de necrosis tumoral causa hiperalgesia a través de los mediadores simpáticos y de las prostaglandinas, lo que origina una cascada de citoquina que conlleva la eliminación de interleucinas IL-1 e IL-8; esto favorece la formación de mediadores hiperalgésicos. Los inhibidores de la ciclo-oxigenasa impiden el desarrollo de la hiperalgesia².

Un resumen de fisiología de la ciclooxigenasa y la síntesis de prostaglandinas

La enzima clave que cataliza la biosíntesis de prostaglandinas (PGs) a partir del ácido araquidónico es la ciclooxigenasa (COX). Esta enzima, ligada a la membrana, fue inicialmente purificada a partir de vesículas seminales de rata, por Hemler, Lands^{3,4} y por Miyamoto⁴. La enzima purificada es un homodímero con una subunidad de 70 kDa de masa molecular. Existen dos isoformas de la COX^{5,6}: la COX-1, que es constitutivamente expresada en la mayoría de las células y que elabora prostanooides involucrados en procesos fisiológicos, y la COX-2, que es inducida por citoquinas proinflamatorias y mitógenos en los sitios de inflamación, excepto en las neuronas y en la mucosa gástrica, en donde se la encuentra de forma constitutiva^{7,8}.

Se debe indicar que el gen para la COX-1 humana está localizado en el cromosoma 9⁽⁹⁾, mientras que el gen para la COX-2 está localizado en el cromosoma 1^(6,10). Los dos genes difieren además en su tamaño; así, el gen de la COX-1 tiene alrededor de 22 kb de longitud y contiene 11 exones y 10 intrones, mientras que el gen de la COX-2 es de aproximadamente 8 kb y contiene 10 exones y 9 intrones^{11,12}. A pesar de que los exones de los dos genes son similares en tamaño, los intrones del gen de la COX-2 son considerablemente más pequeños que los del gen de la COX-1. Las prostaglandinas son sintetizadas rápidamente luego de estimulación celular y secretadas de inmediato, para actuar localmente como autacoides u hormonas a través de receptores tipo proteína G ligados a la superficie celular¹³. Sin embargo, los tipos específicos y las cantidades de PGs y tromboxanos formados por la oxidación del ácido araquidónico catalizada por la COX dependen de la composición exacta de las diferentes sintetetas en las diferentes células. Así, en las plaquetas, las PG endoperóxidos (PGH₂ y

PGG₂), las cuales son productos de la COX, se convierten principalmente en tromboxano (Tx) A₂, mientras que en las paredes vasculares, son principalmente convertidas en prostaciclina (PGI₂).

Adicionalmente, cada uno de los productos derivados de la PGH₂ tiene su propio rango de actividades biológicas. La prostaciclina y la PGE₂, por ejemplo, son vasodilatadores¹⁴, mientras que el TxA₂ es un vasoconstrictor y agregante plaquetario¹⁵. Los prostanooides, como la PGF₂ alfa y la PGE₂, son importantes en reproducción, ovulación, luteinización, migración espermática, fertilización, implantación, y desarrollo fetal¹⁴. Entre muchas otras funciones, las PGs son importantes para el mantenimiento de la función gastrointestinal y renal normal. La úlcera péptica y la disminución en la función renal¹⁶ son complicaciones del tratamiento con drogas tipo aspirina o antiinflamatorias no esteroideas (AINES), presumiblemente porque estas drogas inhiben la síntesis de PGs. En vista de estos complejos efectos debido a los eicosanoides y su importancia en el mantenimiento de funciones fisiológicas normales, la completa inhibición de la síntesis de PGs no es un objetivo terapéutico racional. Por lo tanto, el minimizar los efectos colaterales es un objetivo clave en el desarrollo de medidas quimiopreventivas basadas en la inhibición de la síntesis de PG. Sin embargo, debido a la segregación de actividad sinérgica entre COX-1 y COX-2, y las importantes diferencias en la estructura de estas isoformas, la inhibición selectiva de la síntesis de PGs continúa como una posibilidad.

Descubrimiento de inhibidores selectivos de la COX-2

Desde hace más de una década, el análisis de la inhibición diferencial de la COX-1 versus la COX-2 por los AINES convencionales demuestra que la mayoría de estos compuestos inhiben a las dos enzimas de manera no selectiva¹⁷, y que hay una correlación inversa entre selectividad para COX-2 y el impacto en la función gastrointestinal¹⁸. Los compuestos que tienen una mayor selectividad para COX-2 (un alto ratio IC₅₀ COX-1/COX-2) están relacionados con un menor impacto en el tracto gastrointestinal. El celecoxib, el rofecoxib y el etoricoxib son un ejemplo de este grupo. Por el contrario, la indometacina, el naproxeno, la aspirina y el ibuprofeno preferencialmente inhiben a la COX-1 (un bajo ratio IC₅₀ COX-1/COX-2); en consecuencia, el impacto sobre el tracto gastrointestinal es mayor¹⁹.

En estos años, la investigación y el desarrollo de inhibidores de la COX-2, así como su comparación con terapias tradicionales es abundante. Desde que los primeros investigadores llamaban a los COX-2 "aspirinas mejoradas"²⁰, principalmente debido a la premisa de que no perturban las funciones fisiológicas relacionadas a la COX-1, y por lo tanto, no van a causar efectos colaterales relacionados con la inhibición no selectiva de la COX, como los problemas gastrointestinales (el efecto colateral más importante), el interés en su potencia analgésica y antiinflamatoria ha sido notable.

Al inicio, dos familias de inhibidores selectivos de la COX-2 fueron desarrolladas y, a pesar de que estas han evolucionado, vale la pena nombrarlas: 1) sulfonamidas, incluyendo el NS-398, flosulide, y el L-745,337, y 2) los derivados tricíclicos de la metilsulfona, que incluyen el DuP6971 y SC58152^(21,22,38). De estos compuestos, los dos más ampliamente estudiados son el celecoxib y el rofecoxib, los cuales aparentemente mantienen su selectividad por la COX-2, aun a dosis substancialmente mayores que las requeridas para afectar la inflamación²³. Estas drogas son 100 veces más selectivas en la inhibición de la ciclooxigenasa² que los AINES actualmente disponibles y han demostrado que producen úlceras gastroduodenales en un rango no significativamente diferente que el placebo^{24,25}. Celecoxib está disponible para su uso en los Estados Unidos, desde febrero de 1999, al igual que lo estuvo el rofecoxib²⁶.

COX-2 en enfermedades osteoarticulares crónicas

En pacientes con artritis reumatoidea han sido claramente establecidos los niveles altos de COX-2 en el líquido celular, fi-broblastos sinoviales, endotelio vascular, infiltrado mononuclear, condrocitos y osteoblastos subcondrales. Los estudios de Sano²⁷ y Crofford²⁸ indican que la concentración de COX-2 es mucho mayor en artritis reumatoidea que en tejidos sinoviales de osteoartritis. Sin embargo, otras investigaciones indican, en contraste con los hallazgos de la sinovial, que los cartílagos en la osteoartritis producen una cantidad grande de prostaglandinas comparable a la de la artritis reumatoidea, sobre todo de la PGE. Un estudio publicado por Emery^{2,9}, demostró que celecoxib 200 mg, administrado dos veces al día, tuvo una actividad analgésica y antiinflamatoria similar a la del diclofenac SR75 mg tomado dos veces al día, en el mantenimiento a largo plazo

de la artritis reumatoidea, pero con una mejor seguridad y tolerabilidad gastrointestinal. La eficacia de celecoxib y diclofenac fue, en términos generales, la misma. A pesar del entusiasmo por estos prometedores nuevos AINES, existen algunas preguntas todavía con respecto a su alta selectividad inhibitoria por la COX-2. Por ejemplo, la COX-2 puede generar prostanoides endógenos que son biológicamente importantes. Así, ratones transgénicos en los cuales el gen para la COX-2 ha sido removido presentan defectos de la función renal y de la regulación de la resorción ósea, y los ratones hembras tienen problemas en su fisiología reproductiva³⁰. Mizuno³¹ ha sugerido que es necesario un incremento en la expresión de la COX-2 en la mucosa gástrica para la cicatrización de las úlceras. McAdam³² reportó que celecoxib, pero no ibuprofen, suprime la excreción urinaria de prostaciclina en sujetos sanos, mientras que la actividad de tromboxano, relacionada con la COX-1, fue suprimida únicamente por el ibuprofen. Otros estudios^{33,34}, han sugerido que un potencial efecto adverso de los inhibidores de la COX-2 puede ser alteración de la función renal y causar retención de sodio en pacientes con falla renal leve preexistente. Sin embargo, no se puede omitir que la expresión de mRNA para COX-2 está aumentada en los adenomas y adenocarcinomas colorrectales en humanos, y una inhibición selectiva de la COX-2 puede reducir el riesgo de cáncer colorrectal³⁵.

Conclusión

Los resultados de los estudios actualmente publicados sugieren que, a pesar de que los inhibidores altamente selectivos de la COX-2 ofrecen posibilidades promisorias en el tratamiento de la artritis reumatoidea, será importante realizar cuidadosos análisis para determinar todos sus beneficios y también su seguridad.

Bibliografía

- 1.- Bonica JJ, Evolution and current status of pain programs, *J Pain Symptom Manage.* 1990 Dec; 5(6): 368-74.
- 2.- Peskar BA, Muhs A, Salinger A, Bertram I: Primera Conferencia Internacional sobre Dolor. 1994.
- 3.- Hemler M, Lands WE: Purification of the cyclooxygenase that forms prostanoids. Demonstration of two forms of iron in the holoenzyme. *J BiolChem* 1976;251:5575-5579.
- 4.- Miyamoto T, Ogino N, Yamamoto S, Hayaishi O. Purification of prostaglandin endoperoxide synthetase from bovine vesicular gland microsomes. *J BiolChem* 1976; 251:2629-2636.
- 5.- Xie WL, Chipman JG, Robertson DL, Erikson RL, Simmons DL. Expression of a mitogen responsiveness gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:2692-2696.

- 6.- Kujubu DA, Fletcher BS, Varnum BC, Lim RW, Herschman HR. TIS 10, a phorbol ester tumour promoter inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase/cyclooxygenase homologue. *J Biol Chem* 1991;266:12866-12872.
- 7.- Vane JR, Mitchell JA, Appleton I, Tomlinson A, Bishop-Bailey D, Croxtall J, et al. Inducible isoforms of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ;91: 2046-2050.
- 8.- O'Neil GP, Ford-Hutchinson AW: Expression of mRNA for cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase 2 in human tissues. *FEBS Lett* 1993; 330:156-160.
- 9.- Funk CD, Funk LB, Kennedy ME, Pong AS, FitzGerald GA. Human latelet/erythroleukemia cell prostaglandin G/H synthase: cDNA cloning, expression, and gene chromosomal segment. *FASEB J* 1991;5:2304-2312.
- 10.- Kosaka T, Miyata A, Ihara H, Hara S, Sugimoto T, Takeda O, Takahashi E, Tanabe T. Characterization of the human gene (PTGS2) encoding prostaglandin-endoperoxide synthase 2. *Eur J Biochem* 1994;221:889-897.
- 11.- Fletcher BS, Kujubu DA, Perrin DM, Herschman HR. Structure of the mitogen-inducible TIS 10 gene and demonstration that the TIS 10-encoded protein is a functional prostaglandin G/H synthase. *J Biol Chem* 1992;267:4334-4338.
- 12.- Williams CS, DuBois RN. Prostaglandin endoperoxide synthase: Why two isoforms? *Am J Physiol* 1996;270:G393-G400.
- 13.- Gusovsky F. Prostaglandin receptors in NIH 3T3 cells: coupling of one receptor to adenylyl cyclase and of a second receptor to phospholipase C. *Mol Pharmacol* 1991;40:633-638.
- 14.- Moncada S, Vane JR. Pharmacology and endogenous roles of prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2 and prostacyclin. *Pharmacol Rev* 1979;30:293-331.
- 15.- Arita H, Nakato T, Hanasaka K: Thromboxane A2: Its generation and role in platelet activation. *Prog Lipid Res* 1989;28:273-301.
- 16.- Smith WL, DeWitt DL. Biochemistry of prostaglandin endoperoxide synthase-1 and synthase-2 and their susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 1995;15:179-194.
- 17.- Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isoenzymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993;268:6610-6614.
- 18.- Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR: Selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs as inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:11693-11697.
- 19.- Kun-Yu K. Biochemical pharmacology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Biochem Pharmacol* 1998;55:543-547.
- 20.- Vane JR: Towards a better aspirin. *Nature* 1994;367:215-216.
- 21.- Engelhardt G, Homma D, Schlegel K, Utzmann R, Schnitzler C. Anti-inflammatory, analgesic, antipyretic and related properties of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory agent with favourable gastrointestinal tolerance. *Inflamm Res* 1995;44:423-433.
- 22.- Wiesenberger-Boettcher I, Schweizer A, Green JR, Mueller K, Maerki F, Pfeilschifter J. The pharmacological profile of CGP28238, a novel highly potent anti-inflammatory compound. *Drugs Exp Clin Res* 1989;15:501-509.
- 23.- Futaki N, Yoshikawa K, Hamasaka Y, Arai I, Higuchi S, Iizuka H, Otsu S. NS-398, a novel non-steroidal anti-inflammatory drug with potent analgesic and antipyretic effects, which causes minimal stomach lesions. *Gen Pharmacol* 1993;24:105-110.
- 24.- Penning TD, Talley JJ, Bertenshaw SR, et al. Synthesis and biological evaluation of the 1,5-diarlylpyrazole class of cyclooxygenase-2 inhibitors: identification of 4-[5-(4-methylphenyl)-3-(trifluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulfonamide (SC-58635, celecoxib). *J Med Chem* 1997;40:1347-1465.
- 25.- Simon LS, Lanza FL, Lipsky PE, et al. Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor: efficacy and safety in two placebo-controlled clinical trials in osteoarthritis and rheumatoid arthritis, and studies of gastrointestinal and platelet effects. *Arthritis Rheum* 1998;41:1591-1602.
- 26.- Lanza F, Simon T, Quan H, et al. Selective inhibition of cyclooxygenase-2 (COX-2) with MK-0966 (250 mg Q.D) is associated with less gastrointestinal damage than aspirin (ASA) 650 mg Q.I.D. or ibuprofen (IBU) 800 mg T.I.D. *Gastroenterology* 1997;112 (Suppl):A194.
- 27.- Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1999;340:1888-1899.
- 28.- Sano H, Hla T, Maier JA, et al. In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J Clin Invest* 1992;89:97-108.
- 29.- Crofford LJ, Wilder RL, Ristimaki AP, et al. Cyclooxygenase-1 and 2 expression in rheumatoid synovial tissues: effects of interleukin-1 phorbol ester, and corticosteroids. *J Clin Invest* 1994;93:1095-1101.
- 30.- Emery P, Zeidler H, Kvien TK, Guslandi M, Naudin R, Stead H, Verburg KM, Isakson PC, Hubbard RC, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 1999;354:2106-2111.
- 31.- Wolfe MM: Future trends in the development of safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998;105 (Suppl 5A):44S-52S.
- 32.- Mizuno H, Sakamoto C, Matsuda K, et al. Induction of cyclooxygenase 2 in gastric mucosal lesions and its inhibition by the specific antagonist delays healing in mice. *Gastroenterology* 1997;112:387-397.
- 33.- McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardinia IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:272-277.
- 34.- Swan SK, Lasseter KC, Ryan CF, et al. Renal effects of multiple-dose rofecoxib®, a COX-2 inhibitor in elderly subjects. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:641A.
- 35.- Brooks DP, Adams J, De Palma PD, Webb EF, Griswold DE, Palmer R. Induction of sodium retention by a COX-2 inhibitor in volume depleted dogs: comparison with other COX inhibitors. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:629.
- 36.- A. Whelton A, Schulman G, Verburg KM, Drower EJ, Geis GS: Effects of celecoxib and naproxen on renal function in the elderly. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:471A.
- 37.- Ebarhat CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, DuBois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 1994;107:1183-1188.
- 38.- Baker Jawabrah Al-Hourani, Cyclooxygenase-2 inhibitors: a literature and patent review (2009-2010), Expert Opinion, University of Alberta.



2. Insuficiencia cardíaca aguda y su tratamiento farmacológico apropiado

Autor: López de la Vega César, MD¹,⁴ Figuroa-Cabrera Andrés, MD²,⁴ Gordillo-Quintana David, MD^{3,4}

Afiliación: 1. Liga Guatemalteca del Corazón. 2. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. 3. Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Esperanza. 4. Instructor BLS y ACLS Centro de Entrenamiento Liga Guatemalteca del Corazón

Email: dgordillo@ufm.edu

El síndrome de bajo gasto cardíaco (SBGC) representa del 2 al 10% de los ingresos relacionados con insuficiencia cardíaca aguda o con agudización de una insuficiencia cardíaca crónica¹. El SBGC incluye características clínicas y hemodinámicas que, de manera indispensable, deben documentarse para concluir este diagnóstico y practicar un tratamiento oportuno y adecuado. Además, se puede acompañar de alteración en algunos parámetros de laboratorio, útiles para evaluar la lesión a órganos blanco^{2,3}.

Características clínicas del SBGC^{2,3}

- Hipotensión arterial sistémica (< 90 mmHg) de manera persistente. Si existe monitoreo previo, puede sospecharse por la reducción espontánea de más de 30 mmHg respecto a la basal en el paciente.
- Hipoperfusión tisular
 - o Neurológico: alteración del estado de alerta, hipersomnia, desorientación o agitación psicomotriz.
 - o Cardiovascular: presión arterial de pulso estrecha, llenado capilar prolongado, pulso alternante, hipotensión inducida por dosis baja de IECA.
 - o Renal: disminución de excreta urinaria, oliguria, anuria.
 - o Otros: extremidades frías (antebrazos y piernas).

- Datos clínicos de presión de llenado auricular elevada⁴: ortopnea, estertores crepitantes, ingurgitación yugular, tercer ruido en galope, aumento de la intensidad del componente pulmonar del segundo ruido cardíaco, edema, reflujo hepatoyugular (Rondot), ascitis.

Características de laboratorio^{2,3}

- Daño a órgano blanco: hiperbilirrubinemia, hipertransaminasemia, hiperazoemia.
- Balance hidroelectrolítico: hiponatremia hipovolémica.
- Estado ácido-base: acidemia o acidosis, hiperlactatemia.

Características hemodinámicas^{2,3}

- Índice cardíaco inferior a 2-2.2 L/min/ m² asociado a presiones de llenado ventricular elevadas:
 - o Presión capilar pulmonar o presión telediastólica del ventrículo izquierdo (D2VI) > 18-20 mmHg.
 - o Presión de la aurícula derecha > 10-12 mmHg en ausencia de insuficiencia tricuspídea moderada o severa.
 - o Presión telediastólica del ventrículo derecho (D2VD) > 10-15 mmHg.

En ocasiones no se cuenta inmediatamente con un acceso intravascular central para documentar los parámetros hemodinámicos comentados en un paciente con insuficiencia cardíaca aguda (ICA), pero con una "evaluación rápida de 2 minutos" (2 minutes assessment) del contexto clínico del paciente al pie de su cama, se puede identificar y clasificar preliminarmente al paciente con ICA, para iniciar su terapéutica temprana⁴. Así, se describen cuatro cuadrantes, obtenidos a partir de dos preguntas básicas respecto a la presencia de datos de congestión y/o datos de hipoperfusión. (Cuadro 1⁽⁴⁾)

¿Hay datos de hipoperfusión tisular?

	No	Sí
No	A Seco y tibio	B Húmedo y tibio
Sí	L Seco y frío	C Húmedo y frío

Cuadro 1. Clasificación clínica de la insuficiencia cardiaca aguda en dos minutos

Es importante recordar que, durante la evaluación clínica de solo un parámetro para determinar si el paciente tiene congestión o hipoperfusión, se encuentran grandes limitaciones. Por mencionar algunas: los estertores pueden faltar hasta en el 80% de los pacientes con presiones de llenado elevadas crónicamente. El edema se presenta solo en el 25% de los pacientes, con especial limitación en jóvenes⁵. En ausencia de insuficiencia tricuspídeade moderada a severa, la ingurgitación yugular (IY) en centímetros (medida en decúbito a 30° de inclinación, a partir del ángulo esternal) puede dar una estimación de la presión en la aurícula derecha (PAD) en mmHg⁶: PAD (mmHg) = 0.75 [IY (cm) +5].

La proporción de la presión de pulso menor de 25%, obtenida al dividir la presión sistólica menos la diastólica entre el valor de la presión sistólica, sugiere que el paciente tiene un índice cardiaco < 2.2 L/min/m²⁽⁵⁾. Existen diferentes series, pero en una que describió más de 450 pacientes con ICA, se encontró que el 67% encajaban en el cuadrante B (seco y tibio), el 28% en el cuadrante C (húmedo y frío) y solamente el 5% en el cuadrante L (seco y frío)⁷.

Uso de los inotrópicos en la insuficiencia cardiaca aguda

Los fármacos betadrenérgicos que se utilizan comúnmente en la insuficiencia cardiaca aguda son la dopamina o la dobutamina. Inician su acción después de 2 minutos de que comienza una infusión intravenosa, con un efecto inotrópico pleno hasta los 10 minutos. Su vida media es de 2 minutos⁸. La dopamina a dosis de entre 5µg/Kg/min y 10 µg/Kg/min se une a los -1 adrenérgicos,

promueve la liberación de norepinefrina e inhibe su receptación, lo que resulta en inotropismo y cronotropismo positivos, además del aumento ligero de las resistencias vasculares periféricas⁹. Su uso en insuficiencia cardiaca aguda se recomienda en pacientes con una presión arterial sistólica menor de 90 mmHg, pero se ha relacionado con aumento de la mortalidad, especialmente a dosis altas (OR 1.5, CI: 1.51-3.92; p< 0.05)¹⁰.

La dobutamina, a dosis de entre 2.5 y 15 µg/Kg/min aumenta la contractilidad y el volumen minuto, además de reducir las resistencias vasculares sistémicas por efecto 2 agonista. Puede haber taquicardia sinusal con dosis de entre 10 y 15 µg/Kg/min; arriba de 15µg/Kg/min puede inducir hipotensión arterial y con más de 20 µg/Kg/min puede inducir vasoconstricción¹¹. La infusión se incrementa de 2 en 2 µg/Kg/min, exceptuando el contexto de ICA originada en relación con el uso de betabloqueadores, en donde puede titularse rápidamente hasta 20 µg/Kg/min. Después de 48 horas de uso en infusión, aparece taquifilaxia¹².

Se puede utilizar en la ICA con bajo gasto cardiaco de etiología ventricular izquierda o derecha^{13,14}, cuando la presión arterial sistólica (PAS) está entre 90 y 100 mmHg, aunque puede iniciarse de manera simultánea con un vasopresor, como norepinefrina o vasopresina, en pacientes que presentan PAS menor de 90 mmHg¹⁰.

Existe evidencia que ha documentado que el uso de la dobutamina en pacientes con bajo gasto cardiaco, aumenta la mortalidad intrahospitalaria¹⁵, la mortalidad a 6 meses (OR 2.14, 95% CI:1.1-4.15, p=0.04) y el riesgo rehospitalizaciones (OR: 1.96, 95% CI:1.37-2.82, p<0.01)¹⁶.

Milrinona

La milrinona es una biperidina que inhibe a la enzima fosfodiesterasa 3 unida al retículo sarcoplásmico de los cardiomiocitos y células musculares lisas de los vasos sanguíneos, evitando la degradación del AMP cíclico en AMP¹⁷. Sus efectos hemodinámicos se obtienen después de una dosis de carga de 50 µg/Kg y luego de 15 minutos de haber iniciado una infusión a 0.5 µg/Kg/min. Estos efectos incluyen la disminución, en un 11%, de las resistencias vasculares periféricas, así como de las presiones diastólicas y media de la aorta; también, el aumento de la fracción de expulsión en un 14% y, probablemente, la mejoría en el patrón de relajación diastólica. La vida media de la milrinona es de 4 a 6 h¹⁸. En la ICA con bajo gasto cardíaco se considera como segunda línea terapéutica, cuando han fallado los agentes betadrenérgicos en la disfunción sistólica aguda de cualquiera de los dos ventrículos. Ahora bien, podría tomarse muy en cuenta como agente inicial en el síndrome de bajo gasto inducido por betabloqueadores^{19,20}, o en el inducido por crisis hipertensiva pulmonar, debido a su mayor potencia en la reducción de las resistencias vasculares pulmonares¹³.

Su uso es frecuente en la ICA postoperatoria; sin embargo, se ha relacionado fuertemente con el desarrollo de fibrilación auricular postcirugía cardíaca (OR, 4.86; 95% CI, 2.31 a 10.25; P<0.001)²¹. En el estudio OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure), la milrinona no fue mejor que el placebo para reducir la mortalidad intrahospitalaria y a 60 días, tampoco redujo la tasa de reingresos ni el número de días que duró el internamiento. Asimismo, se asocia a más arritmias, como FA, flutter atrial o taquicardia ventricular²². Además, en el subgrupo de pacientes con ICA, de etiología isquémica, especialmente si presentan troponina positiva, es donde mayor riesgo de mortalidad confiere: OR 4.65 IC 2.58-8.38, p<0.0001. Esto, comparado con dobutamina (OR 1.96 CI 1.32-2.91) y dopamina 11% (OR 1.49 IC 1.12-1.99)²³.

Levosimendan

El levosimendan se une a la troponina C, aumentando su afinidad al calcio y por ende la cinética de los puentes cruzados de actina y miosina, para provocar incremento de la contractilidad sin aumentar el consumo de ATP. Produce vasodilatación, probablemente por alguno o varios mecanismos, como su interacción con la calmodulina y las cadenas ligeras reguladoras de miosina, hiperpolarizando el músculo liso

vascular; también se sospecha que puede bloquear la endotelina 1⁽²⁴⁾. Además, algunos autores han encontrado que puede mejorar las propiedades diastólicas del cardiomiocito insuficiente²⁵. Su vida media es de una hora, y la de su metabolito activo OR-1896 es de 75 horas, lo que se relaciona con el mantenimiento de efectos hemodinámicos por lo menos 48 horas y sin manifestar taquifilaxia²⁶.

La dosis que conserva un buen efecto hemodinámico y menores reacciones adversas comprende una carga de 12 a 24 mcg/Kg en 10 minutos, con una infusión que se incrementa paulatinamente de 0.05 a 0.2 mcg/Kg/min, por un período promedio de 24 a 48 h²⁷. Alguna evidencia inicial ofrecía resultados superiores sobre el placebo y sobre la dobutamina. El estudio RUSLAN demostró una mejor sobrevida a los 14 y 180 días, en el contexto de pacientes con disfunción ventricular inducida por síndromes coronarios agudos²⁷.

En el análisis global de los estudios controlados más representativos del levosimendan REVIVE y SURVIVE, no se demostró menor mortalidad ni morbilidad con respecto al placebo, ni frente a dobutamina. El levosimendan puede considerarse como una opción de primera línea en los pacientes con ICA y bajo gasto cardíaco que utilizan crónicamente betabloqueadores; por otra parte, se sospecha que estos influyeron en el desarrollo del estado de choque²⁸. En pacientes con estas características, demostró recientemente, en un subanálisis del estudio SURVIVE, una reducción de la mortalidad por cualquier causa frente a dobutamina (HR 0.29 CI 0.11-0.78, p= 0.01)²⁹. Un contexto muy atractivo es la ICA por miocardio aturdido, debido al efecto de la bomba de circulación extracorpórea, ya sea por cirugía de revascularización o por reemplazos valvulares³⁰. Aunque en menor medida que los betaadrenérgicos, el levosimendan también puede incrementar la frecuencia cardíaca e inducir arritmias, pero principalmente aquellas que no ponen en riesgo la vida del paciente. Además, la inducción de arritmias se encuentra en relación con dosis altas del fármaco y el uso conjunto de otros medicamentos con propiedades arritmogénicas. Otros efectos adversos comunes son: cefalea, náusea y discinesia^{31,32}.

Nuevos aspectos

Digoxina

Las principales guías terapéuticas de insuficiencia cardíaca no la toman en cuenta en el contexto agudo³³. Aunque sus propiedades inotrópicas son consideradas leves, los efectos moduladores del sistema neurohumoral son los aspectos que hacen muy atractivo su uso en los pacientes con

síndrome de bajo gasto cardiaco³⁴. Regula al alza el tono vagal, disminuyendo respuesta ventricular en fibrilación auricular, suprime vasoconstrictores como la norepinefrina y angiotensina II, y estimula vasodilatadores como el péptido natriurético auricular y cerebral y el GMPc³⁵. Los efectos benéficos que proporciona son directamente proporcionales a la gravedad de la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, en especial si hay dilatación de esta cavidad³⁶.

También se considera de beneficio en los pacientes con falla ventricular derecha, inclusive con hipertensión arterial pulmonar^{13,37}. Su uso intravenoso en pacientes críticos, alcanza concentraciones séricas más rápidamente. Se busca una concentración sérica de 0.5 a 0.8 ngm/mL en varones y de 0.5 a 0.9 ngm/ml en mujeres^{38,39}. Debido a las propiedades mencionadas, a la actividad sumatoria a otros inotrópicos, al bajo costo, a ser el único inotrópico vía oral disponible y a la reducción de internamientos, que es una característica importante (hasta 30% en siguientes 3 meses en la IC aguda), ha llamado la atención de autoridades mundiales en la reconsideración de este fármaco en el contexto de SBGC⁴⁰.

Reanalizando las opciones

En un análisis post hoc reciente, de 1,327 pacientes, del estudio SURVIVE, se encontró que en quienes se inició inotrópicos (dobutamina o levosimendan) y presentaron una reducción del BNP mayor del 30% basal después de 24 h de infusión, con permanencia de esta reducción del BNP al 5º día de internamiento, tuvieron una reducción del riesgo de mortalidad, por cualquier causa, del 67% y del 47% a los 180 días. A este grupo de pacientes se le llamó "respondedores"⁴¹. En modelos experimentales del uso de milrinona inhalada para el manejo de la insuficiencia cardiaca asociada a hipertensión arterial pulmonar, se han encontrado resultados optimistas, como la reducción al mínimo de los efectos secundarios y reducción selectiva de las resistencias vasculares pulmonares⁴².

Nuevos agentes en investigación

Istaroxamina

Inhibe la Na-K ATPasa sin relacionarse a la digoxina- e incrementa la actividad de la SERCA mejorando, tanto la función contráctil como la de relajación, además de conferir un perfil menos arritmogénico que otros fármacos. Las dosis efectivas parecen ser entre 0.5 y 5 mcg/Kg/min, sin asociarse a arritmias ventriculares, prolongación del intervalo QT, taquicardia o hipotensión. Sus efectos adversos principales son los gastrointestinales, presentándose a una infusión >3.33 mcg/Kg/min⁴³.

Activadores de miosina

Son moléculas que incrementan la actividad de ATPasa de la miosina, lo que incrementa la duración de la sístole y su eficiencia, sin aumentar el consumo de energía del ATP. Estudios in vitro e in vivo demuestran que se incrementa la fracción de acortamiento de los cardiomiocitos de manera proporcional a la dosis, sin modificar los niveles de calcio intracelular. Su dosis máxima tolerada es 0.5 mg/kg/h. Tiene un perfil libre de arritmias, taquicardia, aumento del consumo de oxígeno e hipotensión^{44,45}.

Referencias

1. Ambrosio G, Di Lenarda A, Fedele F, Gabrielli D, Metra M, Oliva F. et al. [Inotrope therapy in acute heart failure: a critical review of clinical and scientific evidence for levosimendan in the context of traditional treatment], *G ItalCardiol (Rome)*. 2009 Jul;10(7):422-33.
2. Rodeheffer R., Redfield M., en Murphy J., Lloyd M. editores. *Mayo ClinicCardiology. ConciseTextbook*. Capítulo 92. Heart Failure- Diagnosis Evaluation 3rd Edition. Mayo Clinic Scientific Press and Informa Healthcare USA. 2007.
3. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2005 Feb;26(4):384-416.
4. Nohria A, Lewis E, Stevenson L. Medical Management of Advanced Heart Failure. *JAMA*. 2002; 287(5): 655.
5. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA*. 1989;261:884-888.

6. McGee SR. Physical examination of venous pressure: a critical review. *Am Heart J* 1998;136:10-18
7. Nohria A, Tsang S, Dries DL, Fang JC, et al. Bedside assessment of hemodynamic profiles identifies prognostic groups in patients admitted with heart failure. *J Card Fail*. 2000;6:64.
8. Taneja T, Gheorghide M. Current Status of acute intravenous therapy for chronic heart failure exacerbations. *CHF* 1999;5:199-207
9. Leier CV. Positive inotropic therapy: an update and new agents. *CurrProblCardiol* 1996;21:521-84
10. Dickstein K., Cohen-Solal A., G., McMurray J., Ponikowski P., Poole A et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *European Heart Journal* 2008 29(19):2388-2442
11. Homoud MK, Chuttani K, Konstam MA. Positive inotropic agents in heart failure. *Coronary Art Dis* 1993;4:44-52
12. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, Gilbert EM, Bristow MR. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* (2001) 81:141-149
13. François Haddad, Ramona Doyle, Daniel J. Murphy and Sharon A. Hunt Right Ventricular Function in Cardiovascular Disease, Part II: Pathophysiology, Clinical Importance, and Management of Right Ventricular Failure. *Circulation* 2008;117;1717-1731
14. Howlett J., McKelvie R., Arnold J., Costigan J., Dorian P., Ducharme A. et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference guidelines on heart failure, update 2009: Diagnosis and management of right-sided heart failure, myocarditis, device therapy and recent important clinical trials. *Can J Cardiol*. February; 25(2): 85-105 2009
15. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am CollCardiol*. 2006; 47:76-84
16. Elkayam U, Tasissa G, Binanay C, Stevenson LW, Gheorghide M, Warnica JW, et al. Use and impact of inotropes and vasodilator therapy in hospitalized patients with severe heart failure. *Am Heart J* 2007;153:98-104
17. Pastelin G. Farmacología de los Agentes Inotrópicos. *Arch Cardio Mex*. Vol 72 Supl. 1/Ene-Marzo 2002:S156-S162
18. Givertz MM, Hare JM, Loh E, et al: Effect of bolus milrinone on hemodynamic variables and pulmonary vascular resistance in patients with severe left ventricular dysfunction: A rapid test for reversibility of pulmonary hypertension. *J Am CollCardiol* 1996; 28:1775-1780,
19. Overgaard Ch, Dzavik V. Inotropes and Vasopressors. Review of physiology and clinical use in cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118:1047-1056
20. Cuffe MS, et al. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial (OPTIME-CHF). *JAMA* 2002;287(12):1541-7.
21. Fleming GA, Murray KT, Yu C, Byrne JG, Greelish JP, Petracek MR et al. Milrinone use is associated with postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery. *Circulation*. 2008 Oct 14;118(16):1619-25
22. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghide M, O'Connor CM, OPTIME-CHF Investigators (2003) Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am CollCardiol* 41:997-1003
23. Peacock WF, De Marco T, Fonarow GC, et al. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358:2117-2126
24. González-Chon O., García S., Chacón M., Arias E., Vega R. Levosimendan: Nueva estrategia en el manejo de la falla cardiaca. *Arch CardiolMex* 2005;75: S3, 130-139.
25. Janssen LMP, Datz N, Zeitz O, Hasenfuss S. Levosimendan improves diastolic and systolic function in failing human myocardium. *Eur J Pharmacol* 2000; 404: 191-199.
26. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, et al. On behalf of the Levosimendan Study Group: Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am CollCardiol* 2000; 36:1903-12
27. Moiseyev VS, Pader P, Andrejevs N, Ruda MY, Golikov AP, Lazebnik LB, et al. Safety and efficacy of a novel calcium sensitizer, levosimendan, in patients with left ventricular failure due to an acute myocardial infarction. A randomized, placebo-controlled, double-blind study (RUSSLAN). *Eur heart J* 2002; 23:1422-1432
28. Follath F, Cleland JGF, Just H, PappJG, Scholz H, Peuhkurinen K: Efficacy and safety of intravenous evosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (theLIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196-202.
29. Mebazaa A., Nieminem M., Filippatos G., Cleland J., Salon J., Thakkar R. Et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on Beta blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009; 11(3): 304-11 2009;
30. DelleKarth G, Buberl A, Geppert A, Neunteufl T, Huelsmann M, Kopp C, Nikfardjam M, Berger R, Heinz G. Haemodynamic effects of a continuous infusion of levosimendan in critically ill patients with cardiogenic shock requiring catecholamines. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47:1251-1256
31. De Luca L., Colucci W., Nieminem M., Massie B., Gheorghide M. Evidence-based use of levosimendan in different clinical settings. *European Heart Journal* 2006; 27(16):1908-1920
32. Samimi-Fard S., García M., Domínguez A., Abreu P. Effects of levosimendan versus dobutamine on long term survival of patients with cardiogenic shock after primary coronary angioplasty. *International Journal of Cardiology* 2008; 127: 284-287
33. Jessup M, Brozena S. Guidelines for the Management of Heart Failure: Differences in Guideline Perspectives. *CardiolClin* 2007; 25: 497-506.
34. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Fukai D, Maeda Y, Ohnishi M, Mabuchi N, Kinoshita M. Digitalis increases brain natriuretic peptide in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1997;134:910-16
35. Reddy S, Benatar D, Gheorghide M. Update on digoxin and other oral positive inotropic agents for chronic heart failure. *CurrOpinCardiol* 1997;12:233-41
36. The Digitalis Investigation Group (DIG). The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997;336:525-33.
37. Humbert M., Sitbon O., Simonneau G. Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *NEJM*. 2004; 351: 1425-36.

38. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, Bristol MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003;289:871-78
39. Adams KF, Patterson JH, Gattis WA, O'Connor CM, Lee CR, Schwartz TA, Gheorghiade M. Relationship of serum digoxin concentration to mortality and morbidity in women in the Digitalis Investigation Group Trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:497-504
40. Gheorghiade M., Braunwald E. Reconsidering the role of Digoxin in the management of acute heart failure syndromes. *JAMA*. 2009;302(19):2146-2147
41. Cohen-Solal A, Logeart D, Huang B, Cai D, Nieminen MS, Mebazaa A. Lowered B-Type Natriuretic Peptide in Response to Levosimendan or Dobutamine Treatment Is Associated With Improved Survival in Patients With Severe Acutely Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2343-2348.
42. Hentschel T, Yin N, Riad A, Habbazettl H, Weimann J, Koster A, et al. Inhalation of the phosphodiesterase-3 inhibitor milrinone attenuates pulmonary hypertension in a rat model of congestive heart failure. *Anesthesiology*. 2007 Jan;106(1):124-31.
43. Tavares M., Rezlan E., Vostroknoutova I., Khouadja H., Mebazaa A. New pharmacologic therapies for acute heart failure. *Crit Care Med* 2008; 36: Suppl 112 – 120
44. Teerlink JR, Malik FI, Clarke CP, et al. The selective cardiac myosin activator, CK-1827452, increases left ventricular systolic function by increasing ejection time: Results of a first-in-human study of a unique and novel mechanism. *J Cardiac Fail* 2006; 12:763
45. Cleland JGF. The selective cardiac myosin activator CK1827452 increases systolic function in a concentration-dependent manner in patients with stable heart failure. Heart Failure Society of America 2008 Scientific Meeting; September 24, 2008; Toronto, ON. Late Breaking Clinical Trials II.



3. Conceptos básicos para el desarrollo de un estudio de farmacoeconomía

Autor: Bogantes-Hernández José Pablo, MD¹

Afiliación: Ninguna

Email: drpablobog@medicos.cr

Indiscutiblemente, vivimos en un mundo de grandes avances tecnológicos y científicos. Cada vez aparecen nuevos tratamientos, nuevos métodos diagnósticos y nuevas estrategias que pueden ayudar a mejorar los índices de salud de una población.

Pero, por otra parte, estas nuevas tecnologías también conllevan un aumento en el costo de las enfermedades y los gastos en salud, los cuales han ido sobrepasando los ingresos de muchos de los países en vías de desarrollo¹. Se ha ido generando un desequilibrio entre los gastos y la inflación. Por esta razón, ha surgido la necesidad de crear alguna herramienta que permita a los tomadores de decisiones tener una mejor información a la hora de buscar la forma óptima de distribuir los escasos recursos entre las posibles intervenciones que puedan existir. La farmacoeconomía es el arma que últimamente ha ido cobrando fuerza como un medio de obtener información para el logro de este fin.

Para poder introducir este tema, se deben mencionar los 4 principales tipos de estudios completos en farmacoeconomía². (Se habla de un estudio completo cuando se comparan dos o más alternativas y se analizan los efectos sobre los recursos y sobre la salud.)

1. *Estudios de costo-beneficio*: En este tipo de estudio, tanto el costo como el beneficio son expresados en unidades monetarias. Se considera que una medida es efectiva si el beneficio neto es superior a los costos netos. Se plantea el problema ético de asignar un valor monetario a un resultado de un tratamiento.

2. *Estudios de costo-efectividad*: Se comparan los costos monetarios de una intervención con sus resultados clínicos. Se expresa como la razón entre los costos y los beneficios; por ejemplo, costo en dólares por vida salvada o costo en dólares por disminución de 1 mm de Hg de presión diastólica. También es útil para comparar alternativas.

3. *Estudio de costo-utilidad*: Los costos son medidos en unidades monetarias, y los resultados, con medidas subjetivas que los pacientes hacen del efecto de la intervención. En este estudio se requiere de una medida de utilidad para medir los resultados ajustados a calidad. La más usada es la llamada QALY (Quality Adjusted Life Years) o, en español, AVAC (Años de Vida Ajustados por Calidad).

4. *Estudios de Identificación de costos*: Este es un tipo de estudio que a la larga ha ido cayendo en desuso. Simplemente compara dos opciones idénticas que tienen resultados equivalentes, por lo que enumera los costos ignorando los resultados. Posee una utilidad muy limitada.

Ahora que conocemos los tipos de estudios, vamos a analizar la presentación de un estudio de farmacoeconomía como tal.

Los pasos a desarrollar serán siempre los siguientes:

a. Definir el objetivo del estudio

Debe establecerse la hipótesis y la importancia que el estudio tendrá para el tomador de decisiones. Se deben analizar, no solo los resultados económicos, sino los resultados en términos de mejoras en salud, de suerte tal que los tomadores de decisión tengan mayor información para saber si la medida puede ser importante para implementarla, en comparación con lo que ya se tiene.

b. Establecer el punto de vista para el análisis

Es claro que el punto de vista desde el que se hace el análisis va a variar en cuanto a ahorro o gasto. Por ejemplo, un programa de alta temprana para pacientes institucionalizados por enfermedades mentales puede ser costo-ahorrador para el hospital, pero no así para la familia. Por eso se debe elegir muy bien desde cuál punto de vista o *perspectiva* se efectuará el estudio⁴. Lo más usual es emplear los puntos de vista de pagadores o aseguradores, proveedores de servicios, pacientes o de la sociedad.

c. Establecer las alternativas

Debe clarificarse la razón de la escogencia de las diversas alternativas o intervenciones utilizadas. Cada una de ellas se debe explicar con suficiente detalle para que el lector comprenda porqué puede ser una alternativa viable y por qué es considerada para el estudio. Además, debe definirse cuál es la medida que se utiliza como comparador y la razón por la cual se considera que las opciones que se plantean podrían resultar mejores que esta, desde el punto de vista de efectividad o desde el punto de vista de costos. También debe detallarse si la medida comparadora es “no intervenir”.

d. Establecer la forma de evaluación

Si es un estudio de costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio o identificación de costos.

e. Establecer los datos de efectividad

Se deberá mostrar claramente la fuente de la que se obtuvieron los datos de efectividad para el estudio. Lo ideal es que los datos provengan de estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego, idealmente del mismo país en donde se está efectuando el estudio en farmacoeconomía. Pueden tomarse datos de un solo estudio brindando los datos de este como datos poblacionales, intervalos de confianza, cohorte tratada, etc., o de varios estudios clínicos mostrando datos, como el método de

síntesis o metaanálisis, criterios de búsqueda, entre otros. Es importante que los estudios estén bien referenciados.

f. Establecer las medidas de beneficio

Se debe establecer cuáles serán las principales medidas de beneficio para el estudio planteado. Así, puede ser que el estudio brinde sus resultados en Años de Vida Ajustados a Calidad (AVAC) o años de vida ganados o por disposición a pagar o por beneficios en salud, etc. Pero es importante que se establezca la medida que se desea emplear, ya que a partir de esta se podrán juzgar los resultados obtenidos en el estudio. Es necesario mencionar que, aunque a veces la naturaleza misma del estudio dice el resultado que esperamos (por ejemplo, en un estudio farmacoeconómico completo de tipo costo-utilidad sabemos que los resultados serán dados en unidades monetarias/QALY), en estudios de costo-efectividad debe esclarecerse el resultado esperable.

g. Establecer la población y el horizonte temporal

Se debe definir la población en la que el estudio se centrará, ya que de ello dependerá en gran medida el impacto de las diferentes alternativas. Asimismo, hay que establecer el tiempo en el que se realizará el estudio, ya que la sobrevida, los recursos empleados y los efectos secundarios son diferentes si consideramos un horizonte de un año o de la vida del paciente. Aunque lo ideal sería usar como horizonte el tiempo total en que se pudiesen observar efectos, en la práctica se suele reducir, por falta de información en cuanto a los efectos a largo plazo de los tratamientos o por la dificultad de dar seguimiento a los pacientes.

h. Determinar los costos

Partiendo del punto de vista que se eligió para el estudio y tomando como base el horizonte temporal sobre el que se trabajará, se deben identificar los recursos más importantes de las opciones que se están valorando, dividiéndolos de acuerdo con dos factores, la dirección (directo o indirecto) o su ámbito

(punto de vista). Se considera que los costos directos están relacionados de forma directa con la intervención evaluada e incluyen costos de tratamientos, honorarios profesionales, pruebas de laboratorio, entre otros. Los costos indirectos tienen que ver con la morbilidad relacionada con la enfermedad⁵. También se incluyen como costos indirectos aquellos que no tienen relación directa con el consumo o producción de un bien o servicio pero impactan en su precio, como por ejemplo, el costo del transporte hacia el centro de salud. Es claro que los costos indirectos impactan en el costo total, pero son muy difíciles de cuantificar³. Es importante fijar los costos que se considerarán, así como sus fuentes. Como cambian de un país a otro, siempre deben ser locales para poder darle validez a los resultados. Además, siempre se debe mantener el punto de vista desde el cual se hace el estudio. En nuestro medio, en muchas ocasiones no existen bases de datos para los costos, por lo que debe recurrirse a diversas estrategias para poder establecerlos. Una de ellas es el llamado *microcosteo*, que consiste en crear una lista de diferentes ítems que deben sumarse con el fin de obtener una presunción del costo de determinado bien⁶.

i. Modelamiento económico

Los modelos matemáticos son utilizados en farmacoeconomía como una forma de sintetizar los datos de evidencias de estudios clínicos, observacionales, registros de salud, etc., de forma que se puedan ligar los datos con los resultados que tengan importancia para los tomadores de decisión. Es una forma de obtener información teórica y representarla en un plano abstracto y simplificado^{7,8}.

La idea del modelamiento es analizar el comportamiento de una intervención en un espacio de tiempo, en términos de costos y de efectos en salud. Las técnicas más utilizadas son el *árbol de decisión*, el *modelo de Markov*, la *simulación de eventos discretos (SED)* y las *simulaciones de Monte Carlo*.

Árbol de decisión

Es un método cuantitativo y sistemático de representar una situación clínica que reduce la incertidumbre en la toma de decisiones. Se muestran las diferentes alternativas junto con las probabilidades de ocurrencia de

estas y sus consecuencias. Facilitan comparar los resultados esperados. Se caracterizan por un conjunto de nodos y ramas. Cada rama representa una alternativa y, el nodo, el punto de origen de dicha alternativa. Se crean de izquierda a derecha, siguiendo la sucesión temporal de los hechos. Hay nodos de decisión (usualmente cuadrados) que representan diferentes opciones para decidir; probabilísticos (redondos) que representan opciones fuera del alcance de la persona que toma las decisiones; terminales (triángulos o rectángulos) que son nodos finales; y los conectores, que son líneas. Se debe además estimar la probabilidad de cada rama, ya sea por medio de sustento bibliográfico, por medio de un estudio realizado por el investigador, o bien, tomando como fuente la opinión de expertos.

En la figura 1 se observa un ejemplo simplificado de árbol de decisión. Es importante notar que el primer nodo es de decisión; denota que el médico tratante elige si utilizar el tratamiento 1 o el tratamiento 2. Los siguientes nodos son

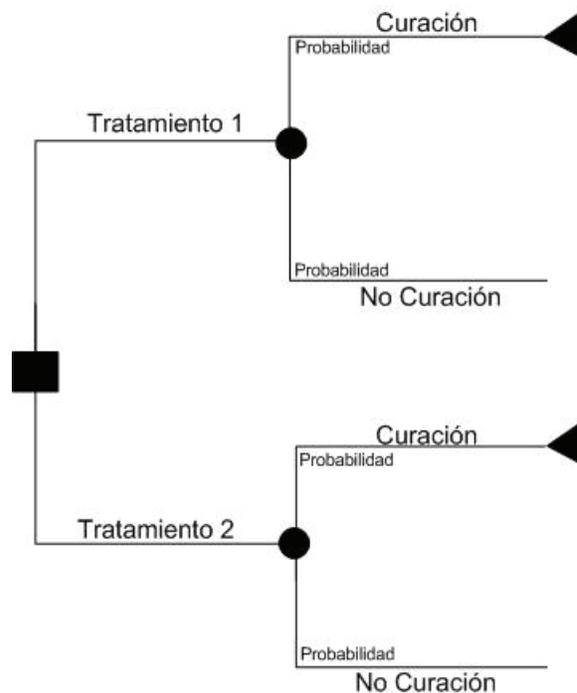


Figura 1. Árbol de decisión esquemático

probabilísticos, así que de acuerdo con las diversas probabilidades establecidas (nótese que no son iguales aunque no se diferencien en el gráfico), se distribuirá la cohorte de pacientes en algunos que tendrán curación, en cuyo caso se llegará a un nodo terminal y otros que no la tendrán, en cuyo caso el árbol se continuará (no en el ejemplo).

El árbol de decisión tiene como desventajas que solo puede comparar alternativas con resultados mutuamente excluyentes y que no considera de forma explícita el factor tiempo. Además, no puede ser usado para enfermedades complejas.

Modelo de Markov

El modelo de Markov parte de que el paciente se encuentra en una serie finita de estados de salud (*estados de Markov*), que deben incluir todos los estados posibles; además, deben ser mutuamente excluyentes, es decir, un paciente no debe estar en dos estados al mismo tiempo². Existen dos tipos de estados: los absorbentes, de los cuales el individuo ya no puede salir, tal como la muerte, y los no absorbentes, que permiten que el individuo salga de él. El individuo tendrá una probabilidad de transición de un estado a otro, excepto en los estados absorbentes en períodos de tiempo dados, denominados ciclos de Markov.

Los modelos de Markov se pueden representar gráficamente por medio de árboles de decisiones o por medio de un esquema de transición o un diagrama de influencias. Nótese en la figura 2 que un individuo sano puede morir, pasar al estado enfermo o seguir estando sano; igualmente, un individuo enfermo puede seguir enfermo, morir o pasar a estar sano; no obstante, un individuo muerto solo puede permanecer muerto; por convención, siempre se coloca la flecha de permanencia en los estados absorbentes.

Los modelos de Markov suelen utilizarse para enfermedades con complicaciones o acontecimientos repetitivos, irreversibles o de larga duración. Las limitaciones del modelo

son: (i) Solo se permiten unas determinadas transiciones entre estados que deben establecerse previamente. (ii) La duración de los ciclos debe establecerse con antelación y ser constante. (iii) Cada paciente solo puede hacer una transición por ciclo.

Otro gran inconveniente es que el modelo solo considera el estado actual y no los estados pasados, por lo que se dice que no tiene memoria.

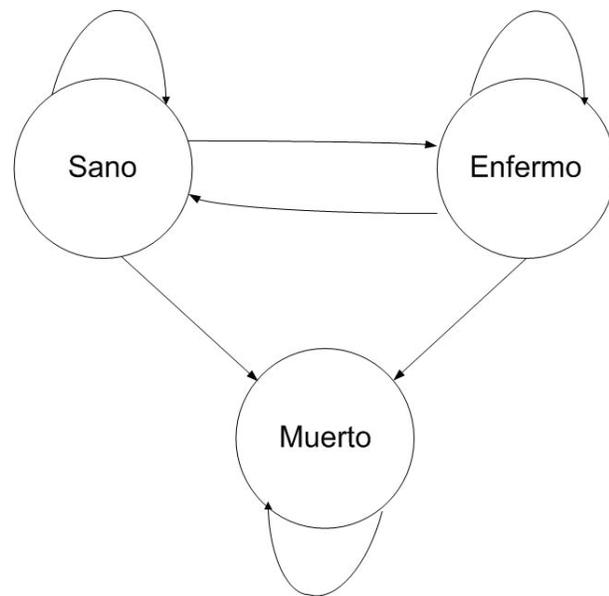


Figura 2. Diagrama de Influencias

Simulación de eventos discretos (SED)

Se usan para modelar procesos cuyo estado va cambiando con el tiempo de forma discreta, por lo que permite estudiar mejor el curso de una enfermedad durante el período del modelado, en términos del impacto que diferentes eventos pudiesen tener, tanto en los pacientes como en los diferentes componentes del sistema. El uso de la simulación de eventos permite resolver el problema de intentar crear un modelo matemático de un evento real, al tratar de repetir y simular un número suficiente de veces un evento, con el fin de crear un registro artificial del mismo para simular la

realidad a partir de él.

El diseño, el desarrollo y el análisis de resultados de una simulación es un proceso sofisticado, que requiere del analista unos mínimos conocimientos sobre programación, matemáticas, estadística, gestión de proyectos y también sobre el propio sistema estudiado. La principal característica de un sistema de eventos discretos es que está determinado por una secuencia de eventos que ocurren en momentos aleatorios de tiempo t_1 , t_2 ... y el cambio de estado del sistema tiene lugar en esos instantes. Los pacientes son las entidades del sistema y los diferentes eventos serán las visitas y cambios de estado de salud (respuesta) desde un nivel basal al final, tras la toma de un tratamiento farmacológico que modificará la fisiología del paciente o la aplicación de una tecnología sanitaria¹⁰.

Dicho de otra forma, lo que se intenta es alimentar un modelo matemático y estadístico con suficientes datos de eventos que se suceden a lo largo del tiempo, en relación con un determinado sistema para que el programa pueda crear una especie de realidad virtual, a fin de estudiar la evolución de dicha enfermedad.

Tienen muchas ventajas, como el hecho de facilitar el diseño de la población, una mayor flexibilidad en cuanto al manejo de los eventos y del factor tiempo; además, ofrecen una evaluación más realista y es más transparente. Pero necesita de muchos datos para ser puesto en marcha y es más costoso y difícil de implementar.

Simulaciones de Monte Carlo

Realmente, más que un método de modelamiento son simulaciones que se utilizan en situaciones con alto grado de incertidumbre. Brindan análisis de sensibilidad en los que todos los parámetros del modelo son variados, mediante un rango previamente establecido y con esto se realiza un análisis de la variabilidad de los resultados. Son de utilidad para explorar las implicaciones de la incertidumbre. Se seleccionan valores al azar dentro del rango

establecido y se registra el resultado para un gran número de pacientes hipotéticos¹¹. El resultado reflejaría la proporción de pacientes para los cuales una opción es preferida con respecto al comparador.

j. Descuentos

El descuento es una técnica que analiza los costos en función del tiempo³. Esto quiere decir que el costo de un paciente encamado se irá incrementando paulatinamente hasta que se resuelva su problema de fondo. Se deberá explicar y justificar la tasa de descuento en el futuro empleada en el estudio. Normalmente se utiliza una tasa de 3 a 5%. Debe sustentarse, de acuerdo con la bibliografía, el porqué de la tasa empleada. Si no se empleó descuento en el estudio, debe esclarecerse la razón.

k. Análisis de sensibilidad

En farmacoeconomía, los análisis de sensibilidad son diferentes a los usualmente hechos en estudios clínicos. Lo que se hace es modificar algunas variables o cambiar los escenarios a otros distintos a los que primero se analizaron para calcular los nuevos costos. Siempre se deben especificar las variables que se modificaron y realizar el análisis de los nuevos resultados.

l. Presentación de resultados

Al final deben presentarse los resultados por medio de un análisis incremental, por ejemplo de costos o de costos por QALY, donde se muestren todas las opciones a comparar. Deben mostrarse todos los principales resultados, tales como QALY, años de vida ganados, costos, costos incrementales, etc. Es importante que no solo se muestren los resultados de razones o costos incrementales, ya que los lectores deben tener la oportunidad de efectuar sus propios cálculos en pro de la transparencia.

Por medio de este artículo hemos intentado brindar la base de la forma de presentar un estudio de economía de la salud. No se pretende que la revisión sea exhaustiva, sino que la idea es crear interés en los investigadores, en desarrollar una rama de la investigación que poco a poco irá tomando más importancia, debido a que cada vez más será mayor la limitación a la que los tomadores de decisión se verán enfrentados y ellos, a su vez, nos exigirán a nosotros, como sector salud, que les brindemos más y mejor información para llevar a cabo su labor de la forma más equitativa.

Para más información sobre este tema, se recomienda la lectura de Drummond MF, Jefferson TO. Guidelines for authors and peer reviewers of economic submissions to the BMJ. *BMJ* 1996;313:275.

Referencias

1. Meltzer M. Introduction to health economics for physicians. *The Lancet* 2001;358 (9286):993-998.
2. Heilbron E. Principios básicos de farmacoeconomía. *Revista Perspectivas en Investigación*. 2011; 2:8-11
3. Rodríguez MA, Vidal C. Conceptos básicos de economía de la salud para el médico general. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 2007;45(5):523-532
4. Dennis R, Pinto R. Farmacoeconomía. *Acta Médica Colombiana* 2006;31(2):53-55
5. Prieto L, Sacristán JA, Pinto J et al. Análisis de costes y resultados en la evaluación económica de las intervenciones sanitarias. *MedClin (Barc)* 2004;122(11):423-9
6. Lenz R. Análisis de costos en evaluaciones económicas en salud: Aspectos introductorios. *RevMed Chile* 2010; 138 (Supl 2): 88-92
7. Weinstein M, O'Brien B, Hornberger J et al. Principles on good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value in Health* 2003;6(1):9-17
8. Rodríguez JM. Papel de los modelos en las evaluaciones económicas en el campo sanitario. *FarmHosp* 2004;28(4):231-242
9. Rubio C, Echeverría A. . Introducción a los modelos de utilización de los modelos de Markov en el análisis farmacoeconómico. *FarmHosp* 2000;24:241-7
10. Rodríguez JM, Serrano D, Monleón T et al. Los modelos de simulación de eventos discretos en la evaluación económica de tecnologías y productos sanitarios. *GacSanit*. 2008;22(2):151-61
11. Simulación Montecarlo. 2012, citado el 14 de noviembre de 2012. Disponible en <http://www.economia48.com/spa/d/simulacion-montecarlo/simulacion-montecarlo.htm>



4. Primer Consenso Multidisciplinario Centroamericano de Enfermedad de Alzheimer y demencias asociadas, COMCAEDA

Autores: Román-Garita Norbel, MD^{1,3,14}; Alpízar-Quesada Carlos, MD¹; Jiménez-Campos Xinia, MD²; Chinchilla-Weinstok Dennis, MD^{1,3}; Garro-López Jorge, MD⁴; Avendaño-Hernández Josué, MD⁴; Palencia-Pineda Mainor, MD¹³; Dubón-Estrada Erick, MD¹³; Hesse-Joya Heike, MD⁵; Napky-Osorio Claudia, MD⁶; Paiz-Seller María Esther, MD⁷; Zepeda-Cruz Eddy, MD⁸; Aguilar-Chiu Aquiles, MD⁹; Triana-Bernal Ernesto, MD²; Ruiz-Martínez Lexma, MD⁹; Acosta Daisy, MD¹⁰; Arias-Sifontes William, MD¹¹; López-Contreras Ricardo, MD¹².

1. Hospital CIMA San José, Costa Rica. 2. Clínica Particular. 3. Hospital México, Caja Costarricense de Seguro Social. 4. Asociación Costarricense de Alzheimer. 5. Hospital Honduras Medical Center, Tegucigalpa, Honduras. 6. Hospital del Valle, San Pedro Sula, Honduras. Honduras. 7. Hospital de Atención Psicosocial "José Dolores Fletes", Managua, Nicaragua. 8. Clínica Salazar, Managua Nicaragua. 9. Caja de Seguro Social, Panamá. 10. Clínica Abreu, Santo Domingo, República Dominicana. 11. Hospital Nacional Zacamil Dr. Juan José Fernández, San Salvador, El Salvador. 12. Instituto Salvadoreño de Seguridad Social, San Salvador, El Salvador. 13. Hospital San Juan de Dios, Caja Costarricense de Seguro Social, Costa Rica. 14. Presidente, COMCAEDA.

Impulsando una Alianza Estratégica Regional y Multidisciplinaria, para la homologación del abordaje diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer y Demencias Asociadas. Granada, Nicaragua, febrero 2013

MARCO CONCEPTUAL

Es una realidad que la enfermedad de Alzheimer, o bien, otras demencias, son condiciones desgastantes tanto para quien la padece como para sus familiares. Esto es reconocido por la Asociación de Alzheimer Internacional.

Las proyecciones son muy claras; se estima para 2009 la presencia en 36 millones de enfermos, con una posibilidad de que la cifra se duplique cada 20 años. Se espera una cantidad de 115 millones de personas enfermas en 2050.

Se debe también considerar que, detrás de cada enfermo, existe un cuidador y su familia, que sufren y convalecen la patología. Esto la coloca como una enfermedad de todos, por lo tanto, como una enfermedad de nuestra sociedad.

Pero un dato que debe ocupar a los centroamericanos, es que el aumento se proyecta en países con el perfil de envejecimiento de nuestra región.

Se presume además que, en regiones como la nuestra, un 90% de los casos no se diagnostican

Email: drnorbelroman@racs.co.cr

en forma temprana y, por tanto, el abordaje terapéutico es tardío.

Por estas razones básicas, las asociaciones internacionales interesadas en el tema, promueven la importancia de establecer estrategias de diagnóstico temprano, la capacitación a evaluadores y, por supuesto, la integración de los diferentes actores en los sistemas de salud.

ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIONES

De acuerdo con el Reporte Mundial de Alzheimer, publicado por ADI (2010), a nivel mundial, el costo económico de la demencia se ha estimado en 604 mil millones dólares. Los costos totales anuales por persona con demencia han sido calculados en 1.521 dólares en un país de bajos ingresos, aumentando a 4.588 dólares en los países de ingreso medio, y a 17.964 dólares en los países de ingresos altos.

Los costos indirectos relacionados con la carga de morbilidad que representa para el cuidador (ansiedad, depresión, hipertensión arterial, ausentismo laboral, pérdida de ingresos económicos, etc.) significan un costo adicional impredecible.

Si bien solo el 38% de las personas con demencia viven en países de ingresos altos, el 72% de los costos se derivan de estas regiones. El cuidado informal (familiar) es el más importante en países de escasos recursos, donde hay pocos servicios de salud formal o de atención social disponibles. El cuidado informal representa el 56% de los costos en países de bajos ingresos, el 42% en países de ingresos medios, y solo el 31% en los de alto ingreso.

El apoyo y la orientación a los cuidadores deriva en un nivel de atención sustentable para los gobiernos y permitiría manejar mejores presupuestos dirigidos a brindar tratamientos farmacológicos a la gran mayoría de los enfermos con enfermedad de Alzheimer.

De los 36 millones de personas en el mundo con demencia, se calcula que 28 millones aún no han recibido un diagnóstico y, por lo tanto, no tienen acceso a tratamiento, información y cuidados.

El impacto de un diagnóstico de demencia depende en gran medida de cómo se hace y se aborda.

Estos datos y lineamientos que propone la ADI (Alzheimer's Disease International), son un llamado a la acción por parte, no solo de los gobiernos, sino también de los profesionales de la salud, que a diario enfrentan la necesidad de sus pacientes, de un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno. Colateralmente, a la imperativa necesidad de brindar orientación y guía a los familiares de cada paciente, que se convierten en los cuidadores informales, requerimos, no solo definir planes de acción regionales, sino también, conjuntar esfuerzos y plantear una estrategia regional, que dé como resultado un esquema de diagnóstico e intervención, lo más temprano posible.

Capacitar y educar a la comunidad médica de atención primaria es una tarea fundamental de especialistas, y una labor que no debe postergarse.

EVIDENCIAS

La evidencia sugiere que, cuando las personas con demencia y sus familias están bien preparadas y apoyadas, los sentimientos iniciales de shock, ira y pena son balanceados por una sensación de tranquilidad y empoderamiento.

El diagnóstico temprano permite a las personas con demencia planificar el futuro mientras que ellos todavía tienen la capacidad de tomar decisiones importantes. Además, ellos y sus familias pueden recibir información, asesoramiento, apoyo y tratamiento oportunos. Solo mediante la recepción de un diagnóstico pueden tener acceso a las drogas disponibles y a terapias no farmacológicas que pueden aumentar su conocimiento y mejorar su calidad de vida.

Podemos mejorar las posibilidades de un diagnóstico de diversas maneras:

- a) Con programas de educación médica continua en la atención primaria.
- b) Introduciendo una herramienta de diagnóstico accesible.
- c) Creando servicios de atención de demencia (por ejemplo, las clínicas de memoria).
- d) Fomentando la interacción efectiva entre los diferentes componentes del sistema de salud.

Las primeras intervenciones terapéuticas pueden ser eficaces en la mejora de la función cognitiva, conductual y funcional, y retrasar la institucionalización, además de mejorar el estado de ánimo y la sobrecarga del cuidador. Algunas de estas intervenciones pueden ser más eficaces, si se inician temprano en el curso de la enfermedad.

La evidencia disponible señala que los gobiernos deben invertir ahora para ahorrar en el futuro. Los modelos económicos indican que los costos asociados con un diagnóstico temprano de la demencia, son más que compensados por los ahorros en costos de los medicamentos y en las intervenciones para los cuidadores. Estos beneficios incluyen la institucionalización retrasada y el mejoramiento de la calidad de vida de las personas con demencia y sus cuidadores.

La enfermedad de Alzheimer es una condición altamente prevalente en nuestra región, cuyo crecimiento exponencial reta la capacidad de respuesta de los servicios de atención primaria.

Actualmente en Centroamérica contamos con médicos líderes y expertos, que han estado brindando apoyo a las iniciativas de educación y de soporte; también existen asociaciones activas de cuidadores y familiares de pacientes.

Aunque se cuenta con centros de atención de tercer nivel, y con servicios especializados dentro de los sistemas de salud de algunas instituciones públicas y privadas, no hay aún un plan de acción regional consistente y sostenible, acorde con nuestra realidad y nuestras necesidades.

CONSIDERACIONES

Las asociaciones de cuidadores y familiares de pacientes con enfermedad de Alzheimer y el grupo de médicos expertos especialistas participantes tienen una historia de alto compromiso con promover la educación médica continua, que desemboca en diagnóstico e intervención temprana.

Como equipo multidisciplinario, somos responsables de velar por la salud y el cuidado óptimo de los pacientes con enfermedad de Alzheimer, de sus cuidadores y familias. Estamos convencidos de que el diagnóstico clínico temprano es, por ahora, la principal herramienta para generar una temprana intervención farmacológica y no farmacológica, que coadyuva a mejorar la calidad de vida de los pacientes, de sus familias y cuidadores.

Conscientes de nuestro rol y compromiso, nos hemos reunido en Granada, Nicaragua, para pronunciarnos de manera consensuada sobre el impacto de la enfermedad de Alzheimer en Centroamérica, y formular las siguientes recomendaciones:

RECOMENDACIONES

- **Diagnóstico temprano:**
 - o Existen diversos instrumentos de tamizaje conocidos en nuestro medio, algunos de los cuales requieren modificaciones y validación regional para su uso más adecuado. Entre estos se encuentran:
- Mini Mental State Examination y Test de MoCA:
- Las recomendaciones fueron:
 - o Modificarlos y estandarizarlos, de acuerdo con nuestra cultura y características regionales.

o Realizar un trabajo, en conjunto con otras organizaciones afines y centros de investigación de nuestra región, para iniciar este proceso.

• **Mini COG:**

Consideramos que este instrumento tiene características para su uso razonable, y recomendamos iniciar la medición de los resultados.

Estudios de diagnóstico adicionales:

- Los estudios complementarios de gabinete e imágenes son recomendados como herramientas de diagnóstico diferencial, de acuerdo con las guías generales.
- En cuanto a imágenes y el uso de biomarcadores, se considera su indicación de acuerdo con criterios clínicos y con su disponibilidad.

• **TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO:**

Recomendamos, por su demostrado beneficio, los siguientes:

- Dieta adecuada.
- Ejercicio físico.
- Estimulación cognitiva.
- Adecuada socialización.
- Disminución de barreras arquitectónicas.
- Estimulación multisensorial.
- Capacitación a la familia y cuidadores.
- Creación de grupos de autoayuda.
- Prevención y atención del síndrome de desgaste del cuidador.

• **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO:**

Deberá iniciarse, según los diferentes estados y evolución de la enfermedad:

• **Trastorno Cognitivo**

Inhibidores de la acetilcolinesterasa, siempre como terapia de primera línea.

Antagonistas de receptores NMDA como tratamiento coadyuvante en fases de moderada a severa.

• **Trastornos Psicoafectivos y Conductuales**

Fármacos de acuerdo con los diferentes síntomas psicoconductuales y guías establecidas.

• **Trastornos Funcionales**

Su tratamiento dependerá del estadio de la enfermedad y de la discapacidad funcional individual.

• **ROL DE LAS ASOCIACIONES:**

Son las entidades con mayor participación para facilitar apoyo emocional y afectivo al cuidador y a la familia de los pacientes con demencia. Se definieron 5 roles principales:

- Formar grupos de apoyo: Fomentar el autocuidado para garantizar bienestar de ellos y del paciente.
- Brindar servicio al cuidador: El cuidador requiere ayuda telefónica o digital para atender su angustia y su falta de conocimiento.
- Capacitar: Organizar charlas educativas para sensibilizar y conocer nuevas estrategias de cuidado. Buscar alianzas con diferentes grupos de profesionales y disciplinas interesadas. Impartir charlas a entidades de gobierno, municipalidades y otros grupos sociales relevantes.
- Divulgar: Hablar en forma simple, honesta y sencilla, y apelar a todos los medios de comunicación disponibles para mostrar el impacto que está teniendo la enfermedad en la sociedad.
- Lograr apoyo económico: Conseguir donaciones a través de organizaciones públicas y privadas, apelando a la RSE (responsabilidad social empresarial), para que destinen parte de sus presupuestos a la ayuda de estos grupos.

• **COMPROMISOS:**

- Fortalecer las asociaciones de Centroamérica, mediante el intercambio de información y capacitación. Aprovechar canales digitales como *blogs* y correos.
- Adaptar campañas y materiales en los diferentes países para aumentar el alcance.
- Solicitar a AIB (Alzheimer Iberoamérica) que acepte a COMCAEDA (Consenso Multidisciplinario Centroamericano de Enfermedad de Alzheimer y Demencias Asociadas) como una confederación centroamericana, luego de su constitución legal.
- Nos comprometemos a lograr que aquellos países que carezcan de asociaciones de apoyo para pacientes y familiares con enfermedad de Alzheimer, la conformen y a fortalecer a las ya existentes.

Referencias:

1. M.S. Albert , S.T. DeKosky, D. Dickson, B. Dubois, H.H. Feldman, N.C. Fox et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*- (2011) 1–10.
2. R.A. Sperling, P.S.Aisen, L.A.Beckett, D.A.Bennett, S.Craft, A.M.Fagan et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia*- (2011) 1–13.
3. G.M. McKhann, D.S.Knopman, H.Chertkow, B.T.Hyman, C.R.Jack,C.H.Kawas et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's & Dementia* - (2011) 1–7
4. K Palmer , M Musicco and C. Caltagirone. Are Guidelines Needed for the Diagnosis and Management of Incipient Alzheimer's Disease andMild Cognitive Impairment? *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2012. Article ID 417615.
5. G.M. McKhann, D.S.Knpman, H.Chertkow, B.T.Hyman, C.R.Jack, C.H.Kawas et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging- Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011) 263–269.
6. M.S. Albert, S.T.DeKosky, D.Dickson, B.Dubois, H.H.Feldman, N.C.Fox et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011) 270–279.
7. R.A. Sperling, P.S Aisen, L.A.Beckett, D.A.Bennett, S.Craft, A.M.Fagan et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011) 280–292.
8. C.R. Jack Jr., M.S Albert, D.S. Knopman, G.M McKhann, R.A.Sperling, M.C.Carrillo et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7 (2011) 257–262
9. D.A. Wolk, A.E.Budson . Memory Systems. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010;16 (4)
10. C.B. Cordell ,S.Borson, M.Boustani, J.Chodosh, D.Reuben, J.Vergheze et al. Alzheimer's Association recommendations for operationalizing the detection of cognitive impairment during the Medicare Annual Wellness Visit in a primary care setting. *Alzheimer's & Dementia*- (2013) 1–10
11. C.Valls-Pedret, J.L Molinuevo, L.Rami. Diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer: fase prodrómica y preclínica. *Rev Neurol* 2010; 51 (8): 471-480
12. James E. Galvin and Carl H. Sadowsky. Practical Guidelines for the Recognition and Diagnosis of Dementia. *J Am Board Fam Med* 2012;25: 367–382.
13. Carl H. Sadowsky and James E.Galvin. Guidelines for the Management of Cognitive and Behavioral Problems in Dementia . *J Am Board Fam Med* 2012; 25:350 –366.
14. Nina E. Shepardson, Ganesh M.Shankar and Dennis.J.Selkoe . Cholesterol Level and Statin Use in Alzheimer Disease II. Review of Human Trials and Recommendations. *Arch Neurol*. 2011;68 (11):1385-1392
15. Oscar L. Lopez , Eric McDade, Mario Riverol and James T. Becker. Evolution of the diagnostic criteria for degenerative and cognitive disorders. *Curr Opin Neurol*. 2011 December ; 24(6): 532–541.
16. H.H. Feldman, C.Jacova, A.Robillard, A.Garcia, T.Chow, M.Borrie et al. Diagnosis and treatment of dementia. *CMAJ* 2008;178(7):825-36
17. C. Patterson, J.W Feightner, A.Garcia,R.Hsiung,C.Macknight and A.D.Sadovnick. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ* 2008;178(5):548-56
18. N. Herrmann and S.Gauthier. Diagnosis and treatment of dementia: Management of severe Alzheimer disease. *CMAJ* 2008;179(12):1279-87
19. D.BHogan, P.Bailey,S.Black,A.Carswell,H.Chertkow,B.Clarke et al. Diagnosis and treatment of dementia: 4. Approach to management of mild to moderate dementia. *CMAJ* 2008;179 (8):787-93



5. Enfermedad de Gaucher: nuevas opciones de tratamiento

Autor: Salazar Ana Marcela, MD I,II

Afiliación: 1. Pfizer América Central y Caribe.
2. Programa de Formación en
Medicina Farmacéutica, Universidad
Latina de Costa Rica

Email: anamarcela.salazar@pfizer.com

Clasificación de la enfermedad de Gaucher

Existen 3 tipos de EG: el tipo I No neuropático, el tipo II Neuropático agudo y el Tipo III Neuropático subagudo^{1,4,5}.

Introducción

La enfermedad de Gaucher (EG) es un desorden genético por defecto en la actividad de la enzima glucocerebrosidasa; tiene signos y síntomas variables. Existen más de 40 enfermedades de almacenamiento lisosomal, siendo la EG la más común de estas. En Estados Unidos, se reporta una incidencia de 1:40000 a 1:60000¹.

Es una enfermedad autosómica recesiva. Para que esta se manifieste, tienen que estar presentes en el genoma del individuo dos copias del gen responsable de la aparición de ese rasgo o desorden. Debe heredarse un cromosoma con el gen portador de esa característica, tanto de la madre como del padre, y dar como resultado un genotipo con dos copias del gen responsable de la aparición del rasgo. Se denomina herencia autosómica porque el gen se encuentra en un cromosoma autosómico: un cromosoma no sexual. Debido al hecho de que se necesitan dos copias de un gen para expresar la característica, muchas personas pueden ser portadores de una enfermedad⁷.

Resulta por una enzima lisosomal defectiva o deficiente que normalmente rompe un glicolípido en componentes más pequeños, que posteriormente se reciclan dentro de la célula. En la célula sana, la glucocerebrosidasa hidroliza el glucocerebrósido en glucosa y ceramida. Cuando es deficiente, el glucocerebrósido se acumula en varios tejidos, principalmente en los lisosomas de los macrófagos.

El Tipo I representa el 95% de casos de EG; puede presentarse en la infancia o en la adultez, con una progresión lenta o rápida; puede ser asintomática o severa. Las manifestaciones clínicas por lo general se presentan en la primera o segunda década de vida. Su incidencia es de 1:20.000-1: 200.000. Es más prevalente (1:1000) en judíos ashkenazi (de Europa del Este). Las manifestaciones típicas son: hepatomegalia, esplenomegalia, anemia y trombocitopenia. Tienen una expectativa de vida entre 8 y 9 años menor que la población en general^{4,5}.

El Tipo II, también conocido como el tipo infantil, se presenta en menos de 1:100.000. Por lo general, afecta infantes de 4 o 5 meses de edad. Se caracteriza por un curso rápido degenerativo que compromete cerebro, bazo, hígado y pulmones. Estos pacientes mueren por lo general a los 2 años de vida por una falla pulmonar. Sus principales manifestaciones son: estrabismo, trismo facial, trastornos de la deglución y oculomotores, falla para progresar, entre otras^{4,5}.

El Tipo III por lo general se presenta en la infancia; su incidencia es menor a 1:100.000; es más común en suecos (1:50.000); tienen una supervivencia hasta la segunda o tercera década. Se caracteriza por una parálisis supranuclear horizontal. Se subclasifica así: 3A: afecta hígado y bazo de manera leve o moderada y progresa lentamente al deterioro neurológico; 3B: presenta una afectación visceral agresiva y 3C: se da una afectación visceral leve, con calcificaciones progresivas y fatales de las válvulas cardíacas izquierdas⁴.

Manifestaciones

Los diferentes tipos de EG pueden presentar entre sus manifestaciones hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, anemia, dolor óseo crónico, osteopenia, osteoporosis, necrosis avascular, fracturas patológicas, fatiga, debilidad, la deformidad de Erlenmeyer que se manifiesta cuando el fémur distal adopta una forma ensanchada en vez de la redondeada normal, por una remodelación ósea con aspecto inusual, como respuesta a la

Diagnóstico

Es necesario realizar una historia clínica y un examen físico completo; asimismo, exámenes de laboratorio, como hemograma, pruebas de función hepática y renal. Al realizar biopsias se pueden observar las células de Gaucher, que son grandes, de 20-100µm de diámetro, con apariencia de papel arrugado. Estas células se acumulan en hígado, bazo y médula ósea⁴. (Figura 1)

ÓRGANO	MANIFESTACIÓN
Pulmones	Enfermedad intersticial, hipertensión pulmonar, consolidación alveolar
Tracto gastrointestinal	Diarrea, alteraciones nutricionales Pigmentación café en cara y piernas
Piel	
Hígado	Alteración transaminasas, bilirrubina, enfermedad hepática crónica, cirrosis, hipertensión portal
Corazón	Calcificación AA. cardíacas, cambios en la contractilidad
Riñón	Proteinuria con o sin insuficiencia renal

Tabla 1. Otras manifestaciones presentes en los pacientes con enfermedad de Gaucher⁵

presencia de células de Gaucher en la médula ósea. En la tabla 1 se observan otras manifestaciones⁵.

Los tipos II y III presentan manifestaciones neurológicas como estridor, estrabismo convergente, dificultades para tragar, retraso en el desarrollo neuropsicomotor, crisis convulsivas, ataxia, demencia⁵.

Algunos estudios epidemiológicos sugieren un riesgo elevado para ciertas malignidades como: mieloma múltiple, carcinoma hepatocelular, linfoma No-Hodgkin, melanoma maligno y cáncer de páncreas⁵.

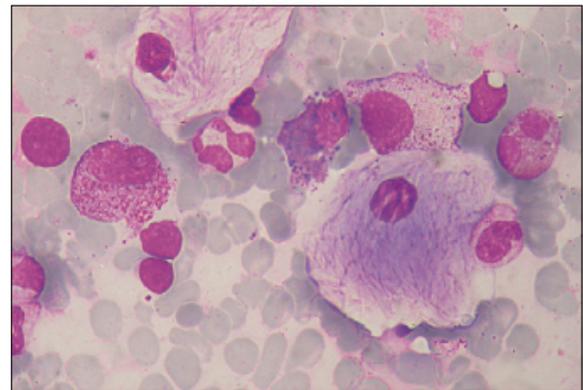


Figura 1. Célula de Gaucher

La confirmación de la actividad enzimática es el método más eficiente y confiable para el diagnóstico de la enfermedad; es un ensayo fluorométrico que utiliza el sustrato 4-metilumbelliferil-beta-D glucopiranosidasa. En los individuos afectados, la actividad de la enzima glucosilceramida en los leucocitos en sangre periférica es de 0%-15% de la actividad normal⁴.

Análisis molecular del gen ácido beta glucosidasa en el cromosoma 1. Se han descrito más de 300 mutaciones. La N370S es la más frecuente en el tipo I y descarta el compromiso neurológico; la L444p se presenta en el tipo III.

Entre el diagnóstico diferencial se encuentran otras enfermedades como Niemann-Pick, esquistosomiasis, leishmaniasis visceral, leucemias, anemias hemolíticas, linfomas y osteomielitis.

Tratamiento

En el mercado, actualmente se encuentran varias opciones de tratamiento, como se observa en la Figura 2.

Tratamiento de Reemplazo Enzimático (TRE)

En 1991 surgió el primer tratamiento: CEREDASE, de la casa farmacéutica Genzyme. Era glucocerebrosidasa aislada de placentas humanas. Uno de sus principales inconvenientes fue que, para tratar un paciente durante 1 año, se requerían 20.000 placentas; contenía albúmina y un bajo nivel de impurezas de proteínas, lo que aumentaba el riesgo de contaminación por agentes infecciosos⁵.

CEREZYME (también de Genzyme), salió al mercado en 1994, producido por tecnología recombinante de ADN con cultivo celular del ovario del hamster chino; creada al combinar 2 o más secuencias genéticas que normalmente no ocurren en la naturaleza, este material genético se introduce a organismos vivos donde aumenta la producción de la proteína⁵.

No cruza la barrera hematoencefálica, por lo que no tiene efectos en los síntomas neurológicos o su progresión en los tipos II y III. Puede ser utilizada en el tipo III con afectación visceral severa.

Actualmente no hay un consenso en cuanto a la dosis más efectiva⁵.

Sus principales reacciones adversas son: malestar general, prurito, edema, disnea, tos, náuseas, vómito, dolor abdominal y fatiga. Hasta un 15% de los pacientes han desarrollado anticuerpos IgG durante el primer año de tratamiento, y tienen un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad⁴.

Por lo general, se utiliza una dosis de 30U/kg cada 2 semanas en infusión por 1-2 horas en los pacientes de bajo riesgo y 60 U/kg en los de alto riesgo. En la tabla 2, se observan los parámetros de alto y bajo riesgo para niños y adolescentes menores de 18 años, y en la tabla 3 los correspondientes a adultos¹.

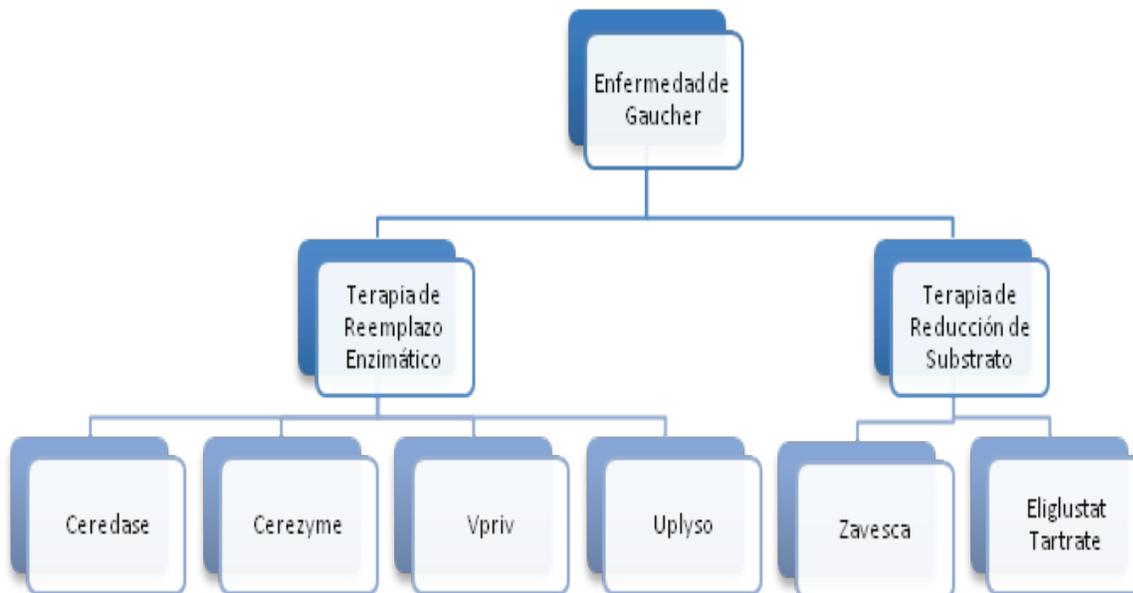


Figura 2. Opciones de tratamiento para la enfermedad de Gaucher

Parámetros de riesgo alto y bajo en niños y adolescentes (18 años)		
	Alto riesgo (Por lo menos 1 criterio)	Bajo riesgo (Debe cumplir todos los criterios)
Dosis inicial	60 IU/kg cada 2 semanas	30 IU/ kg cada 2 semanas
Criterios	Hb ≤ 2g/dl menor al límite normal para la edad y sexo	Hb máximo 2 g/dl inferior al valor normal para el sexo y edad
	Plaquetas ≤ 60.000 /mm ³ o sangrado anormal documentado	Plaquetas > 60.000/mm ³ por lo menos en tres mediciones
	Retraso en el crecimiento	Enfermedad ósea limitada a osteopenia e infiltración de la médula ósea
	Enfermedad ósea activa	
	Alteraciones en la función hepática Volumen hepático > 2.5 veces del normal	Volumen hepático 2,5 veces lo normal
	Volumen esplénico > 15 veces del valor normal	Volumen esplénico 15 veces del valor normal
	Alteraciones pulmonares	Función pulmonar, cardíaca, renal y hepática normal
	Enfermedad renal	

Tabla 2. Parámetros de alto y bajo riesgo en niños y adolescentes menores de 18 años¹.

Parámetros de riesgo alto y bajo en adultos (≥ 18 años)		
	Alto riesgo (Por lo menos 1 criterio)	Bajo riesgo (Debe cumplir todos los criterios)
Dosis inicial	60 IU/kg cada 2 semanas	30 IU/ kg cada 2 semanas
Criterios	Anemia Sintomática o Hb ≤ 8g/dl	Hb máximo 2 g/dl inferior al valor normal para el sexo y edad
	Plaquetas ≤ 60.000 /mm ³ o sangrado anormal documentado	Plaquetas > 60.000/mm ³ por lo menos en tres mediciones
	Enfermedad ósea activa	Enfermedad ósea limitada a osteopenia e infiltración de la médula ósea
	Alteraciones en la función hepática Volumen hepático > 2.5 veces del normal	Volumen hepático < 2,5 veces lo normal
	Volumen esplénico > 15 veces del valor normal	Volumen esplénico < 15 veces del valor normal
	Alteraciones pulmonares	Función pulmonar, cardíaca, renal y hepática normal
	Enfermedad renal	

Tabla 3. Parámetros de alto y bajo riesgo en adultos¹.

Metas terapéuticas con TRE				
Previo tratamiento	al	1 año	2 años	Después de 5 años
Concentración de HB		Alcanzar niveles normales		Mantener niveles normales
Pacientes no esplectomizados con trombocitopenia				
> 60.000/mm ³		Aumento 1.5-2 veces	Aumento debe ser mantenido	
< 60.000/mm ³		Aumento 1.5 veces	Aumentos progresivos y constantes	
Pacientes esplectomizados con trombocitopenia				
< 120.000/mm ³		Deben aumentar a los 6 meses y normalizarse en 1 año	Aumentos progresivos y constantes	
Volumen hepático		Debe disminuir 20-30%	Debe disminuir un 30-40%	
Volumen esplénico		Debe disminuir 30-50%	Debe disminuir 50-60%	
Enfermedad ósea		Reducción o remisión del dolor óseo Prevenición osteonecrosis Remisión crisis	Mejoría en la densidad mineral ósea	

Tabla 4. Metas del tratamiento con TRE.¹

VPRIV que es Velaglucerasa alfa salió al mercado en 2010; es de la casa farmacéutica Shire. Se produce por activación genética en la línea celular del fibroblasto. Está indicada para TRE en niños y adultos con enfermedad de Gaucher tipo 1, a una dosis de 60 U/kg por infusión en 1-2 horas, administrado cada 2 semanas⁵. Se ha reportado formación de anticuerpos en 1% de las personas que reciben este tratamiento⁴. Sus principales eventos adversos son: mareos, cefalea, tremor, náuseas, epistaxis, dolor abdominal, vómito, dolor de espalda, dolor óseo, artralgias, infecciones de vía respiratoria superior, astenia, fatiga y tos⁵.

UPLYSO (Taliglucerasa alfa), de Pfizer, aprobado por la FDA en mayo de 2012, es glucocerebrosidasa recombinada de células de la raíz de zanahoria genéticamente modificada, producido por tecnología recombinante de ADN. Está indicado para adultos con enfermedad de Gaucher tipo I, a una dosis de 60 U/kg cada 2 semanas en infusión de 60-120 minutos. Cada vial contiene 200 unidades de taliglucerasa alfa. No ha sido estudiada en niños; es categoría B en el embarazo².

Sus principales eventos adversos son: reacciones por infusión, nasofaringitis, cefalea, artralgia, dolor de espalda y extremidades, entre otros.

Para que los macrófagos se unan e internalicen la glucocerebrosidasa residuos manosa terminales tienen que estar presentes en las cadenas de glicanos de la enzima; en ELELYSO la glucocerebrosidasa de las células de la zanahoria contienen naturalmente la manosa terminal, por lo que no hay necesidad de modificación post-producción de la enzima. Por otra parte, CERZYME requiere una modificación compleja in vitro de glicanos para exponer los residuos de manosa².

Las metas del tratamiento con la terapia de reemplazo enzimático se observan en la tabla 4¹.

Tratamiento de Reducción de Substrato

El Tratamiento de Reducción de Substrato disminuye la síntesis de glucocerebrósido alcanzando un balance con la actividad de la glucocerebrosidasa; involucra una acción indirecta en el material almacenado.

En 2003 se lanzó al mercado ZAVESCA (Miglustat), de la casa farmacéutica Actelion. Es un inhibidor de la enzima glucosylceramidasa sintasa, la cual es responsable de los primeros pasos en la síntesis de la mayoría de glicoesfingolípidos. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Gaucher tipo I leve-moderada, en los que el tratamiento de reemplazo enzimático no es opción.

Es de administración vía oral, 100mg cada 8 horas. En pacientes que presentan diarrea o tremor se puede disminuir la dosis a 100mg cada 12 horas o una vez al día. Sus principales eventos adversos son: diarrea, pérdida de peso, flatulencia, cefalea, dolor abdominal, náusea, tremor y parestesias. Está contraindicado en el embarazo.

ELIGLUSTAT TARTRATE de Genzyme es un producto cuyo mecanismo de acción es inhibir la glucosylceramidasa, disminuyendo la producción de glucocerebrósido e inhibe la porción ceramida. Inició sus estudios fase III en el año 2009.

Conclusiones

La EG es clínicamente heterogénea. Es una enfermedad progresiva cuyo curso natural puede ser no favorable; produce complicaciones frecuentes y una alta tasa de morbimortalidad. La terapia de remplazo enzimático con Imiglucerasa es el tratamiento estándar para los pacientes con EG. Miglustat está disponible para aquellos pacientes en los que TRE no es opción.^{1,7}

La implementación temprana de una terapia adecuada después de la confirmación del diagnóstico es necesaria para prevenir el progreso de la enfermedad y el inicio de complicaciones serias e irreversibles.

Un manejo apropiado de la enfermedad incluye una evaluación y un monitoreo de la terapia para lograr las metas terapéuticas. Seleccionar la dosis correcta es vital para el éxito del tratamiento; además, la dosis debe ser individualizada de acuerdo con las necesidades de cada paciente¹.

A pesar del alto costo, la TRE continúa siendo un componente esencial en el éxito del manejo de un paciente con EG por su eficacia¹.

Referencias

1. A.M. Martins, E.Ribeiro Valadares, G.Porta, J.Coelho, J.Semionato,M.Albonei et al. Recommendations on Diagnosis, Treatment, and Monitoring for Gaucher Disease. *The Journal of Pediatrics* 2009; 155(4): S10-18.
2. Hollak. An evidence-based review of the potential benefits of taliglucerasa alfa in the treatment of patients with gaucher disease. *Core Evidence* 2012; 7 15-20.
3. O.Abian, P.Alfonso, A.Velazquez-Campoy, P.Giraldo, M.Pocovi and J.Sancho et al. Therapeutic Strategies for Gaucher Disease: Miglustat as a pharmacological chaperone for glucocerebrosidasa and the different thermostability of Velaglucerasa alfa and Imiglucerasa. *Mol Pharmaceutics* 2011, 8, 2390-2397.
4. Morris JL. Velaglucerasa Alfa for Management of Type 1 Gaucher Disease. *Clinical Therapeutics* 2012; 34 (2): 259-271.
5. Shayman. Eliglustat Tartrate. *Drugs Future*. 2010; 35 (8): 613-620.
6. Yu Z, Sawkar AR,Kelly JW. Pharmacologic chaperoning as a strategy to treat Gaucher disease. *FEBS Journal* 274(2007) 4944-50.
7. Jmoudiak M, Futerman AH. Gaucher disease: pathological mechanisms and modern management. *Br J Haematol*. 2005; 129: 178–188.
8. Beutler E, Nguyen NJ, Henneberger MW, Smolec JM, McPherson RA, West C, Gelbart T. Gaucher disease: gene frequencies in the Ashkenazi Jewish population. *Am J Hum Genet*. 1993; 52: 85–88.
9. Elstein D, Abrahamov A, Hadas-Halpern I, Zimran A. Gaucher's disease. *Lancet*. 2001;358:324–327.
10. Zimran A, Altarescu G, Rudensky B, Abrahamov A, Elstein D. Survey of hematological aspects of Gaucher disease. *Hematology*. 2005; 10: 1 51–156.
11. Shiran A, Brenner B, Laor A, Tatarsky I. Increased risk of cancer in patients with Gaucher disease. *Cancer*. 1993; 72: 219–224.
12. Aerts JM, Hollack CE, van Breemen M, Maas m, Groener JE, Boot RG. Identification and use of biomarkers in Gaucher disease and other lysosomal storage diseases. *Acta Paediatrica*. 2005; 94:43–46.
13. Brady RO. Enzyme replacement for lysosomal diseases. *Ann Rev Med*. 2006; 57: 283–296.
14. Charrow J, Andersson HC, Kaplan P, Kolodny EH, Mistry P, Pastores G et al. The Gaucher registry: Demographics and disease characteristics of 1698 patients with Gaucher disease. *Arch Intern Med*. 2000; 160(18):2835–43.
15. Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA*.1999; 281(3):249–54.
16. Grabowski GA. Gaucher disease: Gene frequencies and genotype/phenotype correlations. *Genet Test*. 1997; 1(1):5–12.
17. Kaplan P, Andersson HC, Kacena KA, Yee JD. The clinical and demographic characteristics of nonneuronopathic Gaucher disease in 887 children at diagnosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006; 160(6):603–8.
18. Mignot C, Doummar D, Maire I, De Villemeur TB. Type 2 Gaucher disease: 15 new cases and review of the literature. *Brain Dev*. 2006; 28(1):39–48.
19. Koprivica V, Stone DL, Park JK, Callahan M, Frisch A, Cohen IJ et al. Analysis and classification of 304 mutant alleles in patients with type 1 and type 3 Gaucher disease. *Am J Hum Genet*. 2000; 66(6):1777–86.



6. Comentemos sobre los grados de recomendación en medicina basada en evidencia

Autor: Bustos-Montero Daniel, MD ^{1,2}

Afiliación: 1. Gerente Médico
Franquicia Cardiometaabólica Pfizer
América Central y Caribe. 2. Dirección
de Investigación en Salud, Facultad de
Ciencias de la Salud, Universidad Latina
de Costa Rica

Email: daniel.bustos@pfizer.com

Se puede resumir que la práctica clínica se construye a partir de la interrelación de 3 elementos puntuales:



En la actualidad, es mucha la información científica que se genera en el campo de la medicina clínica y de la investigación biomédica; hay alrededor de novecientos ochenta y seis mil publicaciones científicas anuales, de las cuales el cuarenta y cuatro por ciento corresponde a evidencia relacionada con estas disciplinas.

Está claramente establecida la relación que existe entre la evidencia científica y la práctica clínica, y es imposible separarlas debido a que la primera representa la base en que ha de sustentarse la segunda.

Esta relación conlleva un proceso de cuatro pasos para traducir los hallazgos derivados de la investigación con el fin de implementarlos en la práctica clínica:

1. Generación de información científicamente válida.
2. Resumen de la evidencia científica disponible.
3. Elaboración de las recomendaciones clínicas
4. Implementación de las recomendaciones clínicas para optimizar el abordaje.

Por lo anterior, es indispensable clasificar la información científica disponible, según la solidez de los estudios que la generaron, sobre todo, según la posibilidad de determinar causalidad, entendiendo que un estudio clínico (investigación diseñada para valorar el efecto de un medicamento, dispositivo, producto biológico o procedimiento) es la herramienta más poderosa de la ciencia para lograr este cometido.

Esta clasificación de la evidencia científica consta de dos partes: 1) niveles de evidencia (qué tan sólida, científicamente hablando, es la información que apoya una teoría); y 2) clases de recomendación (qué tanto puede aplicarse la evidencia existente en la práctica clínica). A continuación se presenta una descripción detallada de dicha clasificación. (Tablas 1 y 2)

Nivel de evidencia	Características del nivel
Nivel de evidencia A	Información derivada de múltiples estudios clínicos aleatorizados o metaanálisis
Nivel de evidencia B	Información derivada de una sola investigación clínica aleatorizada o de estudios no aleatorizados grandes
Nivel de evidencia C	Consensos de opinión de los expertos en el campo y/o estudios pequeños, retrospectivos o registros.

Tabla 1. Niveles de evidencia
Adaptado de EurHeart J doi:10.1093/eurheartj/eh1151

Clases de recomendaciones	Definiciones	Lenguaje sugerido para usar con esta clase de recomendación
Clase I	Evidencia y/o acuerdo general que dar un tratamiento/abordaje/procedimiento es beneficioso, útil o eficaz.	Es recomendado Está indicado
Clase II	Evidencia confusa y/o divergencia de opiniones sobre la utilidad/eficacia de un tratamiento o procedimiento dado.	
Clase II A	El peso de la evidencia/opinión es a favor de la utilidad/eficacia del tratamiento o procedimiento.	Debe ser considerado
Clase II B	La utilidad/eficacia no está claramente establecida en la evidencia/opinión.	Puede ser considerado
Clase III	Evidencia y/o acuerdo general que dar un tratamiento/abordaje/procedimiento no es útil/eficaz y en algunos casos puede producir daño.	No es recomendado No está indicado

Tabla 2. Clases de recomendación
Adaptado de EurHeart J doi:10.1093/eurheartj/eh1151

Lo anterior es un ejemplo de la importancia de conocer y entender adecuadamente la información científica, para poder ofrecer al paciente el abordaje más apropiado, con base en la evidencia que se genera día a día y que tiene como fin único mejorar la salud de la población.

Referencias

- Holmes JM, Hodgson Pk, Nishimura RA, Simari RD. Manuscript Preparation and Publication. *Circulation* 2009, 120:906-913
- UNESCO. Informe 2010 Estado de la Ciencia. Disponible en: www.unesco.org
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's Guides to the Medical Literature: How to use an article about therapy or prevention. *JAMA* 1993; 270:2598-2601.
- Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User's Guides to the Medical Literature: How to use an article about therapy or prevention. *JAMA* 1994; 271:59-63.
- Schultz KF, Altman D, Moher David for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340:c332
- Pineda EB, Alvarado EL, de Canales FH. Metodología de investigación: Manual para el desarrollo del personal de salud. Organización Panamericana de la Salud. 1994. ISBN 9275321353
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redón J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *EurHeart J* doi:10.1093/eurheartj/eh1151



Eventos Recomendados

THE BEST OF THE 2013 AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY (ASCO) CONFERENCE

26-27 julio 2013

Westin Playa Bonita Hotel

Ciudad de Panamá, Panamá

2013 EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY (ESC) CONGRESS

31 agosto – 4 setiembre 2013

Amsterdam, Holanda

www.escardio.org

2013 EUROPEAN CANCER CONGRESS

(ECCO-ESMO-ESTRO)

27 setiembre – 01 Octubre 2013

Amsterdam, Holanda

www.esmo.org

2013 ADVANCING ETHICAL RESEARCH CONFERENCE

7-9 noviembre 2013

Boston, Massachusetts, Estados Unidos de América

www.primr.org

XIV CONGRESO CENTROAMERICANO Y DEL CARIBE DE UROLOGÍA, VII CONGRESO INTERNACIONAL DE LA SOCIEDAD DOMINICANA DE UROLOGÍA

21-24 noviembre 2013

Punta Cana, República Dominicana

2013 HOW TO BECOME A CARDIOVASCULAR INVESTIGATOR

6-7 diciembre 2013

HeartHouse, Washington D.C., Estados Unidos de América

www.cardiosource.org



Lecturas de Interés

THE INVENTION OF PATIENT-CENTRED MEDICINE

Armstrong D. The invention of patient-centred medicine. *Social Theory & Health* 2011; 9:410-418

<http://www.palgrave-journals.com/sth/journal/v9/n4/pdf/sth201113a.pdf>

WORLD HEALTH ORGANIZATION. STRATEGY ON HEALTH POLICY AND SYSTEMS RESEARCH: Changing mindsets. 2012. ISBN 978-92-4-150440-9.

http://www.who.int/alliance-hpsr/alliancehpsr_changingmindsets_strategyhpsr.pdf



Instrucciones para el Autor

Los manuscritos que se sometan a consideración para ser publicados en esta revista, deberán ajustarse a las consideraciones éticas y a los criterios técnicos establecidos en los "Requisitos uniformes para manuscritos sometidos a revistas biomédicas" desarrollados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

A continuación, se presentan los elementos esenciales que deberán contener los artículos:

A. Página de título:

Título: Debe incluir toda la información necesaria para su recuperación electrónica. No debe contener abreviaturas.

Autores: Nombre y apellidos del autor o autores y su afiliación institucional.

Nombre de departamento (s) , institución (es) donde se realizó el trabajo.

Descargo de responsabilidad (si hay alguno).

Correspondencia: Nombre y dirección postal, número de teléfono y de fax del autor a quien se debe dirigir la correspondencia.

Fuentes de apoyo: listado de quienes contribuyeron económicamente, con equipo, medicamentos u otros.

Título corto: máximo 40 caracteres (incluyendo letras y espacios) en el pie de página de esta sección.

Cantidad de páginas, figuras y cuadros (si el artículo las posee).

B. Página de conflicto de interés: consiste en una declaración de todos los potenciales conflictos de interés que puedan tener los autores. Para efectuar dicha declaración, puede usarse el formato ubicado en la siguiente dirección: http://www.icmje.org/coi_disclosure.pdf.

C. Cuerpo del manuscrito

Resumen: Esta sección debe proveer el contexto del estudio, así como su propósito, el procedimiento (s) básico(s), los hallazgos, las conclusiones y fuentes de apoyo. No deben usarse abreviaturas, referencias o notas al pie de página

Introducción: Detalla el propósito del artículo (esto es, la naturaleza del problema y su importancia). Señala el objetivo o la hipótesis a ser comprobada. No debe, de modo alguno, incluir datos o conclusiones.

Métodos: Describe con claridad el diseño del estudio, los métodos de selección de participantes (si los hay), instrumentos, análisis de laboratorio, procedimientos y análisis estadísticos empleados.

Resultados: Presenta los resultados en secuencia lógica en el texto. Puede contener cuadros e ilustraciones. No deberán repetirse en el texto, aquellos datos presentados en cuadros o ilustraciones. Los cuadros y las ilustraciones se numeran consecutivamente con números arábigos, y se presentan en forma individual, con el título centrado y cualquier nota explicativa en la parte inferior. Las figuras e imágenes deberán ser de calidad profesional; cuando se trate de rayos X, patologías o escaneos, deberán acompañarse de sus respectivas unidades o marcas.

Discusión: Debe enfatizar los aspectos nuevos e importantes aportados por el estudio y las conclusiones que se pueden obtener con la evidencia disponible. No deberá repetirse la información brindada en otras secciones.

Referencias: se sigue el sistema recomendado para revistas biomédicas (www.ICMJE.org). Deberán ser numeradas en forma consecutiva, según el orden en el que se mencionan por primera vez en el texto. Debe evitarse utilizar citas de comunicaciones personales o material no publicado (incluyendo tesis y material de conferencias); estas se pueden anotar entre paréntesis

Formato: El tamaño de los artículos debe ser de un máximo de 5 páginas (10 páginas en Word, letra arial 11, con interlineado de 1.5)

Los manuscritos (un original firmado y una copia en CD compatible con ambiente Windows) deberán ser enviados a la siguiente dirección:

**Revista Perspectivas
en Investigación**

Programa Pfizer para el Desarrollo de la
Investigación y la Ciencia (PRODICI)

Departamento Médico

Pfizer Zona Franca S.A.

Edificio Meridiano, Piso 7

Escazú, San José

P.O Box 10202-1000 San José

Costa Rica

Junto al manuscrito original, el autor deberá adjuntar la declaración de transferencia de derechos a la revista, cuyo formato está disponible en www.pfizercac.com, sección Revista Perspectivas en Investigación.



Impreso en Agosto 2013
Printing Technique S.A.
Costa Rica
800 ejemplares
Edición: BRL Research Ltda.

