



Volumen 13, Número 1, Mayo 2006

Resúmenes SIIC

¿LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO AFECTAN LA ACTIVIDAD CARDIOVASCULAR?

Parma, Italia

La privación del sueño afecta el equilibrio entre el tono simpático y parasimpático y la función adrenal, por lo que estos cambios tienen consecuencias alarmantes sobre la fisiología cardiovascular.

Psychoneuroendocrinology 31(2):197-208, Feb 2006

Autores:

Sgoifo A y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Evolutionary and Functional Biology, Stress Physiology Lab, University of Parma

Título original:

Effects of Sleep Deprivation on Cardiac Autonomic and Pituitary-Adrenocortical Stress Reactivity in Rats

Título en castellano:

Efectos de la Deprivación del Sueño sobre la Reactividad Autonómica Cardíaca y Pituitaria Adrenocortical al Estrés en Ratas

Introducción

Los cambios en los hábitos del sueño que acompañaron a las modificaciones del estilo de vida de las últimas décadas podrían ser negativos para la salud y la calidad de vida debido a la relación existente entre el sueño, el sistema simpático adrenomedular (SAM) y el eje hipotálamo-pituitario-adrenocortical (HPA). La merma del sueño se asociaría con niveles circulantes elevados de catecolaminas, aumento de la frecuencia cardíaca (FC) y de la presión arterial (PA) y predominio del tono simpático sobre el vagal; la permanencia de estos factores podría llevar a inestabilidad eléctrica cardíaca e incrementar las posibilidades de arritmias y cardiopatía isquémica. Estos supuestos no pudieron documentarse a partir de resultados de estudios experimentales y clínicos. Tampoco se conoce cuál sería el efecto de la privación del sueño sobre la respuesta a un agente estresor adicional, aunque algunos estudios en seres humanos han mostrado que la falta de sueño por 30 a 72 horas no se asocia con cambios en la respuesta catecolaminérgica, FC o PA. No obstante, estudios experimentales en animales sugerirían que la privación de sueño alteraría la respuesta del HPA al estrés.

El objetivo de este estudio consistió en evaluar el efecto de la pérdida de sueño sobre las 2 vías del sistema de respuesta al estrés (SAM y HPA), en especial en lo relacionado con la susceptibilidad del desarrollo de arritmias cardíacas.

Material y métodos

Se utilizaron ratas macho recluidas en cajas con 4 ejemplares desde el destete hasta el momento de la realización de los experimentos (aproximadamente 5 meses). Una semana antes, las ratas fueron alojadas en jaulas individuales. Siempre se las mantuvo a temperatura ambiente controlada (22 ± 2° C), con luz de 7 a 19 hs., alimentadas y con acceso libre al agua. Se realizaron 3 experimentos con cada grupo de animales; el protocolo lo aprobó el comité veterinario de ética institucional. Las ratas fueron asignadas al grupo de privación de sueño (SLDEP [*sleep deprivation*] n = 19) o al grupo control (CTRL, n = 10). En el primer experimento se

determinó el efecto de la privación de sueño sobre la FC y la temperatura corporal; en el segundo se analizó el efecto sobre la respuesta electrocardiográfica a un estresor externo, en tanto que en el tercero se determinó el efecto de la privación del sueño sobre el eje HPA y su respuesta al estrés.

Al colocar a las ratas SLDEP en una rueda rotatoria que ejercía una rotación cada 2.30 minutos durante 48 horas se obtuvo la privación de sueño. Las ratas CTRL se mantuvieron en jaulas convencionales. Luego ambos grupos (SLDEP y CTRL) fueron colocados en un tubo de malla de alambre (de 6 cm de diámetro interno) por 15 minutos a fin de evaluar la respuesta al estrés. Este experimento se efectuó luego de 4 horas de terminada la prueba de privación de sueño. Se registró el trazado electrocardiográfico y la temperatura corporal mediante telemetría 10 días después de la implantación quirúrgica subdérmica de los sensores apropiados. Se registró el ritmo cardíaco y la temperatura corporal durante 10 segundos cada 30 minutos y los datos basales se recolectaron durante 3 días, seguidos de los datos de 2 días de privación de sueño y 3 días de recuperación. La misma agenda de recolección de datos se siguió en las ratas CTRL.

Los trazados de electrocardiograma (ECG) fueron procesados mediante un software desarrollado en el laboratorio de los investigadores. Se tomó en cuenta la media, el desvío estándar y la raíz cuadrada de la duración del intervalo de riesgo relativo (RR). Cada uno de estos parámetros expresan distintas condiciones relacionadas con la actividad simpática; por ejemplo, el aumento del tono simpático o la reducción del parasimpático se refleja en cambios en la variabilidad asociada a RR, en tanto que la disminución de la descarga simpática o el aumento del tono vagal se manifiestan por el aumento de la variabilidad de los parámetros asociados con el ritmo cardíaco. La presencia de latidos prematuros y arritmias se determinó mediante inspección visual del trazado.

Para los experimentos que investigaron el efecto de la privación del sueño sobre el eje HPA y su respuesta al estrés se obtuvieron muestras de sangre de la cola de los animales para luego determinar adrenocorticotrofina (ACTH) y corticosterona. Estas muestras se tomaron inmediatamente antes ($T = 0$) y a las 6, 24 y 48 horas ($T = 6$, $T = 24$ y $T = 48$) del inicio de la privación del sueño. Luego de 4 horas de reposo, inmediatamente después de terminar la privación, se efectuó el estímulo estresor y se tomaron muestras a los 0, 15 y 60 minutos. La sangre se recolectó en tubos con EDTA, se centrifugó a 2 600 g durante 15 minutos y el sobrenadante se almacenó a -80°C hasta su procesamiento. Los niveles de ACTH y de corticosterona se determinaron mediante radioinmunoensayo.

Los datos se analizaron mediante ANOVA de una o dos vías o de medidas repetidas según fuese apropiado; se utilizó la prueba a posteriori de Scheffé. Se admitió significación estadística con los valores $p < 0.05$.

Resultados

Los 2 grupos de ratas no difirieron en los registros iniciales de temperatura y FC pero la privación de sueño produjo un aumento significativo de ambas variables. Durante el período de recuperación la temperatura corporal y la FC descendieron gradualmente, aunque esta última permaneció elevada por 2 días.

Las variables electrocardiográficas (media, desvío estándar y raíz cuadrada de la duración del intervalo RR) estuvieron reducidas en SLDEP ($p < 0.05$). En los animales de este grupo las áreas bajo la curva de la respuesta ECG a la privación y distintos puntos del momento del estrés fueron mayores en comparación con CTRL ($p < 0.05$ para FC).

Todos los animales expuestos a la prueba de estrés presentaron latidos prematuros supraventriculares y ventriculares; el SLDEP presentó una mayor prevalencia de arritmias ventriculares que el CTRL ($p < 0.05$).

La privación de sueño causó una elevación significativa en los niveles plasmáticos de ACTH y corticosterona; sin embargo, los niveles de ACTH se normalizaron en el curso de esta privación, en tanto que los del glucocorticoide permanecieron elevados hasta el final del período de privación.

Al momento de la prueba de estrés, posterior al período de privación de sueño, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la respuesta del corticoide en sangre, pero la respuesta de la ACTH pareció estar profundamente atenuada en SLDEP.

Discusión

La privación de sueño altera la actividad autonómica cardíaca e incrementa la actividad del eje HPA en animales de experimentación, tal como lo demuestran los resultados obtenidos en este estudio en ratas. Los resultados en conjunto parecen indicar que las ratas que sufrieron

deprivación del sueño presentan, en comparación con CTRL, una respuesta antagónica vagal atenuada luego de la estimulación simpática de la prueba de estrés. Este desplazamiento, que tiende a la prevalencia del simpático durante la prueba de estrés, puede deberse a un aumento de la actividad simpática, disminución del tono vagal o una combinación de ambos factores. Sin embargo, los datos de este estudio sostienen que ello se debería a una reducción de la actividad parasimpática inducida por la deprivación del sueño, tal como lo sugiere la mayor vulnerabilidad a la generación de ritmos ectópicos en SLDEP. Esta respuesta parece concordar con otras demostradas en experimentos de características similares. Así, los hallazgos de este estudio avalarían la hipótesis de que la merma de sueño altera el equilibrio autonómico y aumenta la sensibilidad del sistema de conducción y la frecuencia de aparición de ectopias eléctricas. En este estudio también se ha demostrado que la deprivación de sueño altera la respuesta del eje HPA, hecho previamente demostrado en otras investigaciones pero en diferente cepa de ratas. En SLDEP se observó una respuesta de ACTH al estrés sumamente atenuada y que podría deberse a una pérdida de ondas lentas, entre otras causas. La deprivación de sueño también produjo elevación de la temperatura corporal y de la FC, incrementos que fueron mucho mayores durante la fase luminosa, la principal del sueño del roedor y a la vez la más vulnerable. Este aumento de la FC y la temperatura corporal podrían deberse al incremento de la actividad simpática y del metabolismo como consecuencia de la extenuación forzada a la que fueron sometidos los animales durante los experimentos del estudio. Los autores señalan que la deprivación forzada del sueño en las ratas afecta la actividad autonómica cardíaca y del eje HPA, y la respuesta a un estrés agudo adicional luego de esa deprivación se caracteriza por mayor susceptibilidad de padecer arritmias cardíacas. Por otro lado, la respuesta del eje HPA a esta situación es más compleja, pues se caracteriza por atenuación de la respuesta a ACTH, aunque con una liberación de esteroides adrenales normal. Los investigadores también aseguran que estudios como el efectuado sirven para la interpretación de los riesgos que pueden inducir los trastornos del sueño sobre la reactividad cardiovascular.

Autoevaluación de Lectura

La merma del sueño altera el equilibrio autonómico, con aumento de la sensibilidad del sistema cardíaco de conducción y la frecuencia de aparición de ectopias eléctricas. Este efecto se debe a:

- A. Aumento de la actividad simpática.**
- B. Reducción de la actividad autonómica.**
- C. Alteraciones en el sistema renina-angiotensina.**
- D. Alteración del sistema límbico.**

[Respuesta Correcta](#)

● ANALISIS COSTO BENEFICIO DEL USO DE RIVASTIGMINA EN LA DEMENCIA

Toronto, Canadá

Análisis costo beneficio sobre el tratamiento con rivastigmina de la demencia debida a la enfermedad de Parkinson. Medición de la efectividad según el tiempo de supervivencia ajustado por calidad.

Pharmacoeconomics 24(1):93-106, 2006

Autores:

Willan A y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

SickKids Research Institute and Department of Public Health Sciences, Programme in Public Health Sciences, University of Toronto

Título original:

Economic Evaluation of Rivastigmine in Patients with Parkinson's Disease Dementia

Título en castellano:

Evaluación Económica sobre la Rivastigmina en Pacientes con Demencia debida a Enfermedad de Parkinson

Introducción y objetivos

La demencia debida a enfermedad de Parkinson (DEP) representa más del 3% de estos cuadros. Se observa en el 20% a 60% de los pacientes con esta enfermedad y se asocia fuertemente con la edad avanzada. Los pacientes con DEP presentan un enlentecimiento cognitivo y motor, y alteraciones en las funciones ejecutivas y en la memoria. Este cuadro provoca deterioro de la calidad de vida. Actualmente no existe un tratamiento farmacológico aprobado para la DEP. Según un estudio realizado en el Reino Unido en 1998, en individuos con enfermedad de Alzheimer, el costo total anual de los cuidados relacionados con la demencia sería de 20 000 libras esterlinas por paciente.

La DEP se relaciona con déficit colinérgico, por lo cual, al igual que para la enfermedad de Alzheimer, la terapia con inhibidores de la colinesterasa sería útil, y estudios previos sugieren su utilidad. La rivastigmina es un inhibidor selectivo de acción dual que actúa sobre la acetilcolinesterasa y la butirilcolinesterasa. Este fármaco fue aprobado en Canadá para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer leve a moderada. Las investigaciones previas se centraron en la inhibición de la acetilcolinesterasa. Sin embargo, estudios más recientes sugieren que ambas isoenzimas desempeñan un papel importante en la neurotransmisión colinérgica. Por lo tanto, los inhibidores duales serían más efectivos que los selectivos.

El objetivo de este artículo consistió en exponer el análisis costo beneficio realizado según el *Exelon in Parkinson's Disease Dementia Study (EXPRESS)*.

Pacientes y métodos

El EXPRESS fue un estudio multicéntrico, prospectivo, a doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo. Los individuos que participaron cumplían los criterios diagnósticos para DEP presentes en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV) y mostraban las características siguientes: edad > 50 años, puntuación en el *Mini Mental State Examination (MMS)*

E) de 20 a 24 e inicio de los síntomas al menos 2 años luego del diagnóstico de EP. Además, todos los pacientes debían tener contacto con un cuidador responsable al menos 3 días a la semana.

El objetivo de este estudio consistió en evaluar la eficacia, tolerabilidad, seguridad y relación costo beneficio de la administración de rivastigmina en esta población de pacientes. De los 541 participantes, 362 fueron designados en forma aleatoria a recibir de 3 a 12 mg/día de rivastigmina y 179 a recibir placebo.

El diseño del estudio consistió en una fase previa a la aleatorización de 3 semanas de duración, una segunda fase a doble ciego en la cual se administró el tratamiento durante 24 semanas y una última fase abierta, de igual duración que la anterior.

Los principales criterios de valoración fueron la subescala cognitiva de la *Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADA*

S-cog) y el *Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinician's Global Impression of Change (ADCS-CGIC)*. Los parámetros secundarios de valoración fueron la escala *ADCS-Activities of Daily Living*, el *Neuropsychiatric Inventory* de 10 tópicos, el sistema computarizado de la *Cognitive Drug Research* para la evaluación de la atención, el examen de fluidez verbal *Delis-Kaplan Executive Function System* y el *Ten Point Clock-Drawing Test*.

Los datos para la realización del análisis correspondieron a las puntuaciones en el MMSE y a la utilización de recursos sanitarios, indagados al inicio y durante la fase de tratamiento a doble ciego. Se analizó la cantidad de recursos utilizados respecto de las drogas –tanto de la rivastigmina como las empleadas adicionalmente para el tratamiento de la EP– y la demencia–, el tiempo de cuidado, la estadía hospitalaria o en otras instituciones y los servicios ambulatorios. Se reunió

información acerca de los costos en Canadá y en el Reino Unido. Se aplicó el MMSE en el momento de la aleatorización y una vez más durante el seguimiento. Las puntuaciones resultantes fueron utilizadas para calcular el tiempo de supervivencia ajustado por calidad (QAST [*Quality Adjusted Survival Time*]), que fue la medida principal de efectividad. El QAST se expresó en días de vida ajustados por calidad (QALD [*Quality Adjusted life days*]) para cada paciente durante el período de 24 semanas posterior a la aleatorización.

Los costos totales fueron estimados para la etapa de 24 semanas previa a la aleatorización y para el período, también de 24 semanas, posterior a la misma. La diferencia entre ambos períodos reflejó el costo. Se realizaron 2 análisis separados, uno para Canadá y otro para el Reino Unido. Así, se calcularon las diferencias entre los tratamientos en cuanto a la efectividad y al costo total.

Resultados

La edad promedio de los pacientes fue de 73 años. El 65% eran hombres y todos, excepto 2, caucásicos. Aquellos pacientes que recibieron rivastigmina tuvieron una mejoría en promedio de 2.1 en la ADAS-cog. En cambio, los tratados con placebo mostraron un empeoramiento de 0.7 puntos. Se observaron mejorías significativas según la ADCS-CGIC en el 19.8% de los pacientes que recibieron rivastigmina y en el 14.5% de los tratados con placebo. Sin embargo, empeoró el 13% de los pacientes que recibió rivastigmina y el 23.1% de los tratados con placebo.

En cuanto a las variables secundarias de eficacia, los resultados fueron significativamente mejores para los pacientes que recibieron rivastigmina. Los efectos adversos más frecuentes fueron las náuseas, los vómitos y los temblores.

Se detectó un QALD de 2.81 a favor de la rivastigmina, que coincide con los resultados principales del estudio. En cuanto a la comparación de la utilización de recursos entre los pacientes tratados con rivastigmina y los que recibieron placebo, no se hallaron diferencias estadísticamente significativas.

Según los datos canadienses, el costo total del tratamiento con rivastigmina superó al de la administración de placebo. En cambio, de acuerdo con el análisis correspondiente al Reino Unido, la utilización de rivastigmina resultó en un costo total inferior respecto del placebo.

En cuanto al análisis costo beneficio de los datos correspondientes a Canadá, el incremento en el costo del tratamiento con rivastigmina, en comparación con la administración de placebo, se estimó en 55.76 dólares canadienses. Este valor se correspondería con un aumento de la efectividad de 2.81 según el QALD. El análisis sobre los datos del Reino Unido arrojó un costo menor para el tratamiento con rivastigmina en comparación con la administración de placebo. La disminución estimada fue de 26.18 libras esterlinas, que conllevaría un incremento de la efectividad de 2.81 en el QALD.

Discusión

La administración de rivastigmina produjo una disminución de los costos correspondientes al cuidador, que se compensó debido al costo de la droga. Si bien se observó una diferencia de costos positiva para Canadá y negativa para el Reino Unido, los intervalos de confianza fueron amplios. El período de evaluación de 6 meses resultó corto. En el futuro se debería observar cualquier disminución de los costos debida a una mejoría en los resultados clínicos. Además, debe tenerse en cuenta la reducida variación adicional debida a la naturaleza multinacional del estudio.

Se comprobó una tendencia hacia la mejoría del QAST con el empleo de rivastigmina. Esto coincidió con los resultados principales del estudio, dado que se observó una mejoría estadísticamente significativa mediante el tratamiento con rivastigmina en comparación con la administración de placebo.

El análisis económico perdió algo de potencia estadística, debido a que se utilizaron datos ajenos al estudio para convertir las puntuaciones obtenidas mediante la aplicación del MMSE en medidas de efectividad. En cuanto a las limitaciones del estudio, se menciona la falta de potencia estadística y la escasa duración del mismo.

Las puntuaciones obtenidas mediante la aplicación del MMSE fueron convertidas en medidas de efectividad a través de la aplicación de un algoritmo utilizado para analizar a pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los autores asumen que ambos grupos de pacientes son lo suficientemente similares como para que los resultados sean objetivos. Dada la naturaleza de ambas enfermedades, señalan los expertos, esta suposición es razonable. Para los pacientes con enfermedad de Alzheimer, las puntuaciones derivadas de la aplicación del MMSE fueron de 19.2 al inicio del estudio y de 16.3 luego de 6 meses. Respecto de los pacientes con DEP, las puntuaciones iniciales fueron de 19.5 y las puntuaciones a las 24 semanas, de 19.4.

Conclusión

Según los resultados del estudio principal, se observaron mejorías clínicas significativas en los pacientes con DEP tratados con rivastigmina en comparación con los que recibieron placebo. De acuerdo con este resultado y con el presente análisis –según el cual se observó una pequeña mejoría en el QAST–, la rivastigmina sería una droga efectiva para mejorar la atención de la población de pacientes estudiada. Sin embargo, aunque no se observaron diferencias de costo entre los tratamientos, el número reducido de pacientes y las variaciones en la distribución de los precios no permitieron obtener conclusiones definitivas respecto del costo total del tratamiento con rivastigmina. En consecuencia, tampoco fue posible realizar un análisis costo-efectividad adecuado.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta respecto del tratamiento con rivastigmina en la demencia debida a enfermedad de Parkinson?

- A. Se observaron mejorías clínicas en los pacientes con demencia debida a enfermedad de Parkinson tratados con rivastigmina en comparación con los que recibieron placebo.**
- B. Se observaron diferencias de costo significativas entre los tratamientos.**
- C. Los pacientes con demencia debida a enfermedad de Parkinson tratados con rivastigmina no obtuvieron beneficio alguno en comparación con los que recibieron placebo.**
- D. Los pacientes con demencia debida a enfermedad de Parkinson tratados con rivastigmina empeoraron significativamente en comparación con los que recibieron placebo.**

Respuesta Correcta

● LA ECOGRAFIA ENDOSCOPICA EN EL DIAGNOSTICO DE CANCER PANCREATICO

Tampa, EE.UU.

La ecografía endoscópica es muy específica para diagnosticar cáncer pancreático, por lo cual no se requiere realizar otros procedimientos de estudio en grupos de alto riesgo en que se sospeche la presencia de tumor: el valor predictivo negativo del método es del 100%.

American Journal of Gastroenterology 100(12):2658-2661, Dic 2005

Autores:

Klapman J

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Gastrointestinal Tumors, Section of Endoscopic Oncology, H. Lee Moffitt Center & Research Institute

Título original:

Negative Predictive Value of Endoscopic Ultrasound in a Large Series of Patients with a Clinical Suspicion of Pancreatic Cancer

Título en castellano:

Valor Predictivo Negativo de la Ecografía Endoscópica en una Serie Numerosa de Pacientes con Sospecha Clínica de Cáncer Pancreático

Introducción

La *American Cancer Society* estima que durante 2005 se diagnosticarán 32 180 cánceres de páncreas (CP) entre estadounidenses, de los cuales 31 800 fallecerán por la neoplasia. Ello significa que es la cuarta causa de mortalidad por neoplasias.

Aproximadamente 75% morirán durante el primer año a partir del diagnóstico y sólo un 4% sobrevivirán a los 5 años. Debido a la naturaleza silente del CP, muy pocos pacientes son diagnosticados en una etapa temprana y, por el contrario, se presentan a la consulta con síntomas y signos de enfermedad avanzada como ictericia obstructiva, dolor abdominal y pérdida de peso. La tomografía computarizada (TC) es por lo general solicitada para evaluar la presencia de masas pancreáticas y metástasis distantes. En ausencia de estas últimas o cuando es necesaria la certificación histológica, el procedimiento electivo para diagnóstico y estadificación es la punción con aguja fina (PAF) guiada mediante ecografía endoscópica (EGE). La EGE o ultrasonografía endoscópica es superior a otros procedimientos como método diagnóstico, tanto en especificidad, como sensibilidad y precisión, si se la compara con otras modalidades de estadificación como TC, EG transabdominal, angiografía y resonancia magnética.

Muchos pacientes son sometidos a evaluación para CP sobre la base de estudios por imágenes o pruebas de laboratorio, ambos anormales. Ciertos marcadores tumorales que suelen solicitarse, como CA 19-9, no son específicos para CP, especialmente cuando sus valores están apenas elevados. Con frecuencia, los pacientes tienen TC no específicas, que muestran "relleno" en la cabeza del páncreas o bien tanto la vía biliar como el conducto pancreático levemente dilatados. Estos resultados son aun más difíciles de interpretar en pacientes con pancreatitis crónica conocida. Es en este grupo de pacientes en quienes la probabilidad de CP es baja o intermedia, que una prueba con alta especificidad y valor predictivo negativo (VPN) es de gran importancia. Con frecuencia, estos pacientes son remitidos para realizar EGE, dada la superioridad de este estudio para diagnosticar imágenes pancreáticas por sobre otras modalidades de diagnóstico por imágenes. Si resultara negativa, las recomendaciones para el seguimiento son variables e individualizadas.

En un estudio reciente se comunicaron los resultados de un seguimiento a largo plazo de 80 pacientes con sospecha de CP. De ellos, 58 tenían EGE normales. No se requirieron ulteriores exámenes ya que no hubo ningún caso de CP durante el seguimiento. Sobre la base de este estudio, los autores concluyeron que la EGE debería ser el procedimiento electivo para evaluar los pacientes con sospecha de CP.

Métodos

Mediante una base de datos para EGE se revisaron los informes de 693 pacientes con sospecha de CP entre enero de 1999 y agosto de 2003. Se excluyeron aquellos casos con anomalías pancreáticas focales o lesión pancreática que hubiera motivado PAF, y las EGE compatibles con pancreatitis crónica. Los criterios empleados para pancreatitis crónica fueron las calcificaciones y por lo menos 5 de los signos ecográficos para el diagnóstico de esta afección, independientemente de la edad y el consumo de alcohol. En total, 155 pacientes tenían EGE normal del páncreas. En ellos, las indicaciones del estudio fueron al menos una o la combinación de las siguientes: a) imagen anormal en EGE, TC o colangiopancreatografía retrógrada (CPGR), b) dolor abdominal, e estudios de laboratorio anormales, ya sea hepatograma, amilasa, lipasa CA 19-9, c) pérdida de peso, d) pancreatitis aguda o crónica, y e) antecedentes familiares de CP.

La indicación más común de EG fue el hallazgo de imágenes anormales en la TC, y ecografía (EG) transabdominal, representadas generalmente por un aumento de tamaño de la cabeza del páncreas. Los hallazgos más comunes en la CPGR fueron estrechamiento del conducto pancreático o de la vía biliar. Los pacientes se encontraban en su mayoría asintomáticos al momento de la evaluación. Todos aquellos con antecedentes familiares de CP tenían CA 19-9 elevado, lo cual indujo a la evaluación posterior. Todas las EGE se realizaron bajo sedación anestésica con midazolam y meperidina.

Un total de 155 sobre 693 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. El seguimiento fue telefónico y presencial o con TC, o ambos, a más de 6 meses de la EGE. Se definió al seguimiento adecuado como la falta de evidencia de CP por lo menos 6 meses después de la EGE inicial.

Resultados

La media de edad de los 155 pacientes evaluados fue de 61 años, y con leve predominio de mujeres. El seguimiento fue posible en 87% (135/155). El período medio de seguimiento fue de 25 meses. En 119 de 135 no se realizaron más estudios. En los restantes 16 se llevó a cabo seguimiento normal mediante TC del páncreas a los 6 meses de la EGE. No hubo complicaciones en

el grupo estudiado. El porcentaje de supervivencia fue de 98% (132/135). Tres fallecieron por causas no relacionadas al CP. El VPN de la EGE en excluir CP en pacientes con seguimiento fue del 100%.

Discusión

El estudio reveló que en los pacientes derivados con sospecha clínica de CP, una EGE normal es 100% precisa a pesar de que haya síntomas o signos sospechosos de tumor. La totalidad de los 135 pacientes de este estudio con seguimiento no presentaron CP. El intervalo más corto de seguimiento fue de 8 meses, con un promedio de 25. Ya que el 75% de los pacientes con CP no sobrevivirán un año después del diagnóstico, los autores consideran que 6 meses es suficiente como período de seguimiento. Este estudio estuvo limitado a los pacientes con EGE pancreática normal, dado que la pancreatitis crónica focal puede tomar la misma apariencia que el cáncer, por lo cual para un diagnóstico definitivo se requiere PAF.

La mayoría de los pacientes de esta serie fue derivada para EG debido a imágenes anormales, en su mayor parte en la TC. En esta última, los falsos positivos pueden resultar de la incapacidad del método para diferenciar una verdadera masa pancreática de un páncreas "relleno", agrandado o con pancreatitis crónica focal. Tampoco puede establecer la diferencia normal entre el contenido graso de las áreas dorsal y ventral del órgano. La EGE es particularmente útil para distinguir las variantes normales del páncreas de un tumor pancreático.

Las limitaciones del estudio, señalan los autores, son: 1) los procedimientos fueron realizados por ecografistas expertos y, por lo tanto, los resultados son reproducibles, pero la muestra –si bien es la más grande publicada hasta la fecha– se considera relativamente pequeña; 2) no fue posible estandarizar los estudios por imágenes anteriores a la EGE debido a la naturaleza retrospectiva de este trabajo. Es así que las interpretaciones pueden ser distintas por haberlas realizado diferentes especialistas. Además, las tomografías no fueron todas helicoidales.

A pesar de los avances en la tecnología y la mejor detección de cánceres como el colónico, mamario y cervical, no existe un procedimiento ideal para la pesquisa del CP en grupos de alto riesgo con historia familiar de personas afectadas por la enfermedad. Los marcadores y los factores de riesgo no son específicos para CP. En este estudio 5 pacientes fueron derivados debido a sus antecedentes familiares y todos ellos tenían EGE normales. Se sabe poco sobre si la pesquisa en esta población es costo-efectiva. En un estudio reciente integrado por 38 pacientes con antecedentes familiares de CP, el rendimiento diagnóstico de los estudios destinados a detectar CP fue de 5%.

Conclusión

Sobre la base de los resultados del presente estudio se concluye que un examen ecográfico endoscópico normal realizado por un experto puede excluir cáncer pancreático con 100% de valor predictivo negativo. Ello brinda al paciente la seguridad de que ulteriores estudios para seguimiento son innecesarios. Por lo tanto, la EGE debe ser considerada el procedimiento electivo para excluir cáncer de páncreas en pacientes con sospecha clínica de malignidad, especialmente si ella es de probabilidad baja o indeterminada.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué procedimiento de pesquisa proponen los autores para detectar la presencia de cáncer pancreático en pacientes con sospecha clínica de la enfermedad?

- A. Resonancia nuclear magnética con gadolinio intravenoso.**
- B. Centellografía pancreática con selenio-metionina radiactiva.**
- C. Tomografía computarizada de abdomen con contraste intravenoso y por vía oral.**
- D. Ultrasonografía endoscópica.**

Respuesta Correcta

● TRATAMIENTO ACTUAL DE LA LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA

Barcelona, España

El único tratamiento con potencial curativo para la leucemia linfocítica crónica, que incluye los casos refractarios, es el alotrasplante de células madre, que debe reservarse para pacientes refractarios a los análogos de las purinas.

Blood 107(4):1276-1283, Feb 2006

Autores:

Montserrat E y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Institute of Hematology and Oncology, Department of Hematology, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic, University of Barcelona

Título original:

How I Treat Refractory CLL

Título en castellano:

Cómo Trato la Leucemia Linfocítica Crónica Refractaria

Introducción

La leucemia linfocítica crónica (LLC) se caracteriza por la acumulación progresiva de células B monoclonales periféricas (maduras) CD5+ en tejidos linfoides, médula ósea y sangre periférica. El defecto fisiopatológico básico es la resistencia de las células neoplásicas a la apoptosis. La LLC constituye la forma más frecuente de leucemia en los países occidentales y predomina en individuos mayores, con una edad promedio de 65 años al momento del diagnóstico. La supervivencia media es de 10 años pero varía de un paciente a otro, desde menos de 3 años hasta una expectativa de vida normal. Por ello, el manejo debe individualizarse. Durante muchas décadas el tratamiento estuvo basado en el empleo de clorambucilo y otros agentes alquilantes. Este abordaje tenía una tasa de respuesta completa (RC) < 10% y un impacto reducido sobre la supervivencia. La introducción de los análogos de las purinas (AP) y anticuerpos monoclonales ha permitido tratamientos combinados con tasas de RC de hasta 60% a 70%, que se traducen en un mayor intervalo libre de progresión.

LLC refractaria

La LLC refractaria aún no ha sido especificada, pero una definición razonable podría ser la falta de respuesta a los AP o progresión de la enfermedad dentro de los 6 meses de respuesta parcial (RP) o RC a AP. Asimismo, los pacientes que presentan progresión o recaída poco después del trasplante de células madre (dentro de los 12 meses) deben considerarse refractarios. El pronóstico de los pacientes con LLC refractaria es muy pobre y la supervivencia media se calcula en pocos meses. Por el contrario, el pronóstico de la enfermedad progresiva es mucho mejor.

Mecanismos de resistencia

La gran mayoría de las drogas citotóxicas como los AP y los agentes alquilantes actúan mediante la inducción de ruptura de la doble hebra de ADN, lo que conduce a la activación de la proteína ATM (mutada en la ataxia-telangiectasia) y de las dianas de ATM como *p53*. Se requiere de la integridad funcional de la vía de *p53* para inducir muerte celular.

En la LLC se han demostrado 2 tipos de disfunción de *p53*: una asociada con mutaciones o delecciones del gen *p53* (o *TP53*) y otra debida a la inactivación de la maquinaria de regulación de *p53*, principalmente el gen *ATM*. En 30% de los pacientes con LLC se observan niveles reducidos de proteína ATM o mutaciones de *TP53* al momento del diagnóstico. La presencia de estas anomalías moleculares ha sido asociada con otros parámetros de pronóstico adverso, como genes *Ig VH* (de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulinas) no mutados o elevada expresión CD38, y con evolución clínica adversa. Las delecciones o mutaciones de *TP53* se

encuentran con mayor frecuencia en pacientes que presentan recaída o LLC refractaria y esto se asocia con resistencia a agentes alquilantes y AP solos o en combinación con rituximab. A mayor porcentaje de células con deleciones de 17p, mayor proporción de no respondedores. Por el contrario, el alemtuzumab parece ser activo en casos de mutación de *TP53*. Esto quizá se deba a que la droga induce muerte celular independientemente de *p53*.

Como el gen *ATM* activa *p53*, se ha planteado que los pacientes con LLC con inactivación de *ATM* también podrían mostrar mala respuesta a los AP, aunque esto no ha sido probado. Se ha sugerido que *ATM* induce respuestas a favor de la supervivencia mediante una vía independiente de *p53*. Por lo tanto, la evolución clínica más agresiva de la LLC con mutación de *TP53* ha sido asociada con apoptosis defectuosa y con aumento de la supervivencia en relación con la integridad de la proteína *ATM*.

La respuesta a AP y a agentes alquilantes también se correlaciona con la relación aumentada *Bcl-2/Bax* y la expresión de ciertas proteínas de la familia de *Bcl-2*, como *Mcl-1*. Recientemente, la sobreexpresión de *BCL2A1*, un gen regulador de la apoptosis, ha sido asociada con resistencia al tratamiento. También se ha demostrado que la terapia con fludarabina induce una respuesta de expresión génica dependiente de *TP53*.

Diagnóstico de pacientes con LLC refractaria

Para realizar un diagnóstico preciso es esencial la evaluación cuidadosa de los frotis de sangre periférica y de la citofluorometría. El inmunofenotipo típico de LLC es expresión débil de *SmIg*, *CD5+*, *CD20*, *FMC7-* y *CD23+*. En ciertos casos difíciles puede ser necesaria la realización de biopsia ganglionar, citogenética y estudios moleculares.

No debe aceptarse el diagnóstico de LLC atípica sin descartar otros trastornos linfoproliferativos crónicos. Otro punto importante es descartar la transformación de la enfermedad, dado que en 10% de los pacientes la LLC se convierte en una neoplasia más agresiva, en general, en linfoma difuso de células grandes de fenotipo "B" (LDCGB) o síndrome de Richter.

Las características típicas de la LLC incluyen fiebre, pérdida de peso, sudores nocturnos, linfadenopatías, aumento de los niveles séricos de la lactato deshidrogenasa (*LDH*), anemia, hipercalcemia, trombocitopenia y gammapatía monoclonal. Sin embargo, en otros casos, las características clínicas resultan menos obvias.

La transformación de LLC se asocia con diferentes alteraciones genéticas que incluyen el aumento del número de alteraciones cromosómicas, la pérdida de 8p, 9p y 17p, deleciones homocigotas de *p16* y mutaciones del gen *TP53*. En algunos pacientes se ha observado LDCGB asociado con la presencia de virus de Epstein-Barr (*VEB*) en las células tumorales transformadas. En general, estos tumores no se encuentran clonalmente relacionados con la LLC previa.

La LLC también puede transformarse en linfoma de Hodgkin, que suele estar asociado con el *VEB*. Las células B *VEB+* y la transformación de la enfermedad han sido asociadas con inmunosupresión en relación con fludarabina y otras terapias.

El diagnóstico definitivo de transformación de la enfermedad se realiza mediante biopsia de ganglios afectados o muestras de tejidos con infiltración por LDCGB. La supervivencia media luego de la transformación de la enfermedad es de 6 meses. Los pacientes que reciben tratamiento con esquemas para linfomas agresivos y, en caso de obtenerse respuesta, se considera la posibilidad de trasplante de células madre.

Una vez que se ha arribado al diagnóstico de LLC refractaria se debe realizar una evaluación clínica y de laboratorio completa y, en especial, se deben considerar parámetros como edad, estado general, enfermedades asociadas, factores pronósticos, tratamientos previos, función de la médula ósea y las expectativas del paciente.

La edad media de los pacientes al momento del diagnóstico es de 65 años; un tercio de ellos tienen entre 60 y 70 años, otro tercio es mayor de 70 años y el tercio restante, menor de 60 años. El tratamiento de pacientes de edad avanzada constituye un desafío y es un área que requiere más investigación. No deben negarse las terapias potencialmente efectivas a los pacientes de este grupo con buen estado general sólo por su edad.

Por otro lado, la función de la médula ósea puede estar afectada como resultado de terapias previas, lo que hace que el tratamiento con agentes mielotóxicos deba ser cuidadosamente evaluado.

Los trastornos inmunes característicos de la LLC –como hipogammaglobulinemia o citopenias autoinmunes– son más marcados en pacientes que recibieron tratamientos múltiples con evolución prolongada. Las terapias empleadas pueden causar inmunosupresión, lo que también favorece la aparición de infecciones.

Por otra parte, los donantes potenciales HLA idénticos deben evaluarse mediante citofluorometría para descartar la presencia de una población monoclonal en sangre periférica con un inmunofenotipo idéntico al hallado en LLC.

Tratamiento de LLC refractaria

En los pacientes con recaída de LLC, en particular cuando el intervalo libre de progresión ha sido prolongado (> 12 meses), puede considerarse el tratamiento como en pacientes con diagnóstico reciente. Por el contrario, los pacientes con enfermedad refractaria muestran un muy mal pronóstico y requieren tratamiento inmediato. Sin embargo, en una gran proporción de pacientes – como aquellos que han recibido múltiples esquemas terapéuticos, con comorbilidades graves y mal estado general–, el tratamiento paliativo de los síntomas constituye un abordaje más apropiado. La resistencia a clorambucilo o a otros agentes alquilantes a dosis estándar en ocasiones puede ser superada por los AP. La refractariedad al tratamiento debe considerarse sólo en pacientes que no responden a AP. Actualmente se considera que los AP no muestran resistencia cruzada, como se debatía en un principio.

La metilprednisolona en altas dosis produjo respuestas en 77% de 25 pacientes con antecedentes de múltiples terapias. Entre los pacientes que respondieron al tratamiento, 5 de 10 presentaban *TP53* anormal, 2 de los cuales lograron RP ganglionar. Las infecciones fueron frecuentes y las respuestas poco duraderas.

El alemtuzumab –un anticuerpo monoclonal anti-CD52– es un agente efectivo para tratar pacientes refractarios a AP y con alteraciones de *TP53*; sin embargo, presenta una importante limitación: es más efectivo en sangre periférica que en otros sitios. Además, la presencia de ganglios linfáticos > 5 cm se correlaciona con respuesta adversa; por lo tanto, la tomografía computarizada puede ser útil para predecir la respuesta.

La toxicidad incluye fiebre, inmunosupresión e infecciones; la reactivación de la infección por citomegalovirus puede presentarse en particular en pacientes que han recibido tratamientos múltiples.

El rituximab combinado con otros agentes parece ser efectivo para tratar la LLC refractaria. Con los tratamientos disponibles en la actualidad, la duración de la respuesta es corta –entre 10 y 20 meses– y todos los pacientes presentan recaída y mueren a causa de la enfermedad; por ello no sorprende el incremento de la realización de trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con LLC. Una condición necesaria para alcanzar el éxito con el trasplante autólogo es que el paciente lo reciba durante la RC. El alotrasplante es el único tratamiento con potencial curativo para la LLC. En la mayoría de las series se observa un *plateau*, con 40% a 60% de los pacientes que permanecen libres de la enfermedad 3 a 6 años luego del trasplante. Sin embargo, el empleo de alotrasplantes en pacientes con LLC está limitado debido a la edad avanzada de la mayoría de los pacientes y a la elevada tasa de mortalidad no relacionada con la recaída (MNR). Los esquemas no mieloablativos pueden reducir la tasa de MNR y permitir un aumento del límite de edad en la que los pacientes pueden recibir trasplantes. Los resultados son mejores y la tasa de MNR, más baja en pacientes menores con enfermedad quimiosensible.

Así, los autores proponen el alotrasplante de células madre para pacientes que no han tenido respuesta a la quimioterapia basada en fludarabina o al trasplante autólogo y que presenten buen estado general y un hermano o donante no relacionado con HLA idéntico. Antes del trasplante, los pacientes reciben terapia de rescate con rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (R-CHOP) y rituximab, fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona (R-FCM).

A los pacientes entre 50 y 65 años y a aquellos que presentan recaída luego de un trasplante autólogo se les ofrece un alotrasplante de células madre con un esquema de preparación de intensidad menor. La combinación de melfalán y fludarabina es un esquema efectivo asociado con baja toxicidad y mortalidad.

Conclusiones

El único tratamiento con potencial curativo para la LLC, que incluye casos refractarios, es el alotrasplante de células madre, que debe reservarse para pacientes refractarios a los AP y en quienes el trasplante constituye la única posibilidad de control a largo plazo de su enfermedad.

Autoevaluación de Lectura

El inmunofenotipo típico de la leucemia linfocítica crónica incluye:

- A. CD5+.**
- B. FMC7-.**
- C. CD23+.**
- D. CD20 débil.**

[Respuesta Correcta](#)

Trabajos Distinguidos, Serie Clínica Médica , integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada