

## Resúmenes SIIC

### ● BETABLOQUEANTES EN PACIENTES CON PATOLOGÍA CORONARIA SIN INFARTO NI INSUFICIENCIA CARDIACA

Rochester, EE.UU.

En pacientes con enfermedad coronaria grave sin antecedentes de infarto de miocardio o insuficiencia cardíaca, el empleo de betabloqueantes tuvo un efecto protector contra la mortalidad por todas las causas.

**American Journal of Cardiology** 95(7):827-831, Abr 2005

*Autores:*

Bunch TJ, Muhlestein JB, Bair TL y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Cardiovascular Department, LDS Hospital; Division of Cardiology, University of Utah, Salt Lake City; Mayo Clinic Foundation, Rochester, EE.UU.

*Título original:*

[Effect of Beta-Blocker Therapy on Mortality Rates and Future Myocardial Infarction Rates in Patients with Coronary Artery Disease but no History of Myocardial Infarction or Congestive Heart Failure]

*Título en castellano:*

Efecto de la Terapia con Betabloqueantes en las Tasas de Mortalidad y de Infartos de Miocardio Futuros en Pacientes con Enfermedad Coronaria sin Antecedente de Infarto o de Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Los resultados globales favorables demostrados con la terapéutica con betabloqueantes en cohortes seleccionadas de individuos con infarto agudo de miocardio (IAM) o con disfunción del ventrículo izquierdo provocaron la amplia aplicación de este tratamiento para los pacientes con enfermedad coronaria (EC). En hipótesis, el betabloqueo en todos los sujetos con EC debería resultar beneficioso mediante mecanismos similares a los comprobados luego del IAM. Sin embargo, esto aún necesita ser confirmado.

En este trabajo, los investigadores estudiaron a todos los pacientes con EC comprobada por vía angiográfica, pero que no presentaron insuficiencia cardíaca (IC) o IAM, para determinar si este tratamiento provoca mejorías en la supervivencia a largo plazo.

#### Métodos

Entre octubre de 1993 y mayo de 2002 se estudió una cohorte de pacientes consecutivos sometidos a angiografía en el LDS Hospital de Salt Lake City en los EE.UU. Se registraron datos demográficos, nivel socioeconómico, presentación clínica, características del procedimiento realizado y medicación al momento del egreso hospitalario. Los criterios de inclusión seleccionados fueron la EC confirmada por angiografía (> 1 estenosis > 70%) sin antecedentes de IC o de IAM. El criterio primario de valoración elegido fue la mortalidad por todas las causas y el secundario estuvo conformado por la presencia de IAM o la combinación de IAM y fallecimiento.

#### Resultados

Cumplieron con los criterios de inclusión 4 304 pacientes. La edad promedio era de 65 años y el 75% pertenecía al sexo masculino. Según el análisis univariado, resultó más probable que los pacientes que recibían betabloqueantes fuesen hipertensos, hiperlipidémicos y que tuviesen antecedentes familiares de EC. La presentación clínica más común de estos casos fue la angina inestable y fueron sometidos a intervenciones percutáneas. Además, recibieron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estatinas con mayor frecuencia que aquellos que no fueron medicados con betabloqueantes.

Para la detección de los criterios primarios, el seguimiento promedio de los pacientes fue de 3 ± 1.9 años. Cuarenta y tres pacientes (10%) fallecieron y 22 (5%) presentaron un IAM no mortal. La prescripción de un agente betabloqueante en el momento del alta se asoció con un incremento en la tasa de supervivencia a largo plazo (94.5% contra 88.3% para los que no recibieron estos agentes;  $p < 0.001$ ). Sin embargo, no se hallaron asociaciones con la supervivencia en aquellos pacientes que no sufrieron IAM (sin betabloqueantes, 93.6%; con estos agentes, 94.1%;  $p = 0.60$ ). Se encontró una asociación significativa con la prescripción de betabloqueantes y la supervivencia libre de los criterios de valoración combinados de fallecimiento/IAM (sin tratamiento betabloqueante, 83.4%; con dicho tratamiento, 89.2%;  $p < 0.001$ ). Luego del ajuste por 16 covariables (características de los pacientes y hallazgos angiográficos, tratamientos, empleo de estatinas al alta y de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), se eliminó el efecto de la prescripción de betabloqueantes sobre el criterio de valoración compuesto, aunque el efecto en la mortalidad persistió.

En el análisis multivariado, otros factores que mejoraron la supervivencia global fueron el sexo masculino, las intervenciones percutáneas, la cirugía de puente aortocoronario, y la indicación de estatinas en el momento del alta hospitalaria. Las características asociadas con una menor tasa de supervivencia fueron la edad, el nivel socioeconómico bajo, diabetes, insuficiencia renal, enfermedad de tres vasos y la prescripción de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

### **Discusión**

Comentan los autores que los hallazgos de este trabajo tienen importantes consecuencias para la práctica clínica. En una cohorte de pacientes con EC grave sin antecedentes de IAM o IC, el empleo de betabloqueantes en el momento del alta hospitalaria tuvo un efecto protector contra la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, el beneficio no se extendió de manera de proteger contra IM futuros no mortales. Este trabajo apoya el empleo general de betabloqueantes en pacientes que presentan EC para mejorar las tasas de supervivencia a largo plazo, ya que pueden reducir el tamaño del infarto, los volúmenes sistólico y diastólico del ventrículo izquierdo, la capacidad arritmogénica, la liberación de citoquinas cardíacas y las reestenosis luego de las intervenciones percutáneas.

Los resultados de este estudio deben verse en el contexto de ciertos límites. En primer lugar, no fue aleatorizado, por lo cual deben considerarse el sesgo de selección o las variables de confusión. Además, sólo en el 70% de los pacientes se pudieron obtener datos sobre la fracción de eyección al momento del egreso hospitalario y no pudo conocerse la frecuencia de empleo de betabloqueantes previo al estudio angiográfico.

Aunque otros trabajos han demostrado que los betabloqueantes están claramente indicados para la mayoría de los sujetos que presentan IAM o insuficiencia cardíaca congestiva, este estudio retrospectivo y de observación demuestra que otros pacientes con EC podrían conseguir el mismo beneficio protector sobre las tasas de mortalidad.

Si estos datos se confirman en ensayos aleatorizados, la utilidad de los betabloqueantes podría extenderse para incluir a todos los pacientes que presentan enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

## **Autoevaluación de Lectura**

---

**¿Cuál de los siguientes factores se asoció con una menor tasa de supervivencia en los pacientes en quienes se emplearon betabloqueantes debido a infarto de miocardio sin antecedentes de enfermedad coronaria?**

- A. Sexo masculino.**
- B. Enfermedad de tres arterias coronarias.**
- C. Empleo de estatinas por hipercolesterolemia.**
- D. Realización de procedimientos intervencionistas percutáneos.**

**Respuesta Correcta**

## ● **CONTROVERSIA ACERCA DE LA TERAPIA ANTIPLAQUETARIA EN LA COLOCACION DE STENTS CORONARIOS**

Boston, EE.UU.

Aún no se ha definido el esquema óptimo para la colocación de *stent* coronarios; sin embargo, la terapia antiplaquetaria dual constituye una parte importante de la estrategia antitrombótica.

**Circulation** 111(9): 1097-1099, Mar 2005

*Autores:*

Leopold JA y Antman EM

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Whitaker Cardiovascular Institute, Boston University School of Medicine and Cardiovascular Division, Boston Medical Center and the Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, EE.UU.

*Título original:*

[Dual Antiplatelet Therapy for Coronary Stenting]

*Título en castellano:*

Terapia Antiplaquetaria Dual para la Colocación de *Stent* Coronario

### **Introducción**

Varios estudios informaron que la terapia antiplaquetaria con aspirina y tienopiridinas es superior a la aspirina y la anticoagulación oral para la prevención de eventos cardíacos adversos luego de la colocación de un *stent* en una arteria coronaria. Un beneficio importante de la terapia antiplaquetaria dual es un índice menor de trombosis del *stent*. El 1% es la incidencia de trombosis aproximada de un *stent* coronario, con mayor probabilidad en pacientes de alto riesgo o en un subgrupo de lesiones. Aunque esta frecuencia parece relativamente baja, la trombosis del *stent* se asocia con infarto de miocardio (IM) en 60% a 70% de los casos y con un índice de mortalidad temprana de 20% a 25%. Con el incremento del uso de la intervención coronaria percutánea (ICP) como estrategia de revascularización y la colocación de *stents* en arterias coronarias con un diámetro pequeño, el número de pacientes con riesgo de trombosis del *stent* podría aumentar. Por lo tanto, resulta importante crear esquemas farmacológicos que minimicen su presentación. Se identificaron varios factores de riesgo de trombosis del *stent*, que incluyen características específicas del paciente o de la lesión y que se relacionan con el procedimiento y la trombogenicidad del *stent*.

Estos factores de riesgo contribuyen a un estado de reactividad plaquetaria aumentada y a la formación de trombos, que promueve la oclusión abrupta del vaso.

Aunque los estudios iniciales destacan los beneficios de la terapia antiplaquetaria dual y utilizaron aspirina y ticlopidina, en la actualidad el clopidogrel es la tienopiridina de elección, dado que se asocia con menor índice de efectos colaterales. Sin embargo, aún se debate el tiempo de la aplicación de clopidogrel, la dosis apropiada de carga y la utilidad de la aplicación concomitante de antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) en procedimientos de *stent* coronario. Esta discusión deriva de que los estudios clínicos no se diseñaron en forma explícita para la práctica clínica.

### **Incertidumbres sobre el pretratamiento**

El PCI-CURE (*Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events in patients undergoing Percutaneous Coronary Intervention*) fue un estudio observacional, no aleatorizado y *post hoc* de un estudio mayor diseñado para comparar clopidogrel con placebo en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST con tratamiento conservador. Se realizó ICP de acuerdo con las indicaciones clínicas como isquemia refractaria. Los pacientes asignados a clopidogrel fueron considerados pretratados; no así los que recibieron placebo. El período medio de pretratamiento fue de 6 días.

Para el criterio de valoración primario de muerte cardiovascular/IM/revascularización de urgencia se observó una reducción significativa desde 6.4% a 4.5% a los 30 días a favor de clopidogrel. En el estudio CREDO (*Clopidogrel for Reduction of Events During Observation*), los pacientes con enfermedad coronaria sintomática derivados para ICP fueron asignados al azar a 300 mg de

clopidogrel o placebo 3 a 24 horas antes de la ICP y todos recibieron una dosis de mantenimiento de clopidogrel de 75 mg por 28 días. Los resultados no mostraron diferencias significativas en el aspecto estadístico en el criterio de valoración de muerte/IM/revascularización de urgencia, entre los pacientes que recibieron una dosis de carga de clopidogrel previa a la ICP vs. aquellos que no la recibieron.

El pretratamiento no está exento de riesgos. Para los pacientes sometidos a cirugía de derivación cardíaca, dentro de los 5 días de haber recibido clopidogrel, existe un incremento del riesgo de hemorragia, un mayor requerimiento de transfusiones y un aumento del tiempo de internación.

### **Incertidumbres sobre la dosis de carga óptima**

Debido a que la oclusión trombótica aguda, en general, ocurre en las primeras 24 a 48 horas luego de la colocación del *stent*, los investigadores evaluaron varios esquemas con clopidogrel para inhibir la agregación plaquetaria en este momento crítico.

En el estudio aleatorizado CLEAR PLATELETS (*Clopidogrel Loading with Eptifibatide to Arrest the Reactivity of Platelets*) se utilizaron dosis de carga de clopidogrel de 300 y 600 mg con antagonistas GP IIb/IIIa o sin ellos y eptifibatida. Este estudio de 30 pacientes mostró que la inhibición plaquetaria es mayor cuando la eptifibatida en combinación con clopidogrel se compara con clopidogrel solo, independientemente de la dosis de carga de clopidogrel aplicada al momento de la ICP. La liberación de biomarcadores cardíacos luego de la ICP resultó inferior cuando la eptifibatida se aplicó con cualquiera de las dosis de carga de clopidogrel.

Otro estudio con 50 pacientes comparó la eficacia antiplaquetaria de 300 mg de clopidogrel luego de la colocación del *stent* coronario vs. 600 mg. Los pacientes tratados con 600 mg de clopidogrel mostraron una reducción rápida y significativa de la activación de GP IIb/IIIa y de la expresión de P-selectina; sin embargo, no hubo diferencia en la agregación plaquetaria entre los grupos cuando fueron evaluados hasta 48 horas luego del procedimiento. En contraste, en el estudio CLEAR PLATELETS los pacientes que recibieron 600 mg presentaron mayor inhibición de la agregación plaquetaria dentro de las primeras 24 horas luego de la colocación del *stent*, en comparación con los que recibieron 300 mg. El efecto inhibitorio pico de la agregación plaquetaria ocurrió 8 horas después de 600 mg de dosis de carga y de 18 a 24 horas después de 300 mg.

Otro argumento que sustenta el uso de 600 mg de dosis de carga deriva de la observación de que un número de pacientes parece responder de manera escasa al clopidogrel. Además, existe variabilidad interindividual en la inhibición plaquetaria máxima que se correlaciona con las concentraciones plasmáticas pico del clopidogrel y sus metabolitos. Algunos estudios mostraron la inhibición de la agregación plaquetaria en 40% de los pacientes y la falta de efecto en 8% de la población en estudio con 300 mg de clopidogrel. Luego con 600 mg, aún 5% a 11% de los pacientes no respondieron a clopidogrel y 9% a 26% mostraron una respuesta intermedia. Esto se correlacionó con sólo 2 episodios de trombosis del *stent* en pacientes que no respondieron. En comparación con la dosis de 300 mg, más pacientes que recibieron 600 mg tuvieron respuesta.

### **Incertidumbres sobre la necesidad de aplicación concurrente del inhibidor de GP IIb/IIIa**

El estudio ISAR-REACT (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen-Rapid Early Action for Coronary Treatment*) evaluó 2 159 pacientes de riesgo bajo e intermedio que fueron sometidos a ICP y recibieron 600 mg de dosis de carga de clopidogrel y abciximab o placebo.

El agregado de abciximab no ofreció ningún beneficio adicional respecto de la reducción de eventos adversos a los 30 días.

En contraste, el estudio ISAR-SWEET (*Intracoronary Stenting and Antithrombotic Regimen: is abciximab a Superior Way to Eliminate Elevated Trombotic risk in diabetics*) reportó un beneficio clínico de la coaplicación de abciximab en pacientes con diabetes sometidos a ICP.

Estos pacientes de alto riesgo que recibieron abciximab presentaron una reducción significativa del índice de reestenosis y revascularización.

En el estudio CLEAR PLATELETS, el antagonismo de GP IIb/IIIa junto con eptifibatida redujo la agregación plaquetaria y los marcadores de necrosis miocárdica luego de la colocación del *stent*. La diferencia entre estos 3 estudios fue el tiempo de aplicación de la dosis de carga de 600 mg de clopidogrel. En el CLEAR PLATELETS, el clopidogrel se aplicó al momento de la ICP, mientras que se utilizó un esquema de pretratamiento en el ISAR-REACT y en el ISAR-SWEET. Según los autores y de acuerdo a los resultados de estos estudios, requiere mayor investigación el papel complementario de los antagonistas de GP IIb/IIIa en pacientes tratados con dosis de carga elevadas de clopidogrel.

## Investigaciones futuras

Aunque algunos médicos adoptaron el pretratamiento con clopidogrel y, otros, la dosis de carga de 600 mg, la evidencia para sustentar dichas decisiones se encuentra lejos de ser sólida. Muchas decisiones clínicas se determinan por los costos; algunos citan los beneficios del pretratamiento con dosis de carga altas de clopidogrel para evitar el costo elevado de las infusiones intravenosas de GP IIb/IIIa.

Los autores creen que las decisiones terapéuticas basadas en datos parciales conducen a la atención subóptima del paciente con potenciales consecuencias adversas. Además señalan que, después de establecer que la terapia antiplaquetaria dual constituye una parte importante de la estrategia antitrombótica en la colocación de *stents* coronarios, se requieren estudios para determinar en forma definitiva: si existe un beneficio clínico en el pretratamiento con una dosis de carga de una tienopiridina previo a la ICP, en comparación con la aplicación simultánea con dicho procedimiento; si existe diferencia entre la dosis de carga de 300 y 600 mg de clopidogrel respecto de los beneficios y del riesgo de hemorragia; si hay discrepancias respecto de pacientes con diferente perfil de riesgo, entre otros interrogantes.

Los autores concluyen que sólo luego de que se hallen las respuestas en estudios clínicos adecuados, se podrá determinar el esquema antiplaquetario óptimo para la colocación de *stents* coronarios.

## Autoevaluación de Lectura

---

### La colocación de *stents* coronarios:

- A. No requiere del empleo de terapia antiplaquetaria.
- B. La terapia con aspirina y anticoagulación oral es superior a aspirina más tienopiridina.
- C. Es preferible la ticlopidina al clopidogrel porque produce menos efectos colaterales.
- D. El esquema antiplaquetario óptimo aún no se ha definido.

### Respuesta Correcta

---

## ● COMPARAN LA EFICACIA DE AMIODARONA Y SOTALOL EN LA FIBRILACION AURICULAR

West Los Angeles, EE.UU.

La amiodarona y el sotalol poseen igual eficacia para la conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal y tienen la misma utilidad en sujetos con enfermedad cardíaca isquémica. Sin embargo, la amiodarona es superior para el mantenimiento del ritmo.

**New England Journal of Medicine** 352(18):1861-1872, May 2005

#### *Autores:*

Singh SN, Fletcher R, Platt M y colaboradores

#### *Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Veterans Affairs Medical Center, West Los Angeles, California; Department of Medical Affairs Medical Center, Washington D. C.; Department of Veterans Affairs, Hines y otros centros colaboradores; EE.UU.

#### *Título original:*

[Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation]

#### *Título en castellano:*

Amiodarona versus Sotalol en la Fibrilación Auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente que necesita tratamiento continuo. La conversión y el mantenimiento del ritmo sinusal son objetivos esenciales de la terapia, pero la estrategia óptima para lograr estos resultados a largo plazo aún es discutible. El *Sotalol*

*Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T)*, efectuado a doble ciego, comparó la eficacia de ambos fármacos en la restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA. El objetivo fue determinar si la amiodarona es superior al sotalol y si ambos son más eficaces que el placebo en el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA persistente.

## Métodos

Se incluyeron enfermos con FA documentada en forma electrocardiográfica durante por lo menos 72 horas y con FA todavía en el momento de la aleatorización y tratados con anticoagulantes. Se excluyeron pacientes con FA o aleteo auricular paroxísticos, sujetos con insuficiencia cardíaca clase III o IV, con depuración de creatinina por debajo de 60 ml/minuto, con intolerancia a los beta bloqueantes y con antecedentes de síndrome de QT largo. Aunque en un principio se excluyeron pacientes con FA de más de 12 meses de duración, esta restricción se eliminó en etapas posteriores de la investigación.

Al inicio, los participantes fueron sometidos a electrocardiograma, radiografía de tórax, hemograma, estudio de orina, pruebas de función tiroidea y determinación de enzimas hepáticas y de nivel de digoxina en sangre. El cociente internacional normatizado (RIN) debía estar entre 2 y 3 antes del intento de cardioversión. La respuesta ventricular se controló con diltiazem, verapamilo y digoxina de manera tal que la frecuencia cardíaca se mantuviera en 60 a 90 latidos por minuto. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo y el tamaño de la aurícula se conocieron por ecocardiografía. Se valoró la calidad de vida con el *Medical Outcomes Study 36-item Short Form General Health Survey (SF-36)* que contempla 8 dominios del estado de salud: bienestar mental y general; funcionamiento social y físico; función física y emocional y dolor y vitalidad. Los pacientes fueron sometidos a prueba de ejercicio según el protocolo Naughton modificado.

Se asignaron 800 mg de amiodarona durante los primeros 14 días, 600 mg los siguientes 14 días, 300 mg por día durante el primer año y 200 mg diarios desde allí en adelante o, a sotalol, 80 mg 2 veces por día durante la primera semana y 160 mg 2 veces por día, desde entonces. En caso de que no ocurriera conversión espontánea hacia el día 28 posterior a la aleatorización se efectuó cardioversión (CV) con corriente directa. Se consideró que el procedimiento fracasó cuando no apareció ritmo sinusal o cuando el mismo duró menos de un minuto luego del *shock* de mayor energía. La administración de la droga en estudio se interrumpió si la FA recidivó después del segundo intento de CV. La dosis de los fármacos se redujo en enfermos que presentaron intervalo QT de más de 550 mseg. Los pacientes fueron retirados de la investigación en caso de aparición de hipertiroidismo. El tratamiento se interrumpió en forma definitiva en caso de arritmia (*torsade de pointes*), efectos adversos pulmonares, alteraciones hepáticas persistentes, insuficiencia cardíaca o broncoespasmo.

## Resultados

El estudio se realizó entre 1998 y 2002. Un total de 6 582 enfermos fueron evaluados en 20 centros; 665 fueron sometidos a aleatorización: 267 fueron asignados a amiodarona; 261 a sotalol y 137 a placebo. El índice de adhesión fue superior de manera significativa en los pacientes tratados con amiodarona (98.1%) en comparación con los que recibían sotalol (95.8%) o placebo (94.9%).

El 98.9% de los participantes era de sexo masculino; el 89.3%, de raza blanca; la edad promedio, de 67.1 años.

Entre la aleatorización y el día 28, 70 de 258 pacientes en el grupo de amiodarona (27.1%) presentó conversión espontánea en comparación con 59 de 244 enfermos en el grupo tratado con sotalol (24.2%) y con 1 de 132 pacientes en el grupo placebo (0.8%,  $p < 0.001$  respecto de ambos grupos activos). El resto de los pacientes fue sometido a CV eléctrica alrededor del día 28, sin éxito en el 27.7%, 26.5% y 32.1% de los casos en el grupo de amiodarona, sotalol y placebo, respectivamente. El índice total de conversión fue del 79.8%, 79.9% y 68.2% en igual orden ( $p = 0.01$  para la comparación con amiodarona y sotalol). El índice de CV fue mayor con la aplicación de disparos bifásicos respecto de monofásicos, pero el éxito no difirió en forma significativa entre los grupos en términos de duración de la FA. Sin embargo, fue mayor en el grupo que presentó la arritmia durante no más de un año.

La amiodarona y el sotalol resultaron mucho más eficaces que el placebo en prolongar el tiempo promedio hasta la primera recurrencia ( $p < 0.001$ ). Ambos fármacos fueron superiores al placebo en subgrupos definidos según la duración de la FA (menos o más de un año), la presencia o ausencia de enfermedad cardíaca isquémica y la existencia de síntomas de arritmia. Por su parte, la amiodarona resultó superior al sotalol en todos los subgrupos con excepción de los pacientes con enfermedad cardíaca isquémica. En el grupo asignado a amiodarona, el tiempo hasta la recurrencia de FA fue mayor en el subgrupo sin enfermedad isquémica en comparación con pacientes con

patología isquémica (867 días *versus* 569 días). Los valores correspondientes en el grupo tratado con sotalol demostraron la tendencia inversa (180 días en pacientes sin patología isquémica y 428 días en aquellos con enfermedad isquémica).

Los puntajes en la escala de funcionamiento físico, salud general y funcionamiento social del SF-36 fueron mucho más favorables en pacientes que lograron el ritmo sinusal en comparación con aquellos con FA persistente.

También hubo una tendencia a mejoría en los puntajes de vitalidad en el primer grupo. Las diferencias en las limitaciones en el desempeño físico, dolor, limitaciones emocionales y salud mental entre los grupos no fueron significativas.

En la comparación de los tres grupos aleatorizados, no se registraron diferencias sustanciales en los puntajes de calidad de vida desde el inicio hasta el año, con excepción de un descenso en el puntaje de salud mental en el grupo tratado con amiodarona. La reducción de la frecuencia cardíaca en reposo y durante el ejercicio máximo fue mayor en pacientes que permanecieron en ritmo sinusal en comparación con aquellos con FA persistente. Sin embargo, no hubo una relación evidente entre los puntajes de calidad de vida y la capacidad para el ejercicio.

No se produjeron diferencias en la frecuencia de efectos adversos entre los grupos de estudio, con excepción de un leve incremento en la frecuencia de episodios de sangrado menor en los pacientes tratados con amiodarona, respecto de los asignados a sotalol o placebo (8.33 por cada 100 pacientes/año de seguimiento *versus* 6.37 y 6.71, respectivamente). La frecuencia de hemorragia mayor fue de 2.07, 3.10 y 3.97 por cada 100 pacientes/año de observación en los enfermos tratados con amiodarona, sotalol y placebo, respectivamente; los valores correspondientes de accidente cerebrovascular (ACV) menor fueron de 1.19, 0.68 y 0.96; mientras que para ACV mayor resultaron 0.87, 2.03 y 0.95 por cada 100 pacientes/año de seguimiento, en igual orden. Se registraron 2 casos de efectos pulmonares adversos no fatales en el grupo de amiodarona y 1 en el grupo placebo. Entre los pacientes que recibieron sotalol se registró un episodio de *torsades de pointes* no fatal.

Trece pacientes fallecieron en el grupo amiodarona, 15 en el grupo sotalol y 3 en el grupo placebo. El índice de mortalidad fue de 1.3 en los pacientes tratados con amiodarona en comparación con placebo ( $p = 0.19$ ) y de 1.8 en los enfermos asignados a sotalol respecto del placebo ( $p = 0.11$ ).

## Discusión

Durante la fase de terapia estable del SAFE-T, tanto la amiodarona como el sotalol se asociaron con índices similares de cardioversión espontánea y eléctrica, un efecto sustancialmente mayor al registrado en pacientes del grupo placebo.

Por lo tanto, afirman los autores, los resultados ponen de manifiesto la importancia de llegar al estado de equilibrio con la terapia antiarrítmica antes de la CV eléctrica, cuando el ritmo sinusal sostenido es el objetivo terapéutico final en pacientes con FA.

Un hallazgo inesperado fue que tanto la amiodarona como el sotalol se asociaron con un tiempo similar hasta la primera recurrencia de FA en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica. Sin embargo, el sotalol se asoció con mayor tiempo de ritmo sinusal sostenido en pacientes con patología isquémica, en comparación con aquellos sin enfermedad isquémica; mientras que lo inverso ocurrió en pacientes tratados con amiodarona.

La restauración y el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA acompañó la mejoría sustancial en ciertos dominios de la calidad de vida. Los autores recuerdan que este parámetro está comprometido en sujetos con FA crónica; sin embargo, no todos los estudios encontraron mejoría después de la recuperación del ritmo sinusal. Los hallazgos del estudio actual avalan investigaciones anteriores que sugirieron que ambos fármacos son igualmente eficaces en el tratamiento de estos enfermos. Además, se constató que el perfil de seguridad de amiodarona y sotalol fue semejante. Sin embargo, que la amiodarona no resulte superior al sotalol en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica tiene consecuencias clínicas importantes. Ambos fármacos reducen la respuesta ventricular durante las recidivas de la FA mediante la depresión de la conducción auriculoventricular. Por lo tanto, concluyen los autores, el uso de esquemas estandarizados permitirá diferenciar el verdadero papel del control de la frecuencia y del ritmo en pacientes con FA y crear compuestos antifibrilatorios auriculares.

## Autoevaluación de Lectura

---

**¿Cuál de las siguientes drogas es más eficaz en la conversión de la fibrilación auricular a ritmo sinusal?**

- A. Amiodarona.
- B. Sotalol.
- C. Ninguna es eficaz.
- D. Ambas son eficaces.

**Respuesta Correcta**

---

## ● LA DISFUNCION ENDOTELIAL SERIA CLAVE EN EL DETERIORO DE LA PERMEABILIDAD GLOMERULAR

Pisa, Italia

La barrera glomerular constituye el bloqueo renal físico del flujo irrestricto de moléculas desde el compartimiento vascular al espacio urinario, por lo que la disfunción endotelial del glomérulo sería un factor clave en el deterioro de su permeabilidad.

**Biomedicine & Pharmacotherapy** 59(1-2):30-37, Ene 2005

*Autores:*

Camici M

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Internal Medicine Department, Pisa University, Pisa, Italia

*Título original:*

[Renal Glomerular Permeability and Vascular Endothelium]

*Título en castellano:*

Permeabilidad Selectiva del Glomérulo Renal y Endotelio Vascular

### Introducción

La proteinuria no sólo es un buen signo de reconocimiento de patología renal sino que, además, es un factor de riesgo independiente para la progresión de la insuficiencia renal, la morbilidad y la mortalidad cardiovascular. Resulta obvia la relevancia de comprender los mecanismos moleculares subyacentes y los cambios estructurales que llevan a esta pérdida proteica a través de la "barrera" glomerular.

La proteinuria es un rasgo característico de las glomerulopatías primarias y secundarias. Se reconocen dos mecanismos fundamentales responsables de la excreción urinaria anormal de proteínas, que caracteriza a todas las patologías glomerulares con o sin síndrome nefrótico. El primero es el incremento de la permeabilidad capilar glomerular, que lleva al pasaje de albúmina y proteínas de alto peso molecular. El segundo, el consiguiente deterioro del mecanismo de reabsorción de todas las proteínas y, en particular, las de bajo peso molecular, a nivel de las células epiteliales del túbulo proximal. Este último mecanismo representa el enlace entre la proteinuria y la lesión intersticial con progresión de la patología renal.

La barrera glomerular selecciona a las moléculas de acuerdo con su tamaño, forma y carga iónica y previene, casi en forma completa, que grandes macromoléculas alcancen el espacio de Bowman. El endotelio fenestrado, cubierto con el glucocáliz, la membrana basal glomerular (MBG) y las hendiduras de filtración epitelial, se localizan en serie para hacer posible este filtrado altamente selectivo.

Las tres estructuras mencionadas parecen funcionar como una unidad y desempeñan una función integrada: la lesión de cualquiera de ellas podría llevar a una proteinuria severa. En este estudio,

el autor se refiere sólo a los últimos conocimientos sobre la estructura molecular del endotelio glomerular, que participa en la permeabilidad selectiva y cuyo daño puede ocasionar la pérdida de proteínas plasmáticas.

### **Interacción entre podocitos y endotelio**

El endotelio –conjunto de células que revisten cada vaso sanguíneo– es el órgano más extenso del organismo y una de sus funciones es el mantenimiento de la homeostasis vascular. Una vez que estas células se lesionan, pierden el fenotipo maduro de perfil anticoagulante, antiinflamatorio y antiproliferativo y adquieren un fenotipo embriogénico de características procoagulantes, proinflamatorias y mitógenas (disfunción endotelial).

En cultivos de células glomerulares endoteliales, los podocitos humanos muestran su influencia sobre las propiedades de la barrera endotelial a través de mediadores como el factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV). Un estudio reciente demostró el requerimiento del FCEV derivado de los podocitos para la organización y el mantenimiento de las células glomerulares endoteliales, así como para la función de la barrera de filtración.

Las angioproteínas, factores de crecimiento específicos de las células endoteliales y promotores de su maduración y estabilización, se oponen a algunas de las funciones del FCEV. Esto sugiere que el balance entre la acción del FCEV y las angioproteínas podría regular la función glomerular.

### **Interacción entre membrana basal glomerular y endotelio**

La MBG es una membrana basal muy gruesa que se interpone entre las células glomerulares endoteliales y el epitelio visceral (podocitos). Lo que se investiga es cuál es el enlace entre las células del endotelio glomerular y la MBG.

Los componentes más importantes de la MBG son la laminina, el colágeno IV y los proteoglicanos. Las largas cadenas de carbohidratos que se unen a estos últimos imparten carga negativa a la molécula y contribuyen a la carga negativa de la MBG; en particular, se cree que esto es importante para la función de ultrafiltración selectiva de la MBG.

La MBG es inusualmente gruesa porque durante el desarrollo surge de la fusión entre dos membranas basales: una sintetizada por el endotelio y la otra, por el epitelio. Ambos tipos celulares aportan laminina a la MBG; cuando estas células son incapaces de sintetizar laminina de manera apropiada, la MBG se rompe.

Como resultado de esto, no se completa la glomerulogénesis y fracasa la vascularización. Esto evidencia la gran relación que existe entre la MBG y las células del endotelio glomerular, importantes para mantener la barrera de filtración y también para la organización vascular del glomérulo.

La disfunción endotelial, más que otras causas renales –como una patología de los podocitos–, podría ocasionar ciertos trastornos nefróticos.

### **Interacciones moleculares en la interfaz entre el plasma y el endotelio**

El glomérulo difiere de otros lechos capilares fenestrados o no fenestrados en varios aspectos. La magnitud de la conducción hidráulica glomerular y la presión de flujo de la circulación sanguínea son considerablemente mayores al resto de los capilares. Desde un punto de vista anatómico, los capilares glomerulares son únicos porque poseen barreras inexistentes en otras localizaciones, como la membrana fenestrada, crucial para limitar el pasaje de fluidos y solutos. El funcionamiento normal de la barrera endotelial depende de las proteínas plasmáticas; además de la albúmina, podrían necesitarse otras proteínas plasmáticas para el mantenimiento de la permeabilidad capilar normal. Éstas aportarían cargas negativas al glucocáliz y, por lo tanto, a la pared vascular, al reducir la permeabilidad para las macromoléculas aniónicas. Se cree que un defecto en estas proteínas podría causar microalbuminuria, luego asociada con morbilidad vascular y mortalidad cardiovascular.

### **Glucocáliz endotelial**

La MBG es el sitio más importante en que se advierte la función de la barrera glomerular originada en cargas negativas. Algunos hallazgos recientes sugieren que el endotelio glomerular fenestrado podría estar cubierto por un diafragma similar al que cubre las fenestraciones de otros lechos vasculares. Algunos estudios previos mostraron una capa celular gruesa (glucocáliz) que cubre a las células endoteliales. Este glucocáliz, compuesto sobre todo por proteoglicanos, podría representar una importante barrera de cargas iónicas para el filtrado glomerular; además, hasta cierto punto podría funcionar como una barrera de selectividad por tamaño.

### **Factores circulantes de permeabilidad e inhibición**

Recientemente, diversos autores demostraron que la permeabilidad glomerular podría ser resultado del balance entre algunos factores plasmáticos que la favorecen y otros que la inhiben. Existen cinco constituyentes plasmáticos normales, pertenecientes a las lipoproteínas de alta densidad que, *in vitro*, inhiben la permeabilidad que induce la glomeruloesclerosis segmentaria focal; el autor menciona la Apo-J como relevante, por su demostrada inhibición del complemento. Otro de los agentes propuestos es la albúmina, un transportador de ácidos grasos que modifican las características originales de la albúmina en cuanto a carga y conformación espacial. Algunos análisis bioquímicos recientes indican que algunos compuestos derivados de la albúmina incrementarían la permeabilidad endotelial a las macromoléculas.

### **Caveolas y funciones glomerulares endoteliales**

La transcitosis, transporte de moléculas plasmáticas a través del endotelio vascular, está gobernada por tres tipos de factores: fuerzas de conducción plasmática (presiones hidrostática y oncótica que generan los gradientes de filtración); propiedades fisicoquímicas de las moléculas transportadas (tamaño, forma, carga, química y gradientes de concentración para la difusión); y propiedades y actividad de las células endoteliales.

Las células endoteliales son capaces de regular la permeabilidad vascular mediante 3 grupos de receptores: de la mediación vascular, de la endocitosis y de la transcitosis. Los *caveolas* son estructuras lipídicas vesiculares que representan sitios específicos de la membrana plasmática para la transcitosis de moléculas a través de las células endoteliales. La transcitosis mediada por *caveolas* es un mecanismo de transporte transendotelial importante de albúmina y otros nutrientes ligados a la albúmina como los ácidos grasos y los compuestos hormonales.

Los *caveolas* son ubicuos en las membranas plasmáticas de las células endoteliales, donde regulan las señales del óxido nítrico. Este último desempeña una actividad importante en la regulación de la hemodinamia renal y sus funciones: diversos trastornos renales exhiben menores niveles de óxido nítrico.

Existe una asociación entre proteinuria y compromiso vascular; esto sugiere que la proteinuria no sólo refleja patología renal sino que, además, se asocia con inestabilidad vascular sistémica. Esta asociación entre proteinuria e incremento de la permeabilidad vascular sistémica refleja un trastorno, también sistémico, en el sistema de *caveolas* de difusión endotelial.

### **Uniones estrechas y endotelio glomerular**

Las células endoteliales sirven como barrera entre los distintos compartimientos fisiológicos y controlan el intercambio de moléculas entre ellos.

Las uniones estrechas (*zonula occludens*) forman un cinturón continuo entre los dominios apicales y laterales de la membrana plasmática de las células endoteliales vecinas y regulan el pasaje de moléculas a través de los espacios epiteliales intercelulares (función de compuerta) en forma selectiva. Se demostró que la disrupción de estas estructuras da lugar a algunas brechas entre las células endoteliales que producen incremento en la permeabilidad endotelial.

### **Conclusiones**

Algunos estudios recientes sobre patologías genéticas indican que los podocitos (células epiteliales especializadas del glomérulo) y los diafragmas fenestrados son importantes para la restricción de la pérdida de proteínas en el proceso de filtración glomerular. No obstante, algunos adelantos recientes dirigen la atención hacia la función que desempeñan las células endoteliales en la permeabilidad selectiva del glomérulo y la pérdida de proteínas. Una disfunción en el endotelio glomerular podría ser trascendental en el desarrollo de trastornos en la permeabilidad glomerular selectiva y su consecuente proteinuria.

Según el autor, estos hallazgos podrían ser de gran utilidad para el control de un eventual tratamiento farmacológico y el potencial desarrollo de terapias génicas.

Estas nuevas áreas de investigación brindan grandes posibilidades en lo que respecta al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la patología renal proteinúrica.

## Autoevaluación de Lectura

---

### ¿Qué elementos son responsables de la selectividad del filtrado glomerular?

- A. El endotelio fenestrado cubierto con glucocáliz.
- B. La membrana basal glomerular.
- C. Las hendiduras de filtración epitelial.
- D. Todas son correctas.

#### Respuesta Correcta

---

## ● EVALUAN INSTRUMENTOS DE MEDICION DE CALIDAD DE VIDA EN LA EPOC

Oxford, Reino Unido

La mayoría de los instrumentos genéricos y específicos de la enfermedad son adecuados en el contexto de exacerbaciones agudas de bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y revelan que éstas se asocian con deterioro sustancial de la calidad de vida.

**Pharmacoeconomics** 23(4):345-363, 2005

*Autores:*

Doll H y Miravittles M

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Oxford Outcomes, Old Barn, Jericho Farm, Cassington, Oxford, Reino Unido; Servei de Pneumologia, Institut Clínic de Pneumologia i Cirurgia Toràctica (IDIBAPS), Hospital Clínic, Barcelona, España

*Título original:*

[Health-Related QOL in Acute Exacerbations of Chronic Bronchitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Review of the Literature]

*Título en castellano:*

La Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Exacerbaciones Agudas de Bronquitis Crónica y Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica. Revisión de la Bibliografía

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la bronquitis crónica (BC) son patologías muy prevalentes, asociadas con elevada morbilidad y mortalidad.

En su transcurso ocurren exacerbaciones agudas, caracterizadas por aumento de la disnea, del volumen de esputo y mayor purulencia. En promedio, los pacientes con EPOC experimentan entre 1 y 3 exacerbaciones agudas por año, según la gravedad de la obstrucción de la vía aérea. Estos episodios representan la causa más común de internación y muerte en sujetos con enfermedades pulmonares crónicas, lo cual ocasiona consecuencias económicas sustanciales para el paciente y la sociedad.

La EPOC se asocia con un compromiso importante de la calidad de vida relacionada con la salud (HR-QOL [*health-related quality of life*]), inclusive en pacientes con enfermedad leve. En especial, estos efectos se advierten con algunos instrumentos, como el *Medical Outcomes Study Short-Form (SF)-36* en sus dominios de función física, emocional y de salud mental. La disnea es considerada uno de los síntomas que ocasiona más distrés en las enfermedades bronquiales crónicas. El síntoma empeora más durante las exacerbaciones agudas, lo que ocasiona mayor deterioro de la HR-QOL. Se cree que las exacerbaciones agudas representan uno de los factores causales más importantes en la progresión de la EPOC y, en particular, en la declinación del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>). Por lo general, la gravedad y frecuencia de las crisis agudas aumentan en el curso de la patología, mientras se deteriora de manera constante el estado de bienestar general.

La importancia de medir la HR-QOL es cada vez más reconocida. Sin embargo, si bien existe amplia información en relación con la HR-QOL de pacientes con BC y con EPOC, sólo en ocasiones se estudiaron las consecuencias de las exacerbaciones sobre la calidad de vida. De hecho, no es

apropiado generalizar los datos que se obtuvieron en enfermos durante la fase estable a aquellos en períodos de exacerbaciones, sobre todo debido a que la HR-QOL sólo muestra una asociación moderada con los síntomas y los parámetros fisiológicos. Por lo tanto, las exacerbaciones agudas pueden ocasionar consecuencias importantes sobre la HR-QOL sin que se detecten cambios sustanciales en la función pulmonar.

El objetivo de esta revisión fue analizar la bibliografía al respecto para conocer el estado actual de la valoración de HR-QOL en el contexto de las crisis agudas y establecer recomendaciones para la investigación venidera.

## Material y métodos

La búsqueda se efectuó a través de *MEDLINE* (desde 1966), *EMBASE* (desde 1985), *Biological Abstracts* (desde 1985) y *PsychINFO* (desde 1967) hasta 2003.

## Resultados

Se identificaron 50 artículos que evaluaron en forma específica HR-QOL; 22 se excluyeron porque no consideraron este parámetro durante exacerbaciones agudas; 21, de los restantes 28, fueron trabajos de evolución y 7, revisiones.

En las 21 investigaciones se aplicaron 17 mediciones distintas de calidad de vida; 10 sólo utilizaron un instrumento de valoración, mientras que 11 aplicaron 2 o más cuestionarios. El interrogatorio específico de enfermedad *St George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) fue el más utilizado (9 trabajos); 4 análisis (3 estudios individuales) aplicaron el cuestionario genético *Nottingham Health Profile* (NHP); y 3 análisis (2 trabajos individuales) emplearon el SGRQ y el NHP.

También se incluyeron varias mediciones genéricas, entre ellas el índice de *Katz Activities of Daily Living* (ADL); el SF-36; el *Sickness Impact Profile*; el *Health Utilities Index*; la escala de recursos sociales *Older American Research and Service Center*; la escala de depresión *Yesavage*; el *Measure Your Medical Outcome Profile* (MYMOP); el *Medical Outcomes Study 6-item General Health Survey* (MOS-6A); y el *EuroQOL* (EQ-5D), entre otros.

Sólo en 4 trabajos se valoró en forma específica el rendimiento de las mediciones de HR-QOL durante las exacerbaciones agudas de BC o EPOC y los cuestionarios que se emplearon son *Cronic Respiratory Disease Questionnaire* (CRQ), SGRQ, NHP y la evaluación comparativa del MYMOP, del MOS-6A genérico y del EQ-5D.

Un estudio comparó el NHP y el SGRQ y encontró que ambos instrumentos fueron igualmente válidos, aunque el último pareció más sensible para detectar diferencias entre pacientes. Sin embargo, el SGRQ (y, en particular, su dominio de síntomas) fue menos apto para identificar cambios en la HR-QOL asociados con exacerbaciones agudas. Los dominios de energía, morbilidad física y sueño del NHP resultaron más sensibles a las modificaciones en la calidad de vida. La poca capacidad del dominio sintomático del SGRQ podría reflejar el tipo de construcción de dicha sección, que permite evaluar síntomas crónicos en el año (o mes) previo más las manifestaciones relacionadas en forma específica con las exacerbaciones agudas.

El CRQ permitió mediciones válidas y fue útil para detectar los cambios agudos en la HR-QOL (y en la disnea) asociados con exacerbaciones agudas en EPOC. Los pacientes que no presentaron recurrencias luego del episodio agudo tuvieron mejorías moderadas o importantes en todos los dominios del CRQ y cambios positivos más amplios en el *Transitional Dyspnoea Index* (TDI). Estas modificaciones se correlacionaron con la evolución clínica y los parámetros funcionales, el FEV<sub>1</sub>. En un estudio se valoró el funcionamiento de 3 instrumentos de HR-QOL en exacerbaciones agudas de BC. En general, los puntajes del MYMOP fueron más sensibles a los cambios en la calidad de vida que los valores en la MOS-6A o EQ-5D. Los autores de dicha investigación concluyeron que el MYMOP podría ser útil de manera potencial para evaluar la evolución del enfermo asociada con exacerbaciones agudas en BC.

### *HR-QOL durante exacerbaciones agudas*

Quince de los 21 estudios refirieron puntajes de HR-QOL medidos durante el episodio agudo de BC o EPOC, donde se aplicaron el SGRQ, SF-36, el NHP, el CRQ y el BDI/TDI. Los enfermos incluidos en todas estas investigaciones refirieron peor calidad de vida durante las exacerbaciones agudas. En uno de los estudios, tres cuartas partes de los enfermos tuvieron QOL desfavorable durante las exacerbaciones agudas. Los dominios de función física, emocional, salud global y vitalidad del SF-36 se vieron afectados en forma particular durante los episodios agudos. En relación con el NHP, las secciones de actividad y sueño fueron las más comprometidas durante las exacerbaciones agudas. Once trabajos evaluaron los cambios en la HR-QOL asociados con exacerbaciones agudas y su

tratamiento. Estos estudios mostraron que los cambios más importantes ocurren en el transcurso de estos episodios aun cuando el FEV<sub>1</sub> se modifique poco. En un trabajo, los cambios en el puntaje del CRQ se asociaron de manera sustancial con la distancia de caminata en 6 minutos, con los cambios en el FEV<sub>1</sub> y en la capacidad vital forzada. Aunque algunos grupos consideran que el dominio de síntomas del SGRQ no es apropiado para evaluar los efectos de las exacerbaciones agudas sobre la calidad de vida, debido a que evalúa manifestaciones crónicas en el año o mes previo, otros investigadores observaron descensos más importantes en este dominio luego de la resolución de una exacerbación aguda en BC o EPOC.

La mejoría más notable se constató en el transcurso de las primeras 4 semanas y, en particular, en pacientes tratados con fluoroquinolonas, en comparación con aquellos que recibieron macrólidos, aun después del ajuste según el nivel de HR-QOL en el momento de presentación.

En relación con las mediciones genéricas, los puntajes del NHP mejoran de forma significativa en pacientes con BC en fase estable, respecto de períodos de exacerbación aguda. La mejoría más notable se constata en el dominio emocional del SF-36. El puntaje de este instrumento también mejora en forma notoria luego de la terapia antibacteriana.

Los resultados de las mediciones de HR-QOL se utilizaron como posibles parámetros predictivos de evolución en 7 de 21 trabajos. En 5 de los 7, la calidad de vida se asoció de manera significativa con la mortalidad y recidiva de internación por exacerbación aguda.

Una investigación comprobó una asociación no significativa entre los puntajes más altos del SGRQ y la mortalidad. En otro trabajo, la medición de calidad de vida según el SGRQ tuvo mayor correlación con la evolución fatal que el índice Katz ADL, aunque la mortalidad después de la exacerbación acompañó mayor dependencia funcional y depresión, según la escala Yesevage.

La dependencia funcional 2 semanas antes de la internación por exacerbación aguda también se asoció con mortalidad posterior. Por su parte, los resultados más adversos en el SGRQ, independientemente de la gravedad de la patología, se asociaron con reinternación por EPOC. La escala física del SF-36 se relacionó en forma sustancial con una nueva hospitalización por exacerbación aguda.

Los valores de HR-QOL se utilizaron como factor predictivo de evolución en 8 estudios. En 5 de ellos, el patrón de cambio en dichas escalas fue semejante al observado con las mediciones de evolución clínica.

## Discusión

La revisión de la bibliografía reveló pocos trabajos que evaluaron la calidad de vida durante las exacerbaciones agudas de BC o EPOC. En particular, sólo 21 investigaciones aplicaron instrumentos de HR-QOL, fenómeno que contrasta en forma clara con la cantidad de estudios que evaluaron la evolución clínica y el efecto del tratamiento en pacientes con BC y EPOC estable. De hecho, 3 revisiones recientes al respecto confirmaron el papel importante de la medición de la HR-QOL en términos de un tratamiento eficaz en estos casos.

Se sabe que las mediciones de calidad de vida y los parámetros fisiológicos brindan información independiente acerca de la condición del paciente. De hecho, los cambios en la funcionalidad respiratoria, en enfermos que mejoran en forma sustancial en términos de calidad de vida y de bienestar general, suelen ser moderados. La mejoría de la HR-QOL puede no corresponder a cambios positivos en el FEV<sub>1</sub>; es por ello que la salud global debe evaluarse con instrumentos particulares y no puede inferirse a partir de mediciones fisiológicas.

Sin embargo, la mayoría de los estudios de tratamiento en pacientes con exacerbaciones de BC y EPOC se basa en los cambios en parámetros funcionales que pueden evaluarse en forma fácil. Si bien el FEV<sub>1</sub> es un indicador confiable de otros parámetros de evolución clínica, es relativamente insensible a las modificaciones en el estado general de salud.

El SGRQ fue uno de los instrumentos más aplicados entre las mediciones específicas de enfermedad; además, es útil para caracterizar el curso temporal de la recuperación del estado de salud luego de un episodio agudo y muestra que la acumulación de exacerbaciones contribuye en forma adversa con la calidad de vida a largo plazo. Los enfermos con exacerbaciones frecuentes en el curso de un año tienen calidad de vida menos favorable que aquellos con episodios menos frecuentes. En general, los resultados del trabajo confirman la utilidad de las mediciones puntuales de calidad de vida en trabajos clínicos de antibacterianos.

Además, estas valoraciones pueden predecir recidiva y mortalidad.

## Conclusiones

Se requiere una definición reproducible de exacerbación aguda de EPOC/BC y una medición objetiva para determinar su gravedad de manera tal que los enfermos puedan ser clasificados en forma correcta. Los estudios venideros, concluyen los autores, deberán analizar la evolución de la

exacerbación aguda en términos de un amplio espectro de puntos finales de valoración, entre ellos, la calidad de vida.

---

## ● LA REACTIVACION DEL HERPESVIRUS 6 ES COMUN EN EL TRASPLANTE DE PRECURSORES HEMATOPOYETICOS

Seattle, EE.UU.

La reactivación del herpesvirus 6 humano es frecuente después del trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos y se asocia con retraso sustancial del implante de plaquetas y monocitos, mayor mortalidad, enfermedad de injerto *contra* huésped grave y disfunción neurológica.

**Clinical Infectious Diseases** 40(7):932-940, Abr 2005

*Autores:*

Zerr DM, Corey L, Kim HW y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Departments of Pediatrics, Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington y The Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, EE.UU.

*Título original:*

[Clinical Outcomes of Human Herpesvirus 6 Reactivation after Hematopoietic Stem Cell Transplantation]

*Título en castellano:*

Evolución Clínica de la Reactivación del Herpesvirus 6 después del Trasplante de Precursores Hematopoyéticos

### **Introducción**

Aproximadamente el 95% de los adultos tiene anticuerpos contra el herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6), ADN viral en saliva o en células de sangre periférica. La infección primaria ocurre durante la niñez temprana; luego, el virus permanece latente excepto en los períodos de supresión inmunológica. El HHV-6 se reactiva en el 33% al 48% de los enfermos sometidos a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos (TAPH) y dicha reactivación se asoció con hepatitis, neumonitis, reactivación del citomegalovirus (CMV), fiebre y exantema, mielosupresión y encefalitis. Sin embargo, no todos los resultados de los estudios coincidieron, posiblemente por diferencias metodológicas en la detección del virus y en la definición de los puntos clínicos a evaluar.

En este trabajo, los autores utilizan muestras de plasma en forma prospectiva de una amplia cohorte en enfermos sometidos a TAPH y realizan una revisión retrospectiva de la evolución clínica que siguieron los enfermos. El objetivo esencial es establecer el momento de reactivación del HHV-6 y las consecuencias de este fenómeno sobre la evolución de los pacientes.

### **Métodos**

Los enfermos recibieron el TAPH en 1998 y se incorporaron en un estudio prospectivo (con otros propósitos) para el cual era necesario tomar muestras de sangre todas las semanas durante los primeros 100 días que siguieron al trasplante. En este estudio se analizan las muestras para detectar HHV-6. Debido a que la reactivación vital ocurre poco después del trasplante, se incluyeron enfermos en quienes se dispuso de 5 o más muestras con 2 o más de ellas obtenidas después del día 0 (día de la intervención) y antes del día 30 posterior al TAPH. Se dispuso de alrededor de 9 muestras por cada paciente. En promedio, la primera y la última se tomaron 14 días y 77 días después del trasplante. Según el protocolo de la institución, los enfermos con anticuerpos contra el virus herpes simplex antes del TAPH reciben tratamiento profiláctico con dosis bajas de aciclovir, mientras que los enfermos que presentan antigenemia detectable para CMV luego del trasplante se tratan con ganciclovir.

El injerto de plaquetas se definió con un recuento de más de 50 000 plaquetas/ $\mu$ l sin transfusión durante una semana; para neutrófilos, la cifra debió ser de más de 500 células/ $\mu$ l por 3 días; para linfocitos, superior a las 300 células/ $\mu$ l y para monocitos, por encima de las 300 células/ $\mu$ l, también durante 3 días. Se consideró disfunción cerebral cuando el paciente debió someterse a tomografía o resonancia en la primera semana que siguió al trasplante así como también en enfermos con

convulsiones o delirio sin otra etiología posible. La presencia de neumonía idiopática se consideró ante la existencia de infiltrados pulmonares en un paciente con tos, dificultad respiratoria o requerimiento de oxígeno. La antigenemia positiva para CMV se constató por la detección del antígeno temprano del CMV en polimorfonucleares. La gravedad de la enfermedad de injerto *versus* huésped se estableció en grados 0 a 2 (bajo grado) y 3 a 4 (alto grado). La presencia de HHV-6, HHV-7 y CMV se conoció mediante reacción en cadena de polimerasa. Entre las variables del enfermo antes del trasplante se consideraron la edad, el sexo, el origen étnico, la enfermedad subyacente, la fuente de los precursores hematopoyéticos, la compatibilidad del dador en términos de antígenos de histocompatibilidad (HLA), la compatibilidad del donante en términos de sexo, el estado del enfermo en relación con infección por CMV, la irradiación corporal total como parte del tratamiento, la terapia de acondicionamiento y la administración de aciclovir.

## Resultados

Los 110 pacientes que integraron la cohorte actual de estudio fueron representativos del estudio principal. Se detectó HHV-6 en el 47% de los enfermos (52 de 110) y en el 10% (103 de 991) de las muestras. El nivel máximo promedio de HHV-6 entre los pacientes con reactivación fue de 138 copias/ml. El día aproximado de recolección de la primera muestra positiva fue el día 23. El 97% de las cepas virales correspondieron al tipo B y el 3% al tipo A. Todas las muestras fueron negativas para el HHV-7.

La presencia de neoplasias hematológicas (con excepción de aquellas en remisión primaria) y la menor edad fueron factores asociados con reactivación del HHV-6 en los pacientes que recibieron trasplante de un dador de otro sexo. La administración de esteroides predijo reactivación pero la relación sólo estuvo en el límite de la significación. Seis de los 10 enfermos que recibieron ganciclovir o foscarnet tuvieron reactivación del virus, pero el fenómeno ocurrió antes de la terapia antiviral.

En los pacientes con reactivación del HHV-6 se observó menor probabilidad de presentar injerto de plaquetas hacia el día 30 postrasplante (HR [*hazard ratio*] ajustado de 0.47). La fuente de las células progenitoras no afectó la relación entre la reactivación del HHV-6 y el injerto de plaquetas. En promedio y hacia el día 50, los enfermos con reactivación del HHV-6 recibieron una dosis acumulada de 71 unidades de plaquetas en 50 días de seguimiento, mientras que los pacientes sin reactivación, sólo unas 44 unidades ( $p = 0.02$ ).

La reactivación del HHV-6 se asoció de manera inversa con el injerto de monocitos (HR ajustado de 0.42); la compatibilidad HLA con el dador no afectó la relación entre el HHV-6 y el injerto de monocitos. Las restantes variables consideradas no contribuyeron en forma sustancial al modelo final.

Los pacientes con reactivación de HHV-6 tuvieron mayor riesgo de mortalidad global hacia el día 50 postrasplante (HR de 2.9). Se constató disfunción neurológica en el 3.6% (4 de los 110 pacientes) hacia el día 100. En 3 de ellos, la reactivación del HHV-6 precedió a la disfunción neurológica. Se comprobó una relación positiva, aunque no significativa, entre la reactivación del HHV-6 y el compromiso neurológico. Ningún paciente presentó signos obvios de deterioro mental en el momento de la reactivación del HHV-6; sin embargo, se observó insomnio, escasa coordinación y confusión intermitente en un sujeto entre los días 40 y 66. Otro enfermo padeció ansiedad e insomnio.

La reactivación del HHV-6 fue un factor sustancial de riesgo de enfermedad de injerto *versus* huésped grado 3-4 (HR ajustado de 4.9). La compatibilidad HLA con el dador no afectó la relación entre reactivación y aparición de la enfermedad pero fue un factor predictivo de patología grado 3 o 4. Se observó una asociación positiva, aunque no estadísticamente significativa, entre la reactivación del HHV-6 y la aparición de antigenemia de CMV. Hacia el día 100 postrasplante se registró neumonía idiopática en 14 pacientes; este trastorno no estuvo relacionado con la reactivación viral.

## Discusión

Mediante la aplicación de un procedimiento sensible y cuantitativo, para la determinación de HHV-6 en plasma a una de las cohortes más amplias sometidas a TAPH, se comprobó que el 47% de los enfermos experimentó reactivación viral y que dicho fenómeno tuvo consecuencias clínicas sustanciales. En coincidencia con investigaciones anteriores, se encontró que la reactivación del HHV-6 fue un hecho frecuente y que ocurrió poco tiempo después de la intervención; casi la mitad de los pacientes experimentó reactivación por HHV-6 y esto ocurrió en alrededor del 75% de los casos durante los primeros 30 días después del trasplante. En el 40% de los pacientes, la reactivación fue persistente, tal como lo demostró la detección de ADN viral en al menos dos muestras de plasma.

La edad inferior, el tratamiento con glucocorticoides, la incompatibilidad del donante en términos de sexo y el diagnóstico subyacente de una neoplasia hematológica en diversos estadios (con excepción de remisión primaria) fueron factores predictivos independientes de reactivación viral en pacientes sometidos a TAPH. Según los autores, los esteroides pueden afectar directamente el sistema inmunológico y, por lo tanto, la reactivación viral. Sin duda, la mejor comprensión de este y de otros factores contribuyentes será de gran importancia para diseñar protocolos específicos. La reactivación viral se asoció con retraso en el injerto de plaquetas y con mayor demanda de transfusión de dichas células. De hecho, varios estudios previos mostraron que el HHV-6 es capaz de suprimir células progenitoras en médula ósea, inclusive del linaje megacariocítico. Las consecuencias clínicas de la supresión medular asociada con el HHV-6 son significativas. Por su parte, se constató que la mayor viremia se relacionó con disfunción del sistema nervioso central. Los especialistas concluyen que los hallazgos del estudio actual confirman que la reactivación del HHV-6 es un hecho frecuente después del TAPH y que se asocia con enfermedad considerable en estos pacientes. La investigación venidera deberá contribuir al esclarecimiento de la relación entre la reactivación del virus y los diversos puntos clínicos de evolución y, en forma ideal, a la comprensión de la patogenia que interviene, de manera tal que se puedan crear protocolos especiales de prevención y tratamiento.

## Autoevaluación de Lectura

---

### ¿Qué efectos tiene la reactivación del HHV-6 en pacientes sometidos a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos?

- A. Retrasa el injerto de plaquetas y monocitos.
- B. Se asocia con mayor mortalidad.
- C. Se acompaña de enfermedad más grave de injerto versus huésped.
- D. Todos ellos.

#### Respuesta Correcta

---

## ● BENEFICIOS DE LA ERITROPOYETINA EN LA ANEMIA ASOCIADA AL CÁNCER

Colonia, Alemania

Los hallazgos de esta revisión muestran que el tratamiento con eritropoyetina en pacientes con anemia asociada con cáncer disminuye la necesidad de transfusiones sanguíneas e induce mayor respuesta hematológica.

**Journal of the National Cancer Institute** 97(7):489-498, Abr 2005

*Autores:*

Bohlius J, Langensiepen S, Schwarzer G y colaboradores

*Institución/es participante/s en la investigación:*

Department of Internal Medicine, University of Cologne, Colonia, Alemania

*Título original:*

[Recombinant Human Erythropoietin and Overall Survival in Cancer Patients: Results of a Comprehensive Meta-Analysis]

*Título en castellano:*

Eritropoyetina Recombinante Humana y Supervivencia en Pacientes con Cáncer: Resultados de un Exhaustivo Metaanálisis

### Introducción

La anemia es una complicación de alta prevalencia en los pacientes con cáncer y difiere en sus características según el tipo de neoplasia que éste presente y el tratamiento citostático que reciba.

Se cree que el tratamiento de la anemia asociada con el cáncer aliviaría los síntomas, mejoraría la calidad de vida de los pacientes y la respuesta al tratamiento para lograr una mayor supervivencia. Los resultados de los estudios realizados que evaluaron esta hipótesis son contradictorios. Históricamente, el tratamiento de elección para la anemia grave, con hemoglobina menor de 8 g/dl, ha sido la transfusión de sangre. Aunque es la forma más rápida de aliviar los síntomas asociados con la anemia existen riesgos asociados a corto y largo plazo, como la transmisión de enfermedades infecciosas y las reacciones inmunológicas. Existen dos formas de eritropoyetina recombinante humana analizadas en estudios clínicos aleatorizados. Los autores revisan los trabajos que evaluaron el tratamiento con eritropoyetina y la respuesta hematológica consecuente, la necesidad de realizar transfusiones sanguíneas, la presencia de efectos adversos y la supervivencia en general.

## **Métodos**

### *Búsqueda bibliográfica.*

Se efectuó la búsqueda de trabajos en el registro de estudios controlados Cochrane, en Medline, EMBASE y en las bases de datos de la Internet de estudios en realización. Se buscaron artículos publicados entre enero de 1985 y diciembre de 2001.

### *Criterios de inclusión.*

Se incluyeron sólo los estudios controlados y aleatorizados llevados a cabo en pacientes de todas las edades con diagnóstico clínico o histológico de neoplasia independientemente del tipo o estadio de la enfermedad y del tratamiento recibido. La eritropoyetina (epoetina alfa o beta) debía administrarse por vía subcutánea o intravenosa en dosis de al menos 300 U/kg por semana durante un mínimo de 4 semanas. El grupo control debía recibir idéntico tratamiento antineoplásico y de apoyo.

Se excluyeron los estudios sin finalizar, los estudios cruzados, los que no eran aleatorizados y aquellos con 10 o menos participantes por rama del estudio.

*Selección de estudios, evaluación de calidad y extracción de datos.* Se evaluó la calidad del estudio en el análisis de los procesos de aleatorización, la asignación de tratamientos, el papel de los médicos participantes, la documentación de abandono y el análisis de intención a tratar. Además, se definió a la respuesta hematológica como un aumento de la hemoglobina de 2 g/dl o más, o un aumento del hematócrito del 6% o más que no estuvieran relacionados con una transfusión sanguínea.

### *Análisis de datos y método estadístico.*

Se calculó el riesgo relativo para medir la efectividad del tratamiento. El número necesario de pacientes a tratar para evaluar la supervivencia se calculó a partir de los datos de estudios con información disponible en intervalos de tiempo elegidos arbitrariamente. Las causas potenciales de heterogeneidad se evaluaron mediante la realización de análisis de sensibilidad por valoración de los efectos de los niveles de hemoglobina al comienzo del estudio, el tipo de tumor, el tratamiento antineoplásico indicado, la duración y la calidad del estudio, la fuente de la información utilizada y la influencia de un único estudio grande en la efectividad del tratamiento con eritropoyetina.

## **Resultados**

### *Descripción de los estudios*

De un total de 1 592 estudios evaluados se seleccionaron 27 aleatorizados y controlados con 3 287 pacientes incluidos en el análisis. Trece estudios incluyeron pacientes con tumores sólidos, 6 incluyeron pacientes con neoplasias hematológicas, 2 a pacientes con síndromes mielodisplásicos y 6 evaluaron pacientes con neoplasias variadas. Todos los estudios compararon la eficacia del tratamiento con eritropoyetina que se inició al comienzo del estudio (con la indicación de transfusiones en caso necesario) en un grupo de pacientes en comparación con otro grupo que no recibió la eritropoyetina y sí transfusiones en caso de ser necesarias. En la mayoría de los estudios, la eficacia de la eritropoyetina se midió con respecto a la respuesta hematológica, la necesidad de transfusiones y los efectos adversos presentados.

También se evaluó la calidad de vida. Al comienzo, los trabajos se dividieron según el valor medio de hemoglobina en estudios de intervención (hemoglobina < 10 g/dl en 16 estudios y hemoglobina 10-12 g/dl en 5 estudios), por un lado, y estudios de prevención (hemoglobina > 12 g/dl en 5 estudios), por el otro. La duración del tratamiento varió entre 6 y más de 20 semanas.

### *Calidad del estudio*

Catorce de los estudios fueron realizados con grupo placebo-control, la mayoría incluyó el cálculo

de intención a tratar, 22 estudios se publicaron en su versión extensa y 5 como resúmenes. Se utilizaron datos no publicados en 19 de los 27 estudios, que representó el 89% de los pacientes.

#### *Pacientes que recibieron transfusiones de glóbulos rojos*

Los pacientes tratados con eritropoyetina presentaron un riesgo menor al 33% de recibir una transfusión que los pacientes no tratados. Los resultados del metaanálisis de regresión mostraron que el efecto del tratamiento en los pacientes con neoplasias hematológicas y síndrome mielodisplásico fue similar, pero mejor en los pacientes que presentaban tumores sólidos. De los análisis realizados se concluyó que la efectividad absoluta del tratamiento con eritropoyetina depende del riesgo de base que presente el paciente de recibir una transfusión.

#### *Unidades de glóbulo rojos transfundidas*

Se encontró un beneficio estadísticamente significativo en los pacientes tratados con eritropoyetina. En promedio, estos pacientes recibieron 1 unidad de sangre menos que el grupo control, que recibió un promedio de 3.57 unidades.

#### *Respuesta hematológica*

Esta respuesta se observó en 690 de 1 338 pacientes en el grupo que recibió eritropoyetina (mediana = 48%, con un rango entre 9% y 70%), en comparación con el grupo control con 142 pacientes de 1 009 (mediana = 11%, con un rango entre 0% y 27%). El riesgo relativo para la respuesta hematológica en el grupo que recibió eritropoyetina *versus* el grupo control fue de 3.60.

#### *Efectos adversos*

Basándose en 1 738 pacientes de 12 estudios se observaron eventos tromboembólicos, como ataque isquémico transitorio, accidente cerebrovascular o infarto de miocardio en 43 de 1 019 pacientes del grupo que recibió eritropoyetina (4%), y en 14 de 719 pacientes del grupo control (2%). El riesgo relativo aumentó en un 58% en los pacientes tratados, pero este aumento no fue estadísticamente significativo. Los datos sobre hipertensión se informaron en 1 656 pacientes de 12 estudios. El riesgo relativo de presentar hipertensión fue un 19% mayor en los pacientes tratados, pero este aumento tampoco resultó estadísticamente significativo. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en otros efectos adversos analizados, como hemorragia, trombocitopenia y exantema.

#### *Supervivencia*

En promedio, el tiempo medio de observación de los estudios incluidos en el análisis fue de 84 días (con un rango que varió entre 42 días y 7.17 años). A pesar de que los estudios eran clínicamente heterogéneos, no se observaron diferencias estadísticas significativas entre ellos. La probabilidad de supervivencia en el grupo control varió entre 0.82 a 1 a los 60 días de comenzado el tratamiento y de 0.73 a 100 luego de 150 días.

Para realizar el cálculo de la cantidad de pacientes a tratar se tomaron las probabilidades de supervivencia de 0.9 y 0.8 para los 60 y 150 días, respectivamente. Se calculó que el tratamiento con eritropoyetina de 29 pacientes prevendría 1 muerte dentro de los 150 días de iniciado el tratamiento.

### **Discusión**

Los hallazgos principales de la presente revisión señalan que los pacientes con cáncer tratados con eritropoyetina tienen menor necesidad de recibir transfusiones de glóbulos rojos y mayor respuesta hematológica en comparación con los pacientes no tratados. Según los autores, existen evidencias concluyentes que lo demuestran. Entre los pacientes con un 50% de riesgo de recibir transfusión de sangre, sería necesario tratar a 6 con eritropoyetina para prevenir que un paciente reciba una transfusión de sangre. Además, el tratamiento sería más efectivo en los pacientes con tumores sólidos que en pacientes con neoplasias hematológicas o síndromes mielodisplásicos. No se encontraron evidencias de que los niveles de hemoglobina al comienzo del tratamiento tuvieran influencia en su respuesta. En general, los estudios analizados presentaron buena calidad metodológica. No existe certeza suficiente para concluir que el tratamiento con eritropoyetina aumente el riesgo de hipertensión o de eventos tromboembólicos.

Este metaanálisis presentó evidencia sugestiva, pero no concluyente, la cual sugiere que el tratamiento con eritropoyetina mejora la supervivencia de los pacientes. Ninguno de los estudios analizados se diseñó o tiene poder estadístico suficiente como para determinar si la eritropoyetina mejora la supervivencia general. A partir de los datos disponibles y del poco tiempo relativo de seguimiento los autores estimaron que sería necesario tratar 55 pacientes durante 60 días para

evitar una muerte. Con un período de seguimiento de 150 días, la cantidad estimada de pacientes a tratar sería de 29. Sin embargo, los intervalos de confianza de estas estimaciones son amplios, lo que indica su escasa precisión.

Los resultados de este estudio referentes a la supervivencia de los pacientes difieren de dos estudios recientemente publicados, donde los pacientes tratados con eritropoyetina presentaron peores índices de supervivencia que aquellos no tratados. También se observó un aumento de la incidencia de eventos tromboembólicos. La diferencia más importante con uno de estos estudios es que los niveles de hemoglobina alcanzados en el primero fueron mucho mayores que los observados en este metaanálisis, lo que pudo haber contribuido al mayor número de eventos tromboembólicos. Debido a que los pacientes que recibieron eritropoyetina presentaron peores índices de supervivencia que los no tratados surgen, además, consideraciones fisiopatológicas. Los informes de estudios preclínicos advierten que las células de los tumores mamarios presentan altos niveles de eritropoyetina y de receptores para eritropoyetina. También las altas concentraciones de hemoglobina podrían reducir el aporte de oxígeno al tumor por el aumento de viscosidad o por tromboembolismo dentro del tumor, disminuyendo así la respuesta del tumor al tratamiento. Estos estudios no se incluyeron en la revisión porque fueron publicados luego del cierre de la investigación. Otros 6 estudios se publicaron desde ese momento y en ellos tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los grupos de pacientes tratados con eritropoyetina y los no tratados.

Dado que la evidencia actualmente disponible no es determinante, los autores concluyen señalando que la eritropoyetina no debería utilizarse para aumentar la supervivencia de los pacientes fuera del contexto de los estudios clínicos. Podría emplearse en forma rutinaria para aumentar los niveles de hemoglobina y disminuir la necesidad de transfusiones en pacientes con niveles descendentes de ésta que alcanzan los 10 g/dl.

En estos casos, concluyen los expertos, debería realizarse un seguimiento para detectar efectos adversos como hipertensión y complicaciones tromboembólicas.

## Autoevaluación de Lectura

---

**En relación con la anemia observada en los pacientes portadores de neoplasias, marque la opción correcta:**

- A. La anemia no es una comorbilidad frecuentemente asociada al cáncer.***
- B. Está demostrado que el tratamiento de la anemia asociada al cáncer con eritropoyetina es altamente eficaz para aumentar la supervivencia de los pacientes.***
- C. El tratamiento histórico de la anemia grave es la administración de eritropoyetina.***
- D. La anemia es una complicación de alta prevalencia en los pacientes con cáncer y difiere en sus características según el tipo de neoplasia que presente el paciente y el tratamiento citostático que reciba.***

### **Respuesta Correcta**