



Volumen 12, Número 6, Abril 2006

Resúmenes SIIC

EFICACIA Y TOXICIDAD DE UN ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA EN EL HEPATOCARCINOMA

Shatin, China

Comparación de la eficacia y seguridad de 2 esquemas quimioterápicos propuestos para el tratamiento del hepatocarcinoma no resecable. Doxorubicina y la combinación de cisplatino, interferón, doxorubicina y fluoruracilo parecen proveer respuesta similar en cuanto a eficacia, pero la toxicidad es superior para la combinación.

Journal of the National Cancer Institute 97(20):1532-1538, Oct 2005

Autores:

Yeo W y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Clinical Oncology, Chinese University of Hong Kong, Prince of Wales Hospital

Título original:

A Randomized Phase III Study of Doxorubicin versus Cisplatin/Interferon alpha-2b/Doxorubicin/Fluorouracil (PIAF) Combination Chemotherapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma

Título en castellano:

Estudio Aleatorizado Fase 3 que Compara Doxorubicina con la Combinación Cisplatino, Interferón, Doxorubicina y Fluoruracilo en Hepatocarcinoma no Resecable

Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa una neoplasia de alta intensidad para la cual sólo entre el 10% y 20% de los afectados son candidatos a cirugía curativa. Su incidencia varía según las áreas geográficas con un promedio mundial de 5% de todos los cánceres. La falta de posibilidades quirúrgicas en muchos casos se debe al gran tamaño de la lesión o bien a que es multifocal, a la invasión y trombosis de grandes vasos, a la coexistencia de cirrosis, a una reducida reserva hepática o a la extensión metastásica del tumor. Para quienes no existen chances de resección del tumor se utiliza tratamiento locorregional o sistémico; sin embargo, en los primeros sólo la embolización química transarterial ha mostrado utilidad en términos de supervivencia.

La efectividad de la quimioterapia para el CHC no resecable es dudosa y se han comunicado tasas de éxito entre 0% y 20%. Los agentes más utilizados fueron la doxorubicina, para la cual se informó una tasa de supervivencia a 4 meses de 20%; el interferón, que en algunos casos pareció superior a doxorubicina en supervivencia del paciente, respuesta tumoral y toxicidad; y la terapia combinada de doxorubicina, cisplatino y fluoruracilo con interferón o sin él, para la cual se obtuvieron resultados superiores a los anteriores.

El objetivo de este ensayo clínico de fase 3 consistió en comparar la eficacia y tolerabilidad de la terapia única con doxorubicina con la terapia combinada doxorubicina/cisplatino/fluoruracilo/interferón (PIAF) en pacientes con CHC no resecable.

Material y métodos

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución donde se llevó a cabo y en él se incluyeron pacientes de entre 16 y 74 años con diagnóstico de CHC irresecable o metastático, que presentaban una buena función hematológica, hepática (bilirrubinemia < 30 µmol/l) y renal

(clearance de creatinina > 50 ml/min). Se excluyeron mujeres embarazadas o en período de lactancia, pacientes con antecedentes de cáncer (excepto de piel, en la medida que éste no fuera melanoma), enfermedad grave asociada, presencia de metástasis óseas o cerebrales o ascitis y haber utilizado previamente quimioterapia por su CHC.

Los pacientes fueron asignados en forma aleatoria y abierta a uno de los 2 grupos de tratamiento en evaluación: uno de ellos (grupo doxorrubicina) incluyó doxorrubicina (60 mg/m²) el día 1 de la semana, cada 3 semanas, por un total de 6 ciclos; y el otro (grupo PIAF), recibió cisplatino (20 mg/m²) desde el día 1 al día 4; interferón (5 MU/m²) desde el día 1 al 4; doxorrubicina (40 mg/m²), el día 1 y 5-fluouracilo (400 mg/m²) entre los días 1 y 4 cada 3 semanas por 6 ciclos. Los pacientes en el grupo PIAF recibieron corticoides como parte del tratamiento antiemético.

Al ingreso se efectuó una historia clínica completa, examen físico y evaluaciones complementarias que incluyeron química sanguínea, hemograma y radiografía de tórax. También se efectuaron, dentro de las 4 semanas del inicio del estudio, tomografía computarizada de abdomen y pelvis, ecografía abdominal y centellograma corporal. La respuesta se evaluó luego de 3 y 6 ciclos de tratamiento y fue definida de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud. Se definió respuesta completa cuando no se observaron evidencias clínicas o radiográficas de la presencia de tumor y los niveles de alfa feto proteína se hubiesen normalizado en caso de haber estado elevados. Se estableció como respuesta parcial la reducción del tumor en más de un 50% de su tamaño sin haber aparecido lesiones nuevas. Se precisó como enfermedad estable la respuesta menor que parcial o cuando el tumor aumentó en dimensiones en no más del 25% y sin aparición de lesiones nuevas. Se definió progresión cuando el tamaño tumoral se incrementó en al menos el 25% o se advirtió desarrollo de lesiones nuevas.

Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de *log-rank*, el método de Kaplan-Meier, el análisis de regresión de Cox, la regresión logística y se calculó el riesgo proporcional.

Resultados

Se incorporaron 188 pacientes con CHC que fueron asignados en proporción 1:1 a cada uno de los 2 grupos de tratamiento (n = 94 cada grupo). Estos grupos no difirieron en cuanto a sus características al momento de la incorporación en el estudio. Los 94 pacientes de cada grupo resultaron evaluables para supervivencia, en tanto que 11 individuos (8 de doxorrubicina y 3 de PIAF) no lo fueron (por diversos motivos) para respuesta al tratamiento, que pudo reevaluarse en 86 pacientes de doxorrubicina y 91 de PIAF.

De los 86 individuos evaluados del grupo doxorrubicina, 9 presentaron respuesta parcial, 37 enfermedad estable y 40 progresión; en tanto que de los 91 individuos del grupo PIAF, 19 presentaron respuesta parcial, 35 enfermedad estable y 37 enfermedad progresiva. Así, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en relación con la respuesta global al comparar los 2 grupos (p = NS).

A algunos pacientes que respondieron a la quimioterapia (4 del grupo doxorrubicina y 7 de grupo PIAF) se les efectuó resección quirúrgica del tumor residual y a los 11, algún tratamiento ulterior posoperatorio (radioterapia o quimioterapia).

Ciento sesenta y tres pacientes (79 del grupo doxorrubicina y 84 del grupo PIAF) murieron durante el período de seguimiento; la supervivencia fue similar para ambas ramas de tratamiento.

Se observaron eventos de toxicidad asociada a las drogas en estudio en 3% de los pacientes evaluados; PIAF, respecto de doxorrubicina, se relacionó con una mayor proporción de episodios de neutropenia (p = 0.003), trombocitopenia (p < 0.001) e hipokalemia (p < 0.007).

La presencia de niveles más elevados de albúmina sérica se asoció con mejor respuesta al tratamiento; por el contrario, la hiperbilirrubinemia o el incremento de alanina amino transferasa se asociaron con respuesta reducida.

Discusión

Los resultados de este estudio de fase 3 demuestran que la proporción de respuestas a doxorrubicina y PIAF se hallan dentro de las ya comunicadas a partir de datos de estudios de fase 2 pero con una ligera ventaja, aunque no estadísticamente significativa, a favor de PIAF. Además, este tratamiento indujo una mayor frecuencia estadística de fenómenos de neutropenia y trombocitopenia, aunque no de episodios febriles asociados con la neutropenia, y ambos tratamientos provocaron cierto grado de disfunción hepática, quizá como consecuencia de la preexistencia de hepatopatía crónica asociada al virus de la hepatitis B, entidad altamente prevalente en la región de donde provenían los pacientes incorporados en esta investigación.

Los autores aseguran que, en conjunto, los datos de eficacia y seguridad, y en ausencia de una clara

ventaja en cuanto a respuesta y supervivencia del paciente con CHC, PIAF no debería indicarse como tratamiento de primera línea, debido a su mayor tasa de eventos adversos asociados a este tratamiento.

También queda claro que a partir del análisis exploratorio de los posibles factores pronósticos de respuesta al tratamiento y la supervivencia del paciente, la presencia de normoalbuminemia se asocia con mejor evolución; otros autores ya habían llegado a conclusiones similares y señalaban que además de la albúmina plasmática, la edad inferior a 60 años, la ausencia de ascitis y la normalidad en los niveles de bilirrubina se relacionan también con pronóstico favorable en individuos con CHC que reciben quimioterapia.

Por último, los expertos señalan que sin un adecuado plan para llevar a cabo ajuste de dosis de estas drogas ante la eventualidad de efectos tóxicos, la eficacia real de PIAF no puede investigarse formalmente, por lo que se requieren más datos e investigaciones a futuro.

ESTRATEGIAS PARA LA DETECCION DE METASTASIS DEL CARCINOMA DE CELULAS RENALES

Nueva Delhi, India

En este estudio retrospectivo se describen las estrategias de evaluación de pacientes con carcinoma de células renales tendientes a la detección y resolución de las recidivas metastásicas.

Indian Journal of Cancer 42(4): 173-177, Oct 2005

Autores:

Sivaramakrishna B y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Urology, All India Institute of Medical Sciences

Título original:

Pattern of Metastases in Renal Cell Carcinoma: A Single Institution Study

Título en castellano:

Patrón de las Metástasis del Carcinoma de Células Renales: Estudio Unicéntrico

Introducción

Actualmente, el carcinoma renal (CR) se diagnostica con frecuencia de manera casual y, en general, en estadios más tempranos, como consecuencia del uso extendido de los métodos de diagnóstico por imágenes. Este hecho ha resultado en una mejoría del pronóstico de estos pacientes y la habitual curación con cirugía como único tratamiento.

Para el CR metastásico se han elaborado y propuesto normas de procedimientos y la metastasectomía, en casos seleccionados, se asocia con 75% de supervivencia a 5 años. Dado que no existen datos y normas para estos casos en India, los autores de este estudio se propusieron estudiar el patrón de las metástasis asociadas a CR inicialmente localizado y estandarizar un protocolo de seguimiento.

Material y métodos

Se analizaron retrospectivamente los registros de los pacientes portadores de CR que consultaron en un único servicio entre enero de 1988 y diciembre de 2003. Los pacientes habían sido evaluados trimestralmente durante el primer año de seguimiento, semestralmente durante el segundo y anualmente de allí en más. En cada visita se efectuó evaluación clínica y de laboratorio y estudios por imágenes que incluyeron radiografía de tórax y ecografía abdominal y, en caso de ser necesario, tomografía (TAC) de abdomen. Se analizó el tiempo hasta la detección de la primera metástasis, sus características y localización y el estadio TNM al momento de la presentación.

Para el análisis de los resultados se utilizó ANOVA y la prueba de Bonferroni para comparaciones múltiples, así como la prueba de *log-rank* para el análisis de las curvas de supervivencia. Se aceptaron como significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

Durante el período de evaluación se habían operado de CR no metastásico 343 pacientes, de los cuales 209, con edad promedio de 53 años, tuvieron datos completos para ser analizados. De ellos, 73 pacientes presentaban, al momento de la recidiva metastásica, estadio 1 de la enfermedad, 37 estadio 2, 65 estadio 3 y 36 estadio 4. Histológicamente, en 174 participantes el diagnóstico fue de carcinoma de células claras, en 24 carcinoma cromóforo y en 11 carcinoma papilar. La supervivencia fue mayor cuanto menor era el estadio tumoral ($p < 0.001$ para estadio 1 vs. 2 y 3, y $p < 0.001$ para estadio 2 vs. 3 o 4).

Treinta y nueve pacientes desarrollaron 59 metástasis, pero 10 de ellos presentaron metástasis múltiples. El pulmón fue el sitio principal de localización de la enfermedad a distancia, seguido por esqueleto, hígado y cerebro.

Todos los pacientes que desarrollaron metástasis, excepto 1, tenían diagnóstico histológico de carcinoma de células claras y el tiempo transcurrido hasta el desarrollo de la metástasis fue menor cuanto mayor resultó el estadio tumoral al inicio (23, 16 y 11 meses para estadios 2, 3, y 4, respectivamente).

Discusión

Los protocolos de seguimiento de pacientes con CR han adolecido del defecto de ser estrictos y no individualizados por no contemplar factores pronósticos que podrían conocerse de antemano. Los autores de este trabajo retrospectivo sugieren que cualquier agenda de evaluación de pacientes con CR localizado debe permitir la detección temprana de la recurrencia, contemplar y mantener la adhesión del paciente y no imponer gastos excesivos.

Aseguran que hasta el momento el mejor factor predictivo para estos casos es el estadio del tumor, aunque otros nuevos como la estadificación radionuclear, el subtipo histológico o determinados marcadores moleculares podrían ser superiores y reemplazarlo en un futuro.

El patrón de localización de las metástasis encontrado en este estudio fue similar al ya descrito en otros trabajos de este tipo en CR y esto, al igual que el tiempo hasta su aparición de acuerdo con el estadio tumoral, debería ser tomado en consideración al momento de elaborar una estrategia de seguimiento.

Aunque algunos adhieren a la postura de que las evaluaciones deben efectuarse al momento de la aparición de los síntomas, los autores advierten que ello es riesgoso pues a esa altura la masa tumoral podría ser voluminosa y con escasas posibilidades de erradicación. Como métodos de evaluación proponen la ecografía o la tomografía computarizada para la detección de recidiva intraabdominal, y la radiografía de tórax para la detección de metástasis pulmonares. Sin embargo, agregan, y debido a que las metástasis óseas y cerebrales son habitualmente irsecables, se propone para estos casos un diagnóstico basado en la sintomatología asociada a su presencia más que en alguna evaluación complementaria.

Los autores recomiendan que la periodicidad de las visitas de control sea anual para el estadio 1, semestral durante 2 años y anualmente de allí en más para el estadio 2, en tanto que para los estadios 3 y 4 el seguimiento debe ser trimestral por 2 años, luego semestral por los siguientes 3 años y de allí en más, anual. Sugieren que en cada visita se efectúe examen clínico, hemograma, examen de orina y pruebas de función renal y hepática, placa radiográfica de tórax y ecografía abdominal.

● LOS TRATAMIENTOS AGRESIVOS MEJORARON LOS INDICES DE CURACION DEL OSTEOSARCOMA

Bolonia, Italia

La quimioterapia intensiva y la cirugía pueden curar aproximadamente el 60% de los osteosarcomas de las extremidades. Sin embargo, es necesario el seguimiento prolongado debido a la posibilidad de recidivas locales o sistémicas, miocardiopatía o segundas neoplasias hasta después de 5 años o más del tratamiento.

European Journal of Cancer 41(18):2836-2845, Dic 2005

Autores:

Bacci G y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Section of Chemotherapy, Department of Musculoskeletal Oncology, Istituto Ortopedico Rizzoli

Título original:

Adjuvant and Neoadjuvant Chemotherapy for Osteosarcoma of the Extremities: 27 Year Experience at Rizzoli Institute, Italy

Título en castellano:

Quimioterapia Adyuvante y Neoadyuvante para Osteosarcoma de las Extremidades: 27 Años de Experiencia en el Instituto Rizzoli, Italia

La quimioterapia adyuvante y neoadyuvante fue introducida a principios de la década del setenta; con ella mejoró notablemente la supervivencia a largo plazo de los pacientes con osteosarcoma de alto grado localizado en las extremidades. Asimismo, el índice de amputaciones se redujo considerablemente. Sin embargo, la mayoría de los trabajos sobre quimioterapia en osteosarcoma tuvieron algunos defectos principales: en general, los pacientes fueron evaluados menos de 3 años y sólo unos pocos estudios actualizaron los datos a más largo plazo; además, muy pocas investigaciones refirieron la evolución en pacientes que presentaron metástasis o recurrencia local y casi ningún trabajo refirió con precisión el tratamiento quirúrgico, los márgenes y las complicaciones.

En este artículo se comunican los resultados a largo plazo (1972-1999) en una amplia serie de pacientes asistidos en una única institución. Los 1 148 pacientes presentaban osteosarcoma no metastásico de extremidades y habían sido tratados con quimioterapia adyuvante y neoadyuvante. En sujetos que presentaron recurrencias locales o recidiva sistémica también se informa la terapia posterior a la recidiva y la evolución.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes con hallazgos radiográficos e histológicos típicos de osteosarcoma primario de alto grado, central, con tumor localizado en extremidades y sin antecedentes de otras neoplasias o tratamientos quimioterápicos. Los pacientes debían tener menos de 40 años y no presentar enfermedades que contraindicaran el uso de quimioterapia. Tampoco debían mostrar metástasis en el momento del diagnóstico.

La cohorte de análisis estuvo integrada por 1 348 pacientes en quienes los tumores se clasificaron como convencionales, telangiectásicos o de células pequeñas. A su vez, los primeros pudieron ser osteoblásticos, fibroblásticos o condroblásticos.

El tumor primario se evaluó en radiografías comunes y con tomografía computarizada en los 1 012 pacientes diagnosticados después de 1980. Asimismo, en aproximadamente la mitad de los pacientes también se efectuó resonancia magnética nuclear. Además se realizó tomografía pulmonar para excluir metástasis.

Los pacientes fueron tratados con 11 esquemas distintos de quimioterapia: 4 adyuvantes (distintas combinaciones de vincristina, ciclofosfamida, doxorubicina y metotrexato) y 7 neoadyuvantes (combinaciones de metotrexato, cisplatino, doxorubicina, bleomicina, ciclofosfamida, dactinomicina, ifosfamida, etopósido). El tipo de cirugía se seleccionó según la localización y la extensión del tumor, el compromiso de las estructuras neovasculares, la madurez esquelética y la presencia de complicaciones (fracturas patológicas o infección), entre otros elementos. Sólo se realizó cirugía conservadora en pacientes con posibilidad de amplios márgenes quirúrgicos y de preservación de un miembro parcialmente funcional después de la reconstrucción. Luego de la intervención, la evaluación macroscópica de las muestras se realizó según la clasificación de Enneking; los márgenes se consideraron adecuados o inadecuados –marginales, intralesionales o con infiltración–.

En pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, la respuesta histológica se determinó según criterios estándar y se clasificó en “buena” (90% o más de necrosis tumoral) o “escasa” (menos de 90% de necrosis tumoral).

Los participantes fueron evaluados cada 2 meses con estudio radiográfico o tomográfico durante los 2 primeros años; posteriormente los controles se separaron progresivamente de manera tal que después del quinto año se efectuaron cada año.

Resultados

Se incluyeron en promedio 43 pacientes por año en los 10 estudios (desde 14 en 1972 hasta 60 pacientes en 1999). El 58% fue de sexo masculino y la edad promedio en el momento del diagnóstico fue de 16.7 años. Sólo el 2% de los casos tuvo lugar durante los primeros 5 años de vida; el 14% se presentó en la primera década; el 68% en la segunda; el 12% en la tercera y el 6%, en la cuarta. El 87% de los tumores se localizó en las piernas y el 13% en los brazos. La fosfatasa alcalina estuvo elevada en el 39% de los pacientes y el 8% tuvo fracturas patológicas en el momento del diagnóstico.

De los pacientes operados, el 71% fue sometido a cirugía de rescate; el 26% a amputación y el 3% a recomposición de la rotación. El índice de amputación fue sustancialmente diferente según el período en el cual se efectuaron los estudios: 80% en 248 pacientes tratados con quimioterapia adyuvante entre 1972 y 1982 y 10% en los 900 pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante entre 1983 y 1999. En los sujetos asistidos en los últimos años, el índice de amputación también difirió según el protocolo de quimioterapia neoadyuvante (25% para los pacientes que recibieron entre 1983 y 1986 el primer protocolo y 4% en los 124 pacientes tratados entre 1998 y 1999 con otro protocolo neoadyuvante). El índice de márgenes quirúrgicos inadecuados fue del 11% en los 248 pacientes con quimioterapia adyuvante y del 8% en los 896 sujetos que recibieron quimioterapia neoadyuvante ($p < 0.09$). Sin embargo, señalan los autores, cabe recordar que en la mayoría de los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante, el estudio preoperatorio se basó sólo en estudios radiográficos y no en tomografía computarizada o resonancia magnética.

Entre los pacientes que recibieron tratamiento neoadyuvante, la necrosis tumoral relacionada con la quimioterapia fue buena en el 62% de los casos y escasa en el 38% restante. El índice de respuesta histológica favorable no se relacionó con la edad, la localización o el tamaño del tumor o con los niveles de fosfatasa alcalina. Sin embargo, el índice de respuesta histológica fue ligeramente más elevado en mujeres que en hombres (65% en comparación con 59%, $p < 0.05$). Asimismo, los sujetos con tumores condroblásticos tuvieron un porcentaje significativamente inferior de buena respuesta en relación con otros subtipos (50% y 63%, $p < 0.01$), mientras que los pacientes con osteosarcoma telangiectásico presentaron un índice de respuesta sustancialmente más alto de respuesta histológica favorable (87% en comparación con 60%, $p < 0.0001$).

Durante un seguimiento promedio de 14.8 años, el 55.3% de los pacientes seguía libre de eventos; el 42.5% había presentado recidiva; 18 pacientes fallecieron por toxicidad y 7 por otras razones no relacionadas con el tumor o el tratamiento. La supervivencia a los 5 años libre de eventos fue del 57%, mientras que la supervivencia global fue del 66%. En el análisis de variables únicas se constató que la supervivencia libre de eventos a los 5 años fue mayor en mujeres que en hombres (59% respecto de 55%, $p < 0.09$); en tumores fibroblásticos respecto de subtipos osteoblásticos o condroblásticos (82% y 55%, respectivamente, $p < 0.0001$) y en pacientes con concentración normal de fosfatasa alcalina respecto de sujetos con niveles elevados (67% y 41%, respectivamente, $p > 0.0001$). El nivel de fosfatasa alcalina tuvo valor pronóstico significativo: la supervivencia libre de eventos a los 5 años fue del 24% en sujetos con niveles 4 veces por encima de lo normal en comparación con 46% de aquellos con valores por debajo de este umbral ($p < 0.001$). Asimismo, este parámetro de evolución fue sustancialmente más alto en los pacientes sometidos a operaciones de rescate del miembro afectado respecto de aquellos tratados con amputación o con recomposición de la rotación (61% en comparación con 47%, $p < 0.0001$); en sujetos con márgenes quirúrgicos adecuados en comparación con aquellos con márgenes inadecuados (58% y 46%, respectivamente, $p < 0.03$); en pacientes con buena respuesta histológica respecto de sujetos con respuesta desfavorable (67% y 48%, $p < 0.0001$) y en participantes tratados con quimioterapia neoadyuvante respecto de los que recibieron quimioterapia adyuvante (61% y 43%, $p < 0.0001$).

La supervivencia libre de eventos a los 5 años se encontró entre 42% y 67% según los protocolos de quimioterapia adyuvante y neoadyuvante. No se registraron diferencias sustanciales en este parámetro de evolución entre los pacientes que recibieron diferentes protocolos adyuvantes; en cambio, entre los tratados con distintos protocolos neoadyuvantes, los que recibieron el primero tuvieron una supervivencia libre de eventos a los 5 años sustancialmente más baja en comparación con los pacientes asistidos con los restantes 6 protocolos. En el análisis de variables múltiples, sólo la concentración de fosfatasa alcalina, el tipo de quimioterapia y la respuesta histológica al tratamiento prequirúrgico mantuvieron significado estadístico independiente.

Si bien en el 9% de los pacientes, los márgenes quirúrgicos fueron inadecuados sólo hubo recidiva

local en el 5% de los casos, entre 0.2 y 10 años de seguimiento. Con excepción de 2 sujetos, en los restantes la recurrencia local se acompañó de recidiva sistémica. La incidencia de recidiva local fue del 2.8% en pacientes sometidos a amputación, del 6.2% en los tratados con cirugía de rescate del miembro y del 5.3% en los sometidos a recomposición de la rotación (las diferencias no fueron estadísticamente significativas). El índice fue mayor en pacientes con márgenes quirúrgicos inadecuados (24% en comparación con 3.6%, $p < 0.0001$). En pacientes tratados con quimioterapia neoadyuvante, el índice de recurrencia local fue sustancialmente mayor en los que tuvieron es casa respuesta respecto de los que presentaron respuesta favorable (8.4% en comparación con 3.9%, $p < 0.007$). En sujetos con márgenes quirúrgicos inadecuados y con respuesta histológica escasa, el índice de recidiva local fue del 31%. En sujetos con recurrencia, el 0.4% tuvo recidiva local; el 12%, recurrencia local más metástasis, y el 88%, sólo metástasis. El sitio más frecuentemente afectado por metástasis fue el pulmón, seguido por el esqueleto; el tiempo promedio hasta la aparición de recurrencia fue de 21.3 meses (entre 2 y 204 meses), significativamente más prolongado en pacientes con niveles normales de fosfatasa alcalina (18 y 25 meses, $p < 0.0001$); en sujetos tratados con quimioterapia neoadyuvante respecto de los que recibieron tratamiento adyuvante (24 y 16 meses, respectivamente, $p < 0.0001$) y en los individuos con buena respuesta en comparación con los que no tuvieron buena respuesta (22 y 17 meses, $p < 0.03$). El 4% de los pacientes presentó evidencias de recidiva 5 años o más luego de iniciada la quimioterapia y 6 sujetos tuvieron recurrencia de la neoplasia 10 años o más, a partir de ese momento. El tratamiento en estos casos no fue estandarizado, dependió de la localización y del número de metástasis pero el objetivo esencial fue la remoción quirúrgica de las lesiones secundarias, siempre que fuera posible. Se utilizaron drogas no empleadas en los esquemas primarios o los mismos fármacos pero en dosis mayores. Globalmente, 79 de 456 pacientes (17%) tratados después de su primera recidiva en la institución todavía estaban vivos y sin enfermedad en el momento de la publicación del trabajo. Un total de 18 pacientes falleció como consecuencia de toxicidad asociada con la quimioterapia: 10 por cardiotoxicidad por doxorubicina, 6 por sepsis en asociación con el tratamiento con cisplatino y doxorubicina, 1 por insuficiencia renal por metotrexato y 1 por enfermedad hepática venooclusiva por la misma droga. Todos estos sujetos estaban, en el momento del fallecimiento, libres de neoplasia. Otros 15 participantes presentaron miocardiopatía grave, 4 de ellos debieron recibir trasplante cardíaco con posterioridad. Doce individuos presentaron trastornos neurológicos relacionados con ifosfamida y 24 pacientes tuvieron neuropatía u ototoxicidad por cisplatino. Hubo toxicidad renal de grados 1 o 2 según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud en el 0.6% de los ciclos de quimioterapia. Veinte pacientes presentaron una segunda neoplasia, diagnosticada entre 1 y 14 años después del inicio del tratamiento. Incluyeron leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, cáncer de pulmón, cáncer de mama, tumores del sistema nervioso central, sarcomas de tejido blando o carcinoma de células renales. El 33% presentó al menos una complicación durante la cirugía del osteosarcoma.

Discusión

La información obtenida a partir de esta amplia serie de pacientes seguida durante un largo período indica que la supervivencia libre de eventos es posible en aproximadamente el 60% de los pacientes con osteosarcoma de las extremidades. Sin embargo, también se manifestó que las recurrencias tardías son posibles, por lo que es necesario el seguimiento sostenido.

Uno de los puntos más a favor del estudio es que todos los pacientes fueron tratados en la misma institución y por el mismo grupo de profesionales. Además, fueron controlados durante por lo menos 5 años. En el transcurso del seguimiento se incorporaron nuevas drogas (ifosfamida), nuevos procedimientos radiológicos (tomografía computarizada) y nuevas técnicas quirúrgicas de reconstrucción. Es por ello que probablemente algunos factores pronósticos significativos para cierto tipo de tratamiento dejen de serlo con abordajes más modernos.

A partir de esta serie se identificaron 3 variables pronósticas independientes: los niveles séricos de fosfatasa alcalina, el tipo de quimioterapia y la respuesta histológica a la quimioterapia. El significado pronóstico de la fosfatasa alcalina en osteosarcoma, señalan los autores, se conoce desde hace tiempo y quedó confirmado en esta oportunidad.

Si bien la supervivencia libre de enfermedad mejoró notablemente –desde un 20% antes de la era de la quimioterapia hasta aproximadamente 60% en la actualidad– y aunque hoy en día es posible que la mayoría de los pacientes puedan ser tratados sin amputación, lamentablemente en los últimos 15 años los índices de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global se

mantuvieron relativamente estables. Por ello es necesario incorporar nuevas formas de terapia que permitan mejorar estas cifras, dado que no parece razonable pensar que con simples modificaciones de los esquemas disponibles en la actualidad se puedan mejorar aún más estos índices, concluyen los expertos.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el índice actual de curación del osteosarcoma de las extremidades, tratado con quimioterapia y cirugía?

- A. Cercano al 30%.**
- B. Cercano al 40%.**
- C. Cercano al 60%.**
- D. Cercano al 80%.**

Respuesta Correcta

● **FUNCION TIROIDEA EN NIÑOS CON TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO**

Los Angeles, EE.UU.

El aumento de la función tiroidea a nivel basal puede ser un marcador biológico de la respuesta al tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo y reflejar aspectos de su fisiopatología.

Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology 15(4):581-588, Ago 2005

Autores:

McCracken J

Institución/es participante/s en la investigación:

UCLA Neuropsychiatric Institute; Mental Retardation Research Center

Título original:

Elevated Thyroid Indices in Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder: Effects of Clomipramine Treatment

Título en castellano:

Índices Tiroideos Elevados en Niños y Adolescentes con Trastorno Obsesivo-Compulsivo: Efectos del Tratamiento con Clomipramina

El trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) es una enfermedad neuropsiquiátrica, grave y crónica, con un comienzo relativamente temprano. La asociación frecuente del TOC con síntomas de depresión y ansiedad y la respuesta a antidepresivos selectivos II evó a investigar los posibles vínculos entre el TOC y diversas alteraciones biológicas relacionadas con la depresión. Sin embargo, la función tiroidea en el TOC recibió poca atención. Dos estudios disponibles sugieren que la función tiroidea puede estar alterada en pacientes con TOC; pero según los autores, ninguno se centró en niños y adolescentes. Tampoco se examinaron los efectos del tratamiento farmacológico del TOC sobre la función tiroidea y la influencia de la función tiroidea inicial en la respu esta al tratamiento. El objetivo de este ensayo fue analizar la función tiroidea basal en pacientes pediátricos con TOC en comparación con un grupo control y examinar su relación con la respuesta al tratamiento con clomipramina y, además, evaluar los efe ctos de la terapia con hormonas tiroideas.

Se incluyeron en el estudio, 17 pacientes (12 varones y 4 mujeres) con diagnóstico de TOC según los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, III edición revisada (DSM-III-R) y 13 niños y adolescentes normales (7 varones y 6 mujeres) sin antecedentes personales de trastornos psiquiátricos en el Eje I. Las edades oscilaron entre 9 y 17 años (media

13.6 años) en el grupo de TOC y entre 10 y 17 años (media 13.1 años) en el grupo control. Todos los participantes fueron sometidos a una evaluación diagnóstica completa que consistió en una entrevista clínica, una entrevista de investigación diagnóstica estructurada y la confección de escalas de puntuación sólo en el caso de los pacientes con TOC tales como la *Children's Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale* (CY-BOCS) y la *NIMH Global Obsessive-Compulsive Scale* (GOCS). Todos los pacientes presentaron un puntaje > 16 en la CY-BOCS y de al menos 7 en la GOCS en la evaluación inicial. Ninguno de los participantes recibió medicación durante los 14 días previos a la extracción de la muestra de sangre. Luego de la evaluación inicial, todos los niños y adolescentes con TOC recibieron tratamiento con clomipramina, con escalonamiento de dosis hasta un máximo de 3 mg/kg. A las 4 semanas de terapia la media de la dosis fue de 2.67 mg/kg. La respuesta al tratamiento se evaluó mediante la CY-BOCS y por la valoración clínica como respuesta mínima, moderada o buena luego de 8 semanas. En los pacientes con TOC las muestras de sangre vespertinas para las determinaciones hormonales se obtuvieron en reposo antes del comienzo del tratamiento y luego de 4 semanas de terapia. En el grupo control, las muestras de sangre vespertinas también se obtuvieron en reposo. Se midieron las concentraciones plasmáticas totales de T3 y T4 y de TSH. En cuanto a la metodología estadística, las comparaciones entre el grupo de pacientes y el grupo control se analizaron por pruebas de la *t* no pareadas individuales de medias independientes. Para el análisis de los efectos del tratamiento con clomipramina, los datos iniciales y los obtenidos luego de 4 semanas de terapia en los niños con TOC se analizaron con las pruebas de la *t* apareadas. Se calcularon las correlaciones de Pearson para las determinaciones de la función tiroidea. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Los grupos no fueron diferentes en cuanto a sexo y edad. Los niños y adolescentes con TOC antes del tratamiento con clomipramina presentaron concentraciones significativamente más elevadas de las hormonas tiroideas y TSH en comparación con el grupo control (TOC vs. grupo control, media + SEM: T3 156 + 8.3 ng/dl vs. 117 + 50 ng/dl, $p < 0.0006$; T4 10.2 + 0.5 vs. 7.7 + 0.34 mg/dl, $p < 0.0004$ y TSH 1.49 + 0.18 mUI/ml vs. 0.73 + 0.10 mUI/ml, $p < 0.002$). Hubo un efecto significativo del tratamiento con clomipramina, con una disminución significativa de los niveles de T3 y TSH a las 4 semanas con respecto a los valores iniciales (T3 156 + 8.3 ng/dl vs. 141 + 10.3 ng/dl, $p < 0.05$; TSH 1.49 + 0.18 mUI/ml vs. 1.10 + 0.11 mUI/ml, $p < 0.02$). Sin embargo, no hubo un efecto significativo de la terapia con clomipramina sobre las concentraciones de T4 después de 4 semanas de tratamiento (10.2 + 0.5 mg/dl versus 10.1 + 0.11 mg/dl, $p =$ no significativa). No se encontraron relaciones significativas entre las concentraciones plasmáticas de T3, T4 y TSH y la sintomatología clínica, como la compulsión al lavado de manos, ni tampoco con el sexo de los sujetos. El análisis de correlación entre los niveles basales de hormonas tiroideas y la medición en la escala de síntomas luego de 8 semanas de tratamiento con clomipramina mostró una $r = 0.70$ ($p < 0.01$) para las concentraciones basales de T4 *versus* el porcentaje de reducción del puntaje de síntomas en la CY-BOCS a las 8 semanas con respecto al valor inicial y una $r = 0.56$ ($p < 0.05$) para los niveles iniciales de TSH comparados con el porcentaje de disminución del puntaje de síntomas en la CY-BOCS a las 8 semanas con respecto al valor inicial. No se encontraron correlaciones significativas entre las concentraciones de T3, los síntomas y modificaciones en el puntaje de las escalas que evalúan los síntomas.

Comentan los autores que, a pesar del pequeño tamaño de la muestra, el escaso número de mediciones hormonales y la amplia gama de edades, se encontraron hallazgos interesantes en este estudio piloto. Primero, los pacientes con TOC no tratados parecen tener aumentos en los parámetros de función tiroidea, específicamente mayores concentraciones de T3, T4 y TSH con respecto al grupo control. Segundo, el tratamiento por 4 semanas con clomipramina redujo significativamente los niveles de T3 y TSH, pero no de T4. Por último, en los niños y adolescentes con TOC, las concentraciones de T4 y TSH antes de la terapia con clomipramina se asociaron con la magnitud de la mejoría sintomática después de 8 semanas de tratamiento. Debido al aumento significativo en las concentraciones de TSH en los niños y adolescentes con TOC con respecto al grupo control, los investigadores destacan que el incremento en la función del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo (HPT) posiblemente esté mediado a un nivel superior a la hipófisis (presumiblemente asociado con un aumento crónico en la secreción de TRH) y puede involucrar a neurotransmisores como la serotonina (5-HT) y, quizá, la dopamina, los cuales tienen efectos conocidos sobre la función del eje HPT y también fueron involucrados en la patogénesis del TOC. Los datos obtenidos demostraron que la administración crónica de clomipramina, una droga antidepressiva y con efectos antiobsesivos, con acción prominente sobre la neurotransmisión serotoninérgica, produce efectos significativos sobre los parámetros de la función tiroidea en

pacientes con TOC. Sin embargo, estos efectos son de algún modo selectivos, ya que se observó una reducción significativa en las concentraciones de T3 y TSH, en ausencia de cambios significativos en los niveles de T4. Esta información junto con datos preclínicos recientes y las correlaciones entre el nivel basal del HPT y la respuesta al tratamiento tiene posibles implicaciones para comprender los efectos potenciadores de la administración de hormonas tiroideas en el tratamiento de la depresión y, por el contrario, la ausencia de un beneficio terapéutico con la terapia adjunta con T3 y clomipramina en pacientes con TOC con respuesta parcial. En conclusión, el aumento de la función tiroidea a nivel basal puede ser un marcador biológico de la respuesta al tratamiento del TOC y reflejar aspectos de la fisiopatología del trastorno. Los pacientes refractarios al tratamiento pueden beneficiarse con intervenciones que disminuyan el nivel de función tiroidea, tales como el propiltiouracilo. Es necesario realizar más estudios para evaluar la frecuencia de diferencias en el eje HPT en los pacientes con TOC, así como la relación entre el nivel basal de función tiroidea y la respuesta a la terapia y los efectos de los agentes con acción antiobsesiva en la regulación del eje HPT.

Autoevaluación de Lectura

En niños y adolescentes con trastorno obsesivo-compulsivo sin tratamiento, ¿cómo fueron los parámetros de función tiroidea con respecto a un grupo control de niños sanos?

- A. Similares.**
- B. Aumento significativo de T3, T4 y TSH.**
- C. Aumento no significativo de T3, T4 y TSH.**
- D. Aumento significativo de T3 y TSH, pero no de T4.**

Respuesta Correcta

● ALGUNOS GRUPOS ETNICOS PARECEN MAS PREDISPUESTOS A SUFRIR APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

Sydney, Australia

La apnea obstructiva del sueño es una enfermedad sumamente compleja, en la que intervienen factores fenotípicos como la obesidad, la estructura craneofacial y las alteraciones en el control ventilatorio y neuromuscular. Ciertos factores genéticos explican algunos de los agrupamientos raciales.

Sleep Medicine Reviews 9(6): 419-436, Dic 2005

Autores:

Villaneuva A

Institución/es participante/s en la investigación:

Sleep Research Group, Woolcock Institute of Medical Research, University of Sydney, and Centre for respiratory Failure and Sleep Disorders, Royal Prince Alfred Hospital

Título original:

Ethnicity and Obstructive Sleep Apnoea

Título en castellano:

Etnicidad y Apnea Obstructiva del Sueño

Introducción

La apnea obstructiva del sueño (AOS) es un trastorno caracterizado por episodios repetidos de obstrucción completa o parcial de la vía aérea durante el sueño, por lo general asociados con hipoxemia, mayor esfuerzo respiratorio y despertar. La AOS tiene múltiples consecuencias desfavorables sobre la salud, entre ellas, sueño no reparador, somnolencia diurna, trastornos neurocognitivos y mayor morbilidad cardiovascular. Un estudio de prevalencia en Wisconsin reveló cifras de aproximadamente un 4% en hombres y 2% en mujeres, pero cabe destacar que la población evaluada era en su mayoría caucásica. Algunos de los factores de riesgo de AOS incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, la obesidad, la estructura craneofacial, la disfunción del control ventilatorio y, posiblemente, el consumo de alcohol y de drogas. Asimismo, el origen étnico se ha sugerido como un importante indicador de AOS. El objetivo de esta revisión fue considerar los aspectos étnicos de la enfermedad.

Etnicidad y salud

La definición de grupos étnicos en la bibliografía médica no siempre es precisa pero por lo general se refiere a un grupo de individuos que comparte un origen racial o una cultura común. Desde el punto de vista racial existen 3 categorías bien definidas: africana, caucásica y mongoloide; sin embargo, en los países desarrollados ha aparecido una importante mezcla genética que complica esta separación. En los EE.UU., actualmente se aceptan los siguientes grupos étnicos: hispanicos, negros no hispanicos (afroamericanos), blancos no hispanicos (europeos-americanos), asiáticos y de las islas del Pacífico, indígenas americanos y nativos de Alaska. Sin embargo, un individuo con una característica descriptiva nacional puede esconder abundante contenido étnico. A pesar de las limitaciones inherentes a cualquier sistema de definición de razas y grupos étnicos, los mismos siguen aplicándose en términos médicos y epidemiológicos.

Prevalencia de AOS en todo el mundo

Prevalencia en adultos

La mayoría de los estudios se efectuó en poblaciones caucásicas. Una revisión de 1996 sobre 12 investigaciones encontró una frecuencia de AOS del 0.3% a 15%. Un estudio posterior que aplicó un cuestionario, polisomnografía selectiva y mediciones del índice de apnea/hipopnea (IAH) halló una prevalencia del 0.3% a 4.7%. Al aplicar un umbral de corte de IAH de 5 o más por hora, la prevalencia de AOS se encontró entre 17% y 26% en hombres y entre 9% y 28% en mujeres. Recientemente surgió información en relación con la frecuencia de AOS en poblaciones de Asia, en comparación con individuos caucásicos, en estudios que aplicaron la misma metodología, iguales definiciones y puntos de corte similares. Los índices de prevalencia fueron semejantes a los observados en poblaciones caucásicas, con estimaciones de AOS del 4.1% en hombres y 2.1% en mujeres.

En estudios de población y familiares, la frecuencia de AOS en afroamericanos de edad intermedia en América del Norte no parece diferir sustancialmente de la observada en caucásicos de la misma región. Sin embargo, algunas investigaciones sugieren que los afroamericanos de edad avanzada presentan AOS más grave y que en sujetos más jóvenes, de igual origen étnico, la enfermedad también es más frecuente y más grave. La información en conjunto, a partir de estudios de buen diseño realizados en Europa, Norteamérica, Asia y Australia indica una prevalencia de AOS bastante similar, aproximadamente del 3% a 7.5% en hombres y del 2% a 3% en mujeres.

Prevalencia en niños

Los estudios al respecto son más limitados pero cada vez se reconoce más que la enfermedad también es un problema importante en la población pediátrica. Aunque la estimación de la prevalencia en este caso es más problemática, las investigaciones mostraron cifras del 0.77% a 2.9% en niños de menos de 12 años y algo mayores en niños y adolescentes de Asia (8.5% al 14.5%). Asimismo, existen indicios de que los niños afroamericanos son más susceptibles a presentar AOS más grave en comparación con sus pares caucásicos o hispanos, aun después de considerar el índice de masa corporal (IMC).

Origen étnico como factor de riesgo de AOS

La genética, la cultura, el medio ambiente (incluso el nivel socioeconómico) y las características madurativas pueden influir separadamente o en combinación sobre algunos de los factores reconocidos de riesgo de AOS.

Influencia cultural y del medio ambiente Percepción y referencia de los síntomas: consecuencias étnicas. Las diferencias interétnicas en la comunicación de los síntomas relacionados con la AOS pueden complicar la interpretación de los resultados en estudios epidemiológicos. De hecho, la percepción y la forma en que los pacientes refieren las alteraciones del sueño están ampliamente influidas por aspectos culturales y por el nivel educativo en los diversos grupos étnicos. Por ejemplo, se constató que los sujetos asiáticos toleran síntomas más graves y de mayor duración antes de buscar ayuda profesional. Las diferencias objetivas y subjetivas en la medición del sueño son aún más complejas en niños, dado que en ellos se suma la referencia de los padres. Puede existir confusión adicional al considerar "ronquidos" o "respiración ruidosa" en pacientes de distinto origen racial. Por su parte, numerosos factores culturales y socioeconómicos (compartir la habitación y la cama, un hecho más común en familias de Asia y afroamericanas) pueden influir considerablemente en la percepción de los síntomas y en la variabilidad interétnica.

Nivel socioeconómico. La compleja interacción entre raza y nivel socioeconómico puede ser un importante elemento de confusión en el análisis de la relación entre AOS y etnicidad. Así, en un estudio se observó que cualquier asociación entre el origen afroamericano o la prevalencia de AOS con mediciones de escaso rendimiento dejaba de tener significado estadístico después del ajuste según el nivel socioeconómico. Es posible que diversos factores, entre ellos, la obesidad, las diferencias dietéticas, el acceso distinto a la atención médica y el diferente nivel de conciencia en términos de salud, contribuyan con esta variabilidad. Por el contrario, otro estudio demostró que aun después del ajuste según el nivel socioeconómico, el origen afroamericano o representaba un factor predictivo independiente de AOS.

Lugar donde se realiza el estudio y arquitectura del sueño. Algunas investigaciones que compararon los resultados de estudios del sueño en sujetos de raza blanca y negra encontraron que las condiciones del análisis (en el laboratorio o en el hogar) determinan distintas reacciones – en función de las características étnicas del individuo – al medio ambiente en el que se induce el sueño. Estas observaciones obviamente podrían tener consecuencias importantes cuando se interpretan los estudios basados en polisomnografía que comparan diferentes grupos raciales. También se comprobaron diferencias interétnicas en la arquitectura del sueño entre pacientes afroamericanos, caucásicos, hispánicos y asiáticos. En los primeros se constató menos sueño profundo, más sueño liviano y otras diferencias en la arquitectura del sueño. Por su parte, el estudio TUCASA mostró que los niños hispánicos de 6 a 11 años tenían menos sueño profundo (estadio 3 y 4) y más sueño estadio 2 en comparación con niños caucásicos. Aún se desconoce si estas diferencias realmente obedecen a variaciones étnicas y biológicas (que abarcan, entre otras, al IMC y las enfermedades médicas asociadas); sin embargo, la confirmación de las mismas sin duda tiene importantes consecuencias en estudios clínicos y epidemiológicos del sueño.

Influencia genética

La AOS es una enfermedad multifactorial con influencia genética, ambiental, de maduración y de otros factores. Es por ello que se la considera un "fenotipo de nivel alto" determinado, a su vez, por un número variable de "fenotipos de nivel intermedio", tales como la obesidad, las estructuras craneofaciales, las alteraciones en el control neuromuscular de la vía aérea y los trastornos en el control de la ventilación y de la regulación del sueño. Por último, ciertos "fenotipos de bajo nivel" – leptina, factor de crecimiento de insulina, orexinas, factor de necrosis tumoral alfa – directamente influidos por genes específicos actúan sobre los anteriores.

Si se analizan los fenotipos anatómicos intermedios es razonable pensar que el componente genético/racial de la predisposición de la AOS debería influir más sobre los componentes anatómicos duros que sobre los blandos de la vía aérea, expresados en la estructura craneofacial, y que contribuyen con la expresión de AOS en un grupo étnico determinado. También es posible que la genética ejerza influencia sobre otros aspectos, tales como obesidad, control neuromuscular de la vía aérea alta, control ventilatorio y sobre la predisposición a abuso de sustancias (nicotina, alcohol) que contribuyen con el riesgo de AOS. Es importante comprender que no es sólo la obesidad sino que otros fenotipos se relacionan con la circunferencia del cuello, de la cintura y la cadera, de la longitud intermaxilocraneal y del espacio posterior de la vía aérea también determinan la predisposición a AOS.

Factores específicos de riesgo de AOS: papel de la etnicidad

Estructura craneofacial y de la vía aérea

La estructura craneofacial tiene un componente óseo y uno tisular. En adultos, los integrantes óseos son relativamente fijos e incluyen el cráneo, los huesos faciales y el esqueleto cervical que brindan sostén a la vía aérea. Estos elementos pueden identificarse mediante cefalogramas laterales y se expresan como ángulos, distancias lineales y distancias de 2 dimensiones. Por lo tanto, es posible establecer parámetros de normalidad dentro de determinados grupos étnicos. Asimismo, la comparación inter étnica podría ser de utilidad para explicar, por lo menos en parte, cualquier diferencia entre grupos raciales en la prevalencia de AOS o en las expresiones clínicas. Por su parte, la estructura ósea influye sobre los tejidos blandos y, en definitiva, brinda una configuración anatómica integrada que puede ser ventajosa o no en términos de permeabilidad de la vía aérea durante el sueño. Además de la cefalometría, la tomografía computarizada y la resonancia magnética nuclear también son estudios útiles para definir las estructuras de la vía aérea y de los tejidos circundantes.

Estudios intraétnicos Estudios cefalométricos en caucásicos. Algunas de las alteraciones en pacientes caucásicos con AOS incluyen una menor dimensión de la base anterior del cráneo, disminución de los espacios aéreos posterior y superior, desplazamiento inferior del hioides, aumento del tamaño del paladar blando y de otras estructuras y modificaciones de la altura de la parte inferior del rostro. Algunos grupos pusieron especial atención en la forma braquicefálica y en su posible asociación con AOS en la población caucásica, no así en la afroamericana. No obstante, el hallazgo es muy frecuente en asiáticos y en ellos no se conoce si predispone a la alteración del sueño. Algunos trabajos más recientes mostraron que uno de los aspectos de mayor importancia predictiva en la gravedad de la AOS es la reducción de la medición horizontal del maxilar. Otros parámetros, tales como la disminución del espacio aéreo superior y posterior y la posición inferior del hioides, también parecen correlacionarse de manera significativa con la gravedad del IAH.

Estudios cefalométricos en asiáticos. En particular, se detectó mayor desplazamiento inferior de hioides en comparación con controles. En un trabajo, los pacientes no obesos presentaron mayor altura facial inferior en comparación con otros sujetos. Sin embargo, los resultados han sido bastante discordantes. En términos generales, las investigaciones al respecto en los diversos grupos étnicos no fueron categóricas en función de las dificultades atribuibles a la selección de las muestras, la definición discordante de un estudio a otro y las diversas variables cefalométricas empleadas. Un metaanálisis de 1996 reveló que quizá la longitud mandibular fuese uno de los parámetros de mayor validez en la predicción de AOS.

Estudios interétnicos Uno de los trabajos más amplios al respecto involucró 95 individuos caucásicos y 41 afroamericanos. Los hallazgos más frecuentes en todos los pacientes con AOS caucásicos fueron la braquicefalía, las menores dimensiones de la fosa craneal media y del maxilar y el aumento del tamaño del tejido blando en lengua y paladar blando. Las variables cefalométricas predictivas en afroamericanos se limitaron en su mayoría a elementos de tejidos blandos. Una investigación de seguimiento en la misma cohorte en sujetos de más de 25 años y con un IMC < 32 (para eliminar la influencia del crecimiento y de la obesidad máxima) confirmó los hallazgos previos en términos de la predisposición que confiere la braquicefalía.

Otro trabajo que comparó en distintas poblaciones los diversos factores que influyen en la aparición de AOS moderada a grave (índice de insuficiencia respiratoria [IIR] > 20) reveló prognatismo bimaxilar significativo entre los afroamericanos y posicionamiento posterior en los hispanicos, en comparación con otros grupos étnicos. Empero se comprobó una correlación positiva entre el grado de desplazamiento inferior del hioides y el IIR en todos los grupos. Por su parte, una investigación comparativa entre caucásicos y pacientes de Nueva Zelanda mostró que, en estos últimos, las aperturas nasales y la mandíbula eran factores fuertemente asociados con la gravedad de la enfermedad, mientras que en los caucásicos, la mayor circunferencia del cuello y la reducción de las dimensiones de la vía aérea retropalatina eran elementos de mayor contribución con la enfermedad.

En un estudio prospectivo que comparó 50 hombres de Asia del Este y caucásicos con AOS se constató que si bien el espacio posterior de la vía aérea y la posición del hioides eran menos anormales en los primeros respecto de los segundos, en los asiáticos se comprobó una base de cráneo más corta y un ángulo anterior de base craneal más pequeño. Asimismo, en el estudio se comprobó que los hombres asiáticos presentaron AOS más grave con mayor frecuencia con un nivel más bajo de IMC, al emplear puntos de corte de obesidad convencionales para caucásicos. Los mismos hallazgos se encontraron en otra investigación que comparó 43 sujetos caucásicos y

30 hombres de origen chino con AOS similares en edad, IMC, IIR y patrón craneofacial general. Asimismo, se observó que en los pacientes chinos la parte media del rostro era de menor tamaño, poseían una mandíbula de posición más posterior y mayor altura facial superior y total. Sólo se encontraron diferencias mínimas en términos de parámetros de tejidos blandos y de dimensiones de la vía aérea.

Obesidad y distribución de grasas. La obesidad se asocia con mayor riesgo de AOS en adultos de ambos sexos. La pérdida de peso elimina o disminuye de manera considerable la probabilidad de este trastorno. Aunque la reducción de peso necesaria para que se observe mejoría es variable se estima que con un descenso de menos del 10% ya se observa alivio de los síntomas. La obesidad contribuye a la aparición de AOS por diversos mecanismos. Los estudios de tomografía y resonancia magnética nuclear mostraron depósito de grasa en las paredes laterales de faringe y la región de la lengua en pacientes con AOS. Además, estas zonas parecen ser especialmente vulnerables al depósito de grasa en sujetos con aumento de peso. Otros mecanismos que intervienen incluyen el incremento de la cantidad del componente muscular no adiposo, las alteraciones en la adaptabilidad dinámica de las estructuras de tejidos blandos, la reducción en el volumen pulmonar residual y el aumento de la demanda de oxígeno que se asocian con el incremento del peso. Cabe recordar, destacan los autores, que el punto de corte de IMC que define riesgo de otras enfermedades varía según la población analizada y es inferior en los grupos asiáticos: para una misma gravedad de AOS, los hombres de Asia tienden a ser menos obesos. Estas observaciones interétnicas sugieren que la contribución de los factores de riesgo difiere, al menos relativamente, respecto de lo observado en poblaciones caucásicas en las que la obesidad parece representar uno de los principales elementos de riesgo. En conjunto, los estudios indican que la magnitud del riesgo conferido por la obesidad y por el patrón de distribución de las grasas difiere de un grupo racial a otro. Otros parámetros a tener en cuenta son los patrones alimentarios, la actividad física, el nivel de educación y la percepción del problema desde un punto de vista de salud pública. Sin duda, una parte considerable de la variabilidad interindividual e interétnica está determinada por factores culturales y ambientales.

Análisis de segregación y de abordaje de genoma completo: IAH y obesidad. Los estudios en gemelos y familiares sugieren la existencia de factores genéticos en la aparición de obesidad en el hombre. Los estudios de segregación identificaron un gen que sería responsable del 35% de la variabilidad del IAH; por lo tanto, el mismo contribuiría de manera considerable con el fenotipo de AOS, independientemente del IMC. Recientemente un grupo de investigadores efectuó un estudio de genoma completo en 2 cohortes del *Cleveland Family Study* con atención a familias europeas y afroamericanas. Mediante una técnica de ligamiento se constató la existencia de determinantes genéticos compartidos y no compartidos de IMC y de IAH en ambos grupos étnicos. Sin embargo, fue especialmente notorio que las localizaciones específicas de estos ligamientos difirieron en ambas cohortes, un fenómeno que sugiere que los fenotipos y los productos genéticos asociados (marcadores bioquímicos, receptores) diferirían entre los diversos grupos étnicos y raciales.

Patrones de control ventilatorio. Los trastornos en el control neuromuscular de la vía aérea obviamente repercuten en la calidad del sueño. Algunos estudios en familias sugirieron una base hereditaria en la respuesta ventilatoria a la hipoxemia e hipercapnia y también en los niveles de proteínas S-nitrosiladas, importantes en la respuesta ventilatoria a la hipoxia.

Tabaquismo y alcohol: consecuencias étnicas. Algunas investigaciones sugirieron que el tabaquismo puede ser un factor de riesgo de trastornos del sueño, independientemente del origen étnico. En relación con el alcohol, los resultados no han sido categóricos, quizá como consecuencia de las diferencias en los métodos de cuantificación del consumo.

Interacciones fenotípicas

Las diferencias étnicas en el riesgo de obesidad, en la morfología craneofacial y en el control ventilatorio pueden explicar las variaciones raciales en la prevalencia y expresión de AOS. Por su parte, los factores fenotípicos están influidos en cierta medida por elementos genéticos, ambientales y culturales. Por ejemplo, en individuos con un maxilar pequeño, la mayor parte de la variabilidad depende del IMC y de parámetros cefalométricos. Por el contrario, en individuos con dimensiones maxilares horizontales amplias, la variabilidad cefalométrica casi deja de tener importancia; en estos pacientes, el IMC surge como un factor predictivo esencial de IAH.

Según los autores, los estudios futuros deberán establecer la verdadera contribución de los diversos fenotipos a la aparición de AOS y las diferencias interétnicas en este contexto.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué pacientes son más vulnerables a presentar apnea obstructiva del sueño para un mismo nivel de obesidad?

- A. Asiáticos.
- B. Caucásicos.
- C. Afroamericanos.
- D. Todos por igual.

[Respuesta Correcta](#)

EFICACIA DEL SILDENAFIL EN PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR

Boston, EE.UU

El sildenafil es un potente vasodilatador pulmonar en pacientes con diferentes formas de hipertensión pulmonar. La combinación con óxido nítrico para inhalación produjo efectos vasodilatadores agudos más potentes que el tratamiento individual. En el tratamiento a largo plazo, el sildenafil fue bien tolerado y produjo mejoría hemodinámica y sintomática en la mayoría de los pacientes.

Respiratory Medicine 99(12): 1501-1510, Dic 2005

Autores:

Preston I y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pulmonary, Critical Care and Sleep, Tufts-New England Medical Center

Título original:

Acute and Chronic Effects of Sildenafil in Patients with Pulmonary Arterial Hypertension

Título en castellano:

Efectos Agudos y Crónicos del Sildenafil en pacientes con Hipertensión Arterial Pulmonar

Introducción

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) incrementa la morbilidad y disminuye la supervivencia, tanto en su forma primaria como secundaria a otras enfermedades, tales como enfermedades del tejido conectivo o infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. La patogénesis no es bien conocida, pero involucra alteración de la función vascular, proliferación de las células musculares lisas y remodelado vascular.

El guanosín monofosfato cíclico (GMPc) es un segundo mensajero intracelular que se ha asociado con el mantenimiento del tono bajo en el lecho vascular pulmonar normal. En modelos experimentales, los agentes que aumentan los niveles de GMPc producen vasodilatación pulmonar. Tales agentes incluyen los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IFDE5), que bloquean la acción de esta enzima.

La hipótesis del presente estudio consistió en que el sildenafil, un IFDE5 selectivo, tiene un efecto vasodilatador sinérgico con el óxido nítrico inhalatorio (ONi), un agente que estimula la producción

de GMPc. En este estudio observacional y prospectivo se compararon los efectos vasodilatadores pulmonares del sildenafil con aquellos causados por el ONi, epoprostenol y el agregado de ONi al sildenafil en pacientes con varias formas de HAP. Además, se planteó la hipótesis que el sildenafil podría tener acciones beneficiosas en el tratamiento a largo plazo en 10 pacientes con HAP, como agente vasodilatador único o en combinación con diferentes fármacos.

Material y métodos

Se incluyeron los pacientes que presentaban una presión arterial pulmonar media (PAPM) > 25 mm Hg, una presión arterial pulmonar *wedge* < 15 mm Hg y sin evidencia de isquemia miocárdica. Se excluyeron los pacientes con hipotensión en reposo (presión arterial sistólica < 90 mm Hg), un índice cardíaco (IC) < 2 L/min/m², los que utilizaban nitratos o si presentaban insuficiencia hepática o renal terminal.

Luego de medir las variables hemodinámicas iniciales se realizó la prueba vasodilatadora aguda, con ONi, epoprostenol, sildenafil y sildenafil combinado con ONi. Se realizaron mediciones hemodinámicas en condiciones basales y antes de cada cambio en las concentraciones del vasodilatador, una vez que se produjo la estabilización. Se administró oxígeno suplementario para mantener la saturación de oxígeno mayor al 90%.

En los pacientes no elegibles o que declinaron el tratamiento con epoprostenol, en los que se producía deterioro clínico con su tratamiento vasodilatador actual y en los que no recibían tratamiento actual con nitratos se les ofreció la opción de tratamiento con sildenafil. Este fármaco se agregó al tratamiento previo, comenzándose con una dosis de 25 mg 2 veces por día para evitar hipotensión sistémica. Luego se aumentó la dosis cada 3 o 4 días a 50 o 100 mg 3 veces por día, según la tolerancia.

Resultados

De los 35 pacientes examinados, 20 reunieron los criterios de inclusión. En general, los pacientes eran de mediana edad, fundamentalmente mujeres, con clase funcional II a IV de la *New York Heart Association* (NYH

A) y la mayoría presentaba hipertensión pulmonar severa. Durante la prueba vasodilatadora aguda todos los pacientes recibieron sildenafil, 19 epoprostenol y 11 ONi y sildenafil más ONi. El ONi fue el agente más potente para reducir la PAPM, mientras que el epoprostenol y el sildenafil tuvieron menos efecto. El agregado de ONi luego de 90 minutos de la última dosis de sildenafil produjo un descenso adicional. Cuando se comparó con los valores iniciales, el tratamiento combinado produjo un descenso en la PAPM del 26% + 4%, una reducción mayor a la producida por la monoterapia con epoprostenol o sildenafil. El epoprostenol fue el que produjo mayor efecto sobre el IC, que causó un aumento del 41% + 5%, seguido por el sildenafil; el ONi no afectó esta variable.

El epoprostenol disminuyó la resistencia vascular pulmonar (RVP) un 39% + 4%, significativamente más que el sildenafil y el ONi. La combinación de ONi y sildenafil fue más potente que los agentes aislados, pero no se observaron diferencias respecto del epoprostenol. Este último agente y el sildenafil disminuyeron la presión arterial media, mientras que el ONi no tuvo efecto, ya sea solo o combinado con el sildenafil. Además, por los cambios en la relación RVP/resistencia vascular sistémica, el ONi fue un vasodilatador pulmonar específico, solo o combinado con sildenafil, mientras que esta relación no cambió de manera sustancial con epoprostenol y sildenafil, lo que indica que sus efectos vasodilatadores no fueron específicos. Se estudiaron los efectos a largo plazo en 10 participantes que recibieron sildenafil. En 5 pacientes se realizó la prueba aguda al sildenafil, la cual disminuyó la PAPM y la RVP en un promedio de 22% + 4% y de 30% + 2%, respectivamente. En 4 de los 5 casos se observó una respuesta aguda significativa al sildenafil. El tratamiento con esta droga se indicó por deterioro clínico a pesar de dosis crecientes de epoprostenol (2 pacientes), bosentan (2 pacientes) o una combinación de teprostinil y bosentan (2 pacientes). Los 4 pacientes restantes rehusaron recibir prostaciclina y no se disponía de bosentan al momento del inicio del tratamiento.

El promedio de seguimiento fue de 12 + 1.6 meses. En 6 de los 10 pacientes se observó una mejoría de la escala de la NYHA en al menos una clase, y 9 pacientes informaron mejoría de la disnea de esfuerzo. Un paciente sufrió deterioro a pesar del tratamiento y murió. En 2 pacientes con mejoría inicial durante 12 y 8 meses, respectivamente, se observó un deterioro lento y fallecieron por insuficiencia cardíaca derecha. Los 7 pacientes restantes permanecieron con mejoría

funcional durante todo el seguimiento. Debe destacarse que un paciente con respuesta favorable a la prueba vasodilatadora aguda se deterioró con el tratamiento crónico, y otro que no mostró respuesta con la prueba experimentó mejoría con el tratamiento crónico. El *test* de la caminata de 6 minutos mejoró con el tratamiento crónico con sildenafil.

Respecto de los efectos adversos, un paciente refirió dolor subesternal sin cambios en el electrocardiograma durante la infusión de epoprostenol, que cedió con la suspensión de la misma. Durante la prueba aguda con sildenafil, 3 pacientes presentaron hipotensión asintomática luego de la administración de 50 mg de sildenafil. El tratamiento a largo plazo con sildenafil fue bien tolerado, excepto por un paciente que presentó mareos cuando se incrementó la dosis de 50 a 75 mg 3 veces por día. Ningún paciente sufrió hipotensión sistémica sintomática con el tratamiento crónico con sildenafil.

Discusión

Los hallazgos de este estudio confirman que el sildenafil es un vasodilatador pulmonar agudo y efectivo, y que el agregado de ONi potencia su acción vasodilatadora. La combinación de sildenafil y ONi disminuyó la RVP más que los agentes por separado y fue tan potente como el epoprostenol, pero con mayor selectividad pulmonar. En el reducido número de pacientes incluidos en este estudio, el tratamiento a largo plazo con sildenafil fue bien tolerado y produjo una mejoría sintomática sostenida en la mayoría de los pacientes.

Si bien la respuesta a la prueba vasodilatadora aguda con epoprostenol y ONi sería útil para predecir la respuesta al tratamiento a los bloqueantes cálcicos, en este estudio correlacionó relativamente poco con la respuesta al sildenafil, lo cual crea dudas para predecir la respuesta a largo plazo al tratamiento con este fármaco. Además, el patrón de respuesta vasodilatadora fue distinto entre los agentes: mientras el ONi fue selectivo para la vasculatura pulmonar, el sildenafil y el epoprostenol actúan como vasodilatadores no selectivos, con efectos significativos sobre el IC y la presión sistémica. Al agregar ONi al sildenafil se restauró la selectividad pulmonar y produjo mayor vasodilatación pulmonar que los agentes por separado.

El tratamiento a largo plazo con sildenafil en general fue bien tolerado y produjo mejoría sintomática y funcional, como se evidenció por la prueba de los 6 minutos y la mejoría en la clase funcional de la NYHA. También se toleró la combinación de sildenafil con una prostaciclina (2 pacientes), con bosentan (2 pacientes) y con las 3 drogas (2 pacientes). No queda claro si se produce tolerancia al tratamiento con sildenafil, pero el deterioro en un paciente luego de 6 meses de tratamiento que revirtió luego del aumento de la dosis apoya esta posibilidad. Por otro lado, de acuerdo con estos resultados, el sildenafil produce beneficios prolongados en la mayoría de los pacientes.

En base a los resultados de esta investigación, los autores opinan que el tratamiento combinado puede ser más efectivo que la monoterapia para el tratamiento de esta afección, si bien no queda claro si la mejor opción es la combinación de fármacos que actúan sobre una vía común o, por el contrario, agentes con diferentes mecanismos de acción.

Conclusiones

El sildenafil es un potente vasodilatador pulmonar de efecto agudo en pacientes con diferentes formas de HTP, con acciones hemodinámicas similares a las del epoprostenol. La combinación de sildenafil con ONi tuvo efectos vasodilatadores agudos más potentes que el tratamiento individual. Debido a que la prueba vasodilatadora aguda con sildenafil puede provocar hipotensión sistémica transitoria en algunos pacientes con HTP, los autores recomiendan la utilización de dosis bajas, como por ejemplo 25 mg, y la evaluación cuidadosa durante el inicio. En el tratamiento a largo plazo, como monoterapia y en combinación, el sildenafil fue bien tolerado en la mayoría de los pacientes.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la acción del sildenafil respecto de los niveles de guanosin monofosfato cíclico

(GMPc)?

A. Aumenta los niveles.

B. Disminuye los niveles.

C. Tiene un efecto neutro.

D. Sólo aumenta los niveles en el lecho vascular pulmonar normal.

Respuesta Correcta

● IMPACTO DE LA EPOC EN EL SISTEMA DE SALUD DE EUROPA

Munich, Alemania

Revisión de diversos estudios que demuestran el impacto económico que tiene la enfermedad pulmonar obstructiva crónica sobre los sistemas de salud europeos.

Treatments in Respiratory Medicine 4(6):381-395, 2005

Autores:

Nowak D y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Institute and Outpatient Clinic for Occupational and Environmental Medicine, Ludwig-Maximilians-University

Título original:

Epidemiology and Health Economics of COPD Across Europe

Título en castellano:

Epidemiología y Economía de la Salud de la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica en Europa

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el mundo. Si bien actualmente ocupa el quinto lugar dentro de los problemas de salud más importantes, se calcula que para el año 2025 se ubicará en el tercer puesto. Esto se relaciona con el incremento del hábito de fumar, con el envejecimiento de la población y con la mayor incidencia en mujeres observada en los últimos tiempos. El principal problema económico de la EPOC reside en los altos costos para los sistemas de salud que resultan del tratamiento de las exacerbaciones de la enfermedad, particularmente de los cuadros que requieren hospitalización. Los estudios clínicos aleatorizados publicados analizan el resultado clínico observado en el paciente en relación con el tratamiento implementado. Sin embargo, no evalúan la importancia socioeconómica de la enfermedad. El objetivo de este trabajo fue analizar la bibliografía médica publicada sobre la prevalencia de EPOC y sobre las consecuencias económicas en los países de Europa.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y EMBASE. Las palabras clave utilizadas fueron: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, prevalencia, epidemiología; costos y análisis de costos; exacerbaciones.

En la primera búsqueda sólo se seleccionaron aquellos artículos provenientes de estudios realizados en Europa. Esta revisión bibliográfica incluye evaluaciones económicas de las intervenciones terapéuticas de la EPOC, por ejemplo farmacoterapia, oxigenoterapia, cuidados en el hogar, rehabilitación pulmonar y educación del paciente. Los análisis económicos se clasificaron según el diseño del estudio, la elección de la perspectiva y de los costos correspondientes, la selección de la evaluación del resultado y las descripciones de costos de los métodos utilizados. De forma tal de asegurar que la bibliografía seleccionada cumpliera con los criterios definidos, los artículos fueron evaluados por 2 investigadores en forma separada. Se incluyeron solamente aquellos trabajos sobre los cuales ambos examinadores estaban de acuerdo.

La EPOC se caracteriza por una obstrucción al flujo de aire que no es reversible. Se tomaron como criterios diagnósticos las guías redactadas por 4 sociedades (*American Thoracic Society*, *British Thoracic Society*, *European Respiratory Society* y *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) que consideraron como variables el cociente entre el volumen espiratorio forzado en el primer segundo dividido la capacidad vital forzada o dividido la capacidad vital.

Resultados

Luego de la primera búsqueda sobre trabajos epidemiológicos se obtuvieron 74 artículos, de los cuales 67 fueron excluidos porque no se basaban en estudios poblacionales. De la búsqueda sobre estudios económicos se encontraron 64 artículos de los cuales 40 fueron excluidos por diversas causas: revisiones, metaanálisis, cartas de lectores, editoriales, o no corresponder con los criterios de inclusión.

La prevalencia de EPOC en Europa se presenta en un rango de 3% en Finlandia a 57% en Italia. Las diferencias entre los países se deben principalmente a la distribución poblacional de la edad, a la prevalencia de tabaquismo y a los medios utilizados para el diagnóstico de EPOC. En otras revisiones y en coincidencia con los autores, se informó que la prevalencia de EPOC se correlaciona proporcionalmente con el hábito y con la duración del tabaquismo. Otros factores ambientales que intervienen son el tabaquismo pasivo, la exposición ocupacional a polvos, gases y humos, el contacto laboral con aire contaminado, la ingesta de alcohol en grandes cantidades, la deficiencia de alfa-1 antitripsina, el bajo nivel socioeconómico, la desnutrición, la hiperreactividad de la vía aérea, la historia familiar y el sexo femenino.

En un estudio realizado en España se observó que la mayoría de los pacientes con EPOC presentaban antecedentes de exposición laboral a polvos y contaminantes, bajo nivel socioeconómico y residencia actual o pasada en zonas urbanizadas.

Para el análisis del costo de la enfermedad se incluyeron 9 artículos; 6 realizaron un análisis retrospectivo y 3 se basaron en datos publicados por agencias públicas. En Francia, el costo anual promedio por paciente es de 530 euros y en España, 3 238 euros. Al analizar los costos directos e indirectos de la EPOC en cada país, los autores señalan que los costos directos son de 67% en Francia, 58% en Suecia, 50% en Inglaterra y menos del 10% en Italia y España. En un estudio sobre el costo por paciente según la gravedad de la EPOC, en los casos leves fue de 510 euros en Italia y 1 504 euros en España, mientras que en los casos graves estos valores ascienden a 3 912 euros en Italia y 2 487 euros en España.

En Gran Bretaña se realizó un estudio para comparar el costo del tratamiento con hospitalización en contraste con el tratamiento en el domicilio. Los autores informan que este último generó un menor costo al sistema de salud sin presentar diferencias en los resultados clínicos. En España se realizó otro estudio que llegó a conclusiones similares pero con una mejoría evidente en los pacientes que fueron tratados en su domicilio. La efectividad de los programas de educación se evaluó en base al número de consultas, el nivel de satisfacción del paciente y la necesidad de fármacos de rescate. Se observó que la educación de los pacientes redujo el costo en los servicios de salud.

El principal gasto en el tratamiento de los pacientes con EPOC reside en la internación, el tratamiento de las exacerbaciones y la terapia con oxígeno por tiempo prolongado.

Discusión

Los autores elaboraron una revisión de los trabajos sobre los aspectos epidemiológicos y económicos de la EPOC realizados en Europa. Las limitaciones encontradas en el análisis de los datos aportados son dos: por un lado, no se pudo determinar científicamente cómo las diferencias en la calidad de los análisis metodológicos utilizados en los trabajos, en la selección de la población incluida y en el diseño del estudio pudieron influir sobre los resultados informados. Según los autores, las diferencias pudieron deberse a la definición de EPOC utilizada. La prevalencia de la enfermedad fue inferior en aquellos estudios basados en cuestionarios en comparación con los basados en espirometrías. Esto se debe a que los pacientes no presentan síntomas hasta que la obstrucción al flujo de aire está francamente limitada. Una segunda limitación se debió a la inclusión de los trabajos cuyas poblaciones tenían diagnóstico de EPOC solamente, con excepción de los que incluían asma, enfisema o bronquitis crónica.

Los expertos justificaron esta exclusión basándose en dos aspectos: primero, el asma no se considera una clase de EPOC; y segundo, si bien la enfermedad incluye pacientes con enfisema y bronquitis, decidieron limitar la población estudiada.

Al considerar estas limitaciones en el trabajo, los autores realizaron una revisión de las tendencias

informadas en diversos países de Europa. La prevalencia de la enfermedad se observó en un rango de 3% a 57%, este valor fue máximo en Italia, un país con alta prevalencia de fumadores y ex fumadores.

Según un grupo de investigadores de Bélgica, la falta de datos epidemiológicos se debe a la discrepancia entre la manifestación de los síntomas y el registro de la limitación al flujo aéreo, la aparición tardía de los indicios de la enfermedad y la actitud negativa de los médicos hacia las manifestaciones de los pacientes. De los datos epidemiológicos encontrados surge que la EPOC está deficientemente diagnosticada, y su incidencia real no se estima en forma adecuada. Los autores recomiendan educar a los médicos y a la sociedad sobre las características de la enfermedad para una evaluación epidemiológica más concreta.

Respecto de los análisis económicos se encontraron problemas similares en cuanto a la discrepancia. El costo anual directo de la enfermedad asciende de 1 024 euros en los Países Bajos a 3 538 euros en España. Los gastos más altos se relacionan, en primer lugar, con la hospitalización y en segundo lugar con los fármacos. Los costos indirectos fueron de más del 50% en Suecia, Inglaterra y Francia, menos del 10% en España, y del 4% en Italia.

Si bien sólo el 20% de los pacientes con EPOC presentan exacerbaciones, éstas son indicadores de un deterioro de la función pulmonar y conllevan un incremento en la mortalidad.

En conclusión, los investigadores señalan que la prevalencia de EPOC depende de la edad de la población y del tabaquismo, condiciones que varían en diferentes países. El impacto económico de la EPOC está determinado por la proporción de pacientes con enfermedad en estadio avanzado y por el requerimiento de internación para el tratamiento de las exacerbaciones. La modificación del hábito de fumar y las mejoras terapéuticas disminuyen la frecuencia de las exacerbaciones de la enfermedad. Finalmente, comentan que se necesitan más trabajos que evalúen el impacto económico de la EPOC en diversos países.

Autoevaluación de Lectura

¿Que país presenta la mayor prevalencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en Europa?

- A. España.**
- B. Finlandia.**
- C. Francia.**
- D. Italia.**

[Respuesta Correcta](#)