

## **Estudio multicéntrico de 4 semanas, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo de lubiprostone, un activador de acción local de los canales tipo 2 del cloro, en pacientes con estreñimiento crónico**

Johanson JF, Morton D, Geenen J *et al.* Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170-177.

**Objetivo:** Establecer la eficacia y seguridad del lubiprostone en pacientes con estreñimiento crónico (EC).

**Sitio:** Estudio multicéntrico norteamericano (20 centros).

**Diseño:** Ensayo clínico controlado comparativo con placebo de grupos paralelos.

**Pacientes y métodos:** Se consideraron pacientes adultos con EC definido como <3 evacuaciones por semana en los últimos 6 meses. Se excluyeron pacientes con estreñimiento secundario a enfermedades orgánicas o con cirugías de colon previas. Luego de 2 semanas de evaluación basal sin tratamiento, fueron sorteados para recibir lubiprostone (24 mcg) o placebo dos veces al día por 4 semanas. La variable de interés primario fue la frecuencia de evacuaciones espontáneas.

**Resultados:** Se incluyeron 244 pacientes con EC, 224 completaron el estudio y 106 recibieron lubiprostone. Los pacientes tratados con lubiprostone informaron un mayor número de evacuaciones espontáneas en promedio durante la primera semana (5.69 vs. 3.46,  $p = 0.0001$ ) y esta diferencia se mantuvo en las semanas subsiguientes. Una mayor proporción de pacientes que recibieron lubiprostone, logró evacuar en el primer día de tratamiento (56.7 vs. 36.9%). La proporción de pacientes con >3 evacuaciones/semana fue significativamente mayor entre quienes recibieron lubiprostone durante todo el tratamiento (57.8% vs. 27.9% en la semana 4). También se observó una diferencia a favor de lubiprostone con relación a la

consistencia de las heces, esfuerzo y malestares abdominales. Una mayor proporción de pacientes tratados con lubiprostone informaron efectos indeseables (70.0 vs. 50.8%) siendo la náusea el más frecuente (31.7 vs. 3.3%). No se informaron efectos adversos graves.

**Conclusiones:** El lubiprostone induce evacuaciones espontáneas en forma más rápida y sostenida en comparación con placebo en adultos con EC.

### **Comentario**

El lubiprostone es un metabolito de la prostaglandina E1 que funciona como activador selectivo de los canales de cloro e induce la secreción de líquido intestinal favoreciendo la presencia de evacuaciones espontáneas.<sup>1</sup> Lubiprostone ha demostrado ser más efectivo que placebo en el tratamiento del EC idiopático<sup>2</sup> y en enero del 2006 fue aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de adultos con este padecimiento. Los estudios que han evaluado este fármaco aportan evidencia de buena calidad, debido a su diseño y hasta antes de su aprobación más de 1,400 pacientes habían recibido el fármaco hasta por 48 semanas con buenos resultados.<sup>3</sup> La principal crítica que se puede hacer a los estudios, es que en la mayoría de ellos la variable de interés primario es el incremento del número de evacuaciones espontáneas y no el alivio global de los síntomas. En el trabajo que aquí presentamos, la sola administración de placebo incrementó 300% la frecuencia de evacuaciones espontáneas. Otro detalle a seguir es la tolerancia al fármaco, ya que aunque parece ser seguro, 3 de cada 10 pacientes que reciben lubiprostone, presentan náusea, lo que provoca que algunos enfermos abandonen el tratamiento. Aún no hay estudios comparativos directos contra otros fármacos de utilidad comprobada en EC como el tagaserod o el polietilenglicol. Existe experiencia reciente en síndrome del intestino irritable con estreñimiento donde no ha mostrado tan buenos resultados como en EC y su efecto no ha sido sostenido.<sup>4</sup>

### **Bibliografía**

1. Lacy BE, Levy LC. Lubiprostone: a chloride channel activator. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:345-51.
2. Baker DE. Lubiprostone: a new drug for the treatment of chronic idiopathic constipation. *Rev Gastroenterol Disord* 2007;7:214-22.
3. Rivkin A, Chagan L. Lubiprostone: chloride channel activator for chronic constipation. *Clin Ther* 2006;28:2008-21.
4. Johanson JF, Drossman DA, Panas R. Clinical trial: phase 2 trial of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008 (en prensa).

Dr. Ramón Carmona-Sánchez

Servicio de Gastroenterología. Departamento de Medicina Interna. Centro Médico del Potosí-Hospital Ángeles, San Luis Potosí, SLP.

## Alta incidencia de diabetes mellitus tipo I durante y poco después del tratamiento con interferón pegilado $\alpha$ para hepatitis C crónica

Schreuder TCMA, Gelderbrom HC, Weegink CJ *et al.* High incidence of type I diabetes mellitus during or shortly after treatment with pegylated interferon  $\alpha$  for chronic hepatitis C virus infection. *Liver Int* 2008;28:39-46.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de diabetes mellitus (DM) durante y después de tratamiento con interferón pegilado  $\alpha$  (Peg-IFN $\alpha$ ) y ribavirina (R) en pacientes con hepatitis C crónica (HCC).

**Diseño:** Estudio prospectivo de cohorte.

**Sitio:** Hospital de primer nivel en Holanda.

**Pacientes métodos:** Se consideraron todos los pacientes que recibieron tratamiento para HCC en un periodo de 3 años con uno de dos esquemas de tratamiento: Peg-IFN + R por 24-48 semanas de acuerdo al genotipo o amantadina + R + Peg-IFN $\alpha$  por 24-48 semanas. Se excluyeron pacientes diabéticos. Se hicieron mediciones de glucosa antes, durante y después del tratamiento. En forma retrospectiva se hicieron determinaciones de anticuerpos contra células  $\beta$  pancreáticas en pacientes que desarrollaron DM.

**Resultados:** De los 207 pacientes tratados por HCC se incluyeron 189. Nueve (4.8%) desarrollaron DM: cinco tipo I, tres tipo 2 y uno DM-indeterminada. La DM se presentó durante y posterior al tratamiento convencional en 5.1% y durante y luego del triple esquema en 4.4%. Tres de los nueve pacientes presentaron seroconversión para diversos anticuerpos contra células  $\beta$  pancreáticas a lo largo del tratamiento.

**Conclusiones:** Se observó una alta incidencia de DM tipo I durante tratamiento con Peg-IFN $\alpha$ /Riba. Se recomienda en estudio rutinario de glucosa antes, durante y después del tratamiento con interferón pegilado ribavirina.

## Comentario

Existen pocos estudios y guías de tratamiento publicadas previamente que adviertan sobre el efecto del IFN $\alpha$  en desarrollo de DM tipo I *de novo*.<sup>1,2</sup> Los autores destacan la importancia de su investigación por ser el primer estudio prospectivo que demuestra una alta incidencia de DM luego del tratamiento con Peg-IFN $\alpha$ , lo que obligaría a estudiar comportamiento de glucosa en estos pacientes, tanto en protocolos de investigación como en la práctica diaria. Sin embargo, no es posible establecer una relación causa-efecto entre el tratamiento de la hepatopatía y el trastorno metabólico, ya que existen muchos otros factores de riesgo que no fueron considerados. Los autores no mencionan que 5 de los 9 pacientes que desarrollaron DM tenían historia familiar de diabetes (factor genético o hereditario), dos tenían un índice de masa corporal  $>30$  km/m<sup>2</sup> y cuatro pacientes estaban infectados por virus C con genotipos 3-4 cuyo acúmulo de grasa en hígado es mayor que otros genotipos. Por otro lado, no se estableció una comparación con otros grupos de enfermos sometidos al posible agente causal como podrían ser los enfermos con hepatitis B tratada con IFN $\alpha$  o los pacientes con hepatitis C sin tratamiento alguno. Este último grupo es importante, pues se sabe que la HCC con fibrosis avanzada y cirrosis se asocia a DM cuya patogénesis es poco clara, aunque quizá esté ligada a la resistencia a insulina.<sup>3</sup> Los investigadores destacan que los pacientes que desarrollaron DM no presentaban síntomas o éstos se encontraban enmascarados por efectos de Peg-IFN $\alpha$ -Riba. Se requieren más estudios para establecer el verdadero riesgo que tienen los pacientes con HCC de desarrollar DM al someterse al tratamiento convencional de dicha infección.

## Bibliografía

1. Diestang JL, McHutchinson JG. American Gastroenterological Association technical review on the management of hepatitis C. *Gastroenterology* 2006;130:231-264.
2. Cozzolongo R, Betterle C, Fabris P *et al.* Development of type I diabetes mellitus during interferon alpha-2b plus ribavirina in the treatment for chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;689-92.
3. Romero-Gomez M, Del Mar Vilorio, Andrade RJ *et al.* Insuline resistance impairs sustained response rate to peginterferon plus ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2005;108:636-641.

Dra. Nora M. Marín-Rentería

Departamento de Gastroenterología Pediátrica. Instituto Nacional de Pediatría. México. D.F.

Dr. Eduardo R. Marín-López AGAF

Servicio de Gastroenterología. Hospital Beneficencia Española de Puebla, Puebla, Pue.