



Volumen 13, Número 2, Julio 2006

Resúmenes SIIC

● LA MARCHA INESTABLE SE ASOCIA CON MAYOR DECLINACION COGNITIVA EN LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Newcastle upon Tyne, Reino Unido

El compromiso motor caracterizado por trastorno de la marcha e inestabilidad postural se asocia con declinación cognitiva más rápida en pacientes con enfermedad de Parkinson y puede considerarse un factor predictivo de aparición de demencia.

Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry 77(5):585-589, May 2006

Autores:

Burn D y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Institute for Ageing and Health, University of Newcastle

Título original:

Motor Subtype and Cognitive Decline in Parkinson's Disease, Parkinson's Disease with Dementia, and Demencia with Lewy Bodies

Título en castellano:

Subtipo Motor y Declinación Cognitiva en la Enfermedad de Parkinson, Enfermedad de Parkinson con Demencia y Demencia con Cuerpos Lewy

Se estima que hasta un 80% de los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) puede presentar demencia en el transcurso de la enfermedad. La edad, la gravedad de los síntomas motores y el subtipo de compromiso motor son algunos de los principales factores predictivos de demencia en la EP (DEP). Por ejemplo, la marcha, el habla y el control postural, aparentemente mediados por mecanismos en los que no interviene la dopamina, se han relacionado con mayor deterioro cognitivo. Es probable que en la DEP y en la demencia con cuerpos de Lewy (DCL) participen mecanismos neurodegenerativos en el sistema colinérgico. En una investigación anterior, los autores encontraron una mayor frecuencia de dificultad en la marcha con inestabilidad postural (PIGD [*postural instability gait difficulty*]) en pacientes con DEP y en sujetos con DCL en comparación con los individuos con EP (88%, 69% y 38%, respectivamente). En esta oportunidad, se efectuó un estudio longitudinal en pacientes con EP, DEP y DCL y controles similares en edad, en quienes se efectuó un seguimiento de 2 años para establecer el índice de deterioro cognitivo y motor en cada uno de los grupos, para comprobar si se producen cambios en el patrón de compromiso motor a lo largo del tiempo, conocer si la magnitud de daño cognitivo y motor se asocian con el subtipo PIGD y para determinar la frecuencia de demencia en pacientes con EP según el tipo de afección motora.

Métodos

Al cabo de 24 meses se reunieron pacientes en clínicas de demencia y de trastornos del movimiento en Newcastle y Sunderland. Cuarenta de los 81 candidatos posibles con EP accedieron a participar; reunían criterios del *Queen Square Brain Bank*, tenían 65 años o más y recibían L-dopa como monoterapia (ya que era importante evitar la posible confusión asociada con otros agentes dopaminérgicos que pudieran inducir efectos neuropsiquiátricos). Los sujetos tenían un puntaje superior a 24 en la *Mini-Mental State Examination* (MMSE). También fueron incluidos 42 pacientes con DEP quienes cumplían criterios diagnósticos del DSM-IV para demencia y presentaban un puntaje menor de 24 en la MMSE. Tenían antecedentes

de alucinaciones visuales y fluctuaciones cognitivas con variabilidad en la atención y en el nivel de alerta. Además, fueron incluidos 41 pacientes con DCL, diagnosticado según criterios de consenso. Al inicio, 2 sujetos con DEP y 2 con DCL recibían antipsicóticos atípicos y 6 y 13, respectivamente, inhibidores de la colinesterasa. Los participantes fueron evaluados al inicio y luego cada año; en cada control se registró la escala de actividades diarias mediante la *Unified Parkinson's Disease Rating Scale* (UPDRS, parte II), mientras que los síntomas motores extrapiramidales se evaluaron con la UPDRS, parte III. Ambas subescalas permitieron determinar el subtipo de EP según los criterios propuestos por Jankovic y colaboradores: temblor (TD), PIGD o indeterminado (IND). La función cognitiva se conoció con la *Cambridge cognitive examination* (CAMCOG), mientras que la depresión se valoró con la *Geriatric Depression Scale* (GDS).

Resultados

En los grupos de pacientes con EP y DEP se registró un predominio no significativo de hombres, en comparación con el grupo control y el grupo de sujetos con DCL. En el inicio se registraron diferencias sustanciales en la mediana de compromiso cognitivo entre los 4 grupos: los individuos sanos fueron los menos afectados, seguidos por pacientes con EP, DEP y DCL. Los sujetos con DEP presentaban síntomas extrapiramidales de mayor duración, respecto de los pacientes con EP y DCL (8.5 años, 4.3 años y 2 años, respectivamente). No se constataron diferencias entre los grupos en la dosis promedio de L-dopa. En el grupo de DEP y en el de DCL más pacientes mostraron PIGD (83% y 73% del total) en comparación con los sujetos con EP (40%).

En el transcurso de los 2 años de seguimiento se perdieron más pacientes con demencia y muchos de los sujetos con DCL y DEP que persistieron en el estudio no fueron capaces de completar la MMSE, la CAMCOG y la UPDRS III. La declinación media en el puntaje de la MMSE, al cabo de 2 años, fue de 0.3 en controles, 0.2 en pacientes con EP, 4.5 en sujetos de DEP y 3.9 en sujetos con DCL, con diferencias significativas entre los 2 grupos de pacientes con demencia y los de individuos sanos y con EP. En cambio, no se observaron diferencias entre los grupos DEP y DCL o entre los controles y los pacientes con EP. La mediana del puntaje CAMCOG no declinó en el transcurso de los 2 años en pacientes sanos pero disminuyó en aquéllos con EP, DEP y DCL en 2, 11 y 10 puntos, respectivamente. El análisis posterior reveló diferencias significativas entre los 2 grupos de pacientes con demencia y controles ($p < 0.05$) pero no entre sujetos con demencia y EP (EP en comparación con DCL, $p = 0.059$; EP respecto de DEP, $p = 0.102$). Tampoco se detectaron diferencias entre los controles y los sujetos del grupo EP ($p = 0.367$) o entre pacientes con DEP y DCL ($p = 0.987$). Durante la investigación, el uso de inhibidores de la colinesterasa aumentó en pacientes con DCL y con DEP. El puntaje medio de la escala UEPRS III declinó en los 2 años en todos los pacientes pero en sujetos con DEP y con DCL, la disminución fue más rápida. El análisis *post hoc* confirmó una diferencia significativa entre los controles y los pacientes con DCL ($p = 0.04$) y una discrepancia casi sustancial entre sujetos normales y pacientes con DEP ($p = 0.07$). El descenso de los puntajes en la escala motora se produjo a pesar del tratamiento con L-dopa en más pacientes. No se constataron diferencias relevantes en el índice de declinación cognitiva y motora entre pacientes con EP y con DEP según la duración de la enfermedad.

El 66% de los sujetos con EP, DEP y DCL evaluable a los 2 años mantenía el mismo diagnóstico en términos de fenotipo motor. Ningún paciente con PIGD pasó a considerarse con subtipo TD pero 4 de 6 pacientes en el grupo IND se reclasificaron como subtipo PIGD y 4 de 18 individuos con TD fueron considerados, en evaluaciones posteriores, como subtipo IND. En el grupo DCL, a 1 de 4 pacientes con TD se lo diagnosticó con PIGD y 2 de 7 sujetos con subtipo IND evolucionaron a TD; otros 2 a PIGD. En el grupo DEP, 1 de 35 pacientes con PIGD pasó a TD y 2 de 3 TD DEP evolucionaron a PIGD. Dos de 4 sujetos con DEP IND fueron reclasificados como TD a los 2 años. El modelo de regresión lineal reveló asociaciones significativas entre la modificación del MMSE y los síntomas del fenotipo motor PIGD; también se observó una relación entre el puntaje total CAMCOG en sujetos con EP. En cambio, la modificación en la MMSE no se asoció con el puntaje GDS. El modelo final de variables múltiples indicó que la magnitud del deterioro en la MMSE en pacientes con PIGD fue mayor respecto de aquellos sin esta dificultad; asimismo, la declinación se exacerbó en presencia de un puntaje inicial CAMCOG inferior. El modelo de regresión lineal mostró una asociación sustancial entre el cambio en el puntaje CAMCOG en el transcurso de 2 años y el fenotipo PIGD: los pacientes con diagnóstico de PIGD al inicio del estudio presentaron una declinación más significativa de la función cognitiva. No se registraron asociaciones entre las modificaciones en la UEPRS III y el fenotipo PIGD; tampoco entre este último y los puntajes de la GDS y la CAMCOG. El 25% de los 16 sujetos con PIGD al inicio presentó demencia a lo largo de la investigación; ningún paciente con TD o subtipo IND evolucionó en este aspecto.

Discusión

Los pacientes con EP, subtipo PIGD, muestran una declinación cognitiva más rápida en comparación con individuos con el subtipo TD o IND. Además, la aparición de demencia fue más frecuente en pacientes con PIGD. Las modificaciones en el subtipo motor y la evolución a demencia en sujetos con EP probablemente reflejen la participación y la magnitud del proceso neurodegenerativo en distintos sistemas neuroquímicos. Se comprobó que la mayor pérdida de células en núcleos colinérgicos quizá explique la declinación cognitiva en pacientes con EP y la aparición de trastornos motores refractarios a L-dopa. Asimismo, hallazgos recientes con tomografía con emisión de positrones sugiere que la pérdida de células serotoninérgicas podría asociarse con la gravedad del temblor. De hecho, se ha observado que la bradiquinesia, la rigidez, la marcha y el equilibrio se comprometen casi simultáneamente en pacientes con EP; por el contrario, las modificaciones en el temblor parecen independientes de estos cambios. La observación de que el 25% de los pacientes con EP subtipo PIGD presentó demencia en el transcurso de los 2 años de evolución avala la participación de lesiones no dopaminérgicas, que serían predictivas de una declinación cognitiva más rápida. Los resultados son de gran importancia para el diseño de estudios futuros de posibles agentes neuroprotectores en sujetos con EP.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es la forma de enfermedad de Parkinson que se asocia con más frecuencia con demencia?

- A. Todas por igual.
- B. El subtipo motor con predominio de temblor.
- C. El subtipo motor indeterminado.
- D. El subtipo motor con trastornos de la marcha e inestabilidad postural.

Respuesta Correcta

● EL ANALISIS DE RESISTENCIA VIRAL ES BENEFICIOSO EN TODOS LOS PACIENTES CON INFECCION POR HIV

Boston, EE.UU.

El análisis de resistencia genotípica en pacientes con infección crónica que no recibieron terapia antirretroviral con anterioridad se asocia con beneficios importantes de relación costo-eficacia y podría mejorar la evolución clínica de estos pacientes. Por lo tanto, esta estrategia debería incorporarse a la práctica convencional.

Clinical Infectious Diseases 41(9): 1316-1323, Nov 2005

Autores:

Sax P y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital

Título original:

Should Resistance Testing Be Performed for Treatment-Naive HIV-Infected Patients? a Cost-Effectiveness Analysis

Título en castellano:

¿Debería Realizarse Estudio de Resistencia en los Pacientes Infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana que Nunca Recibieron Tratamiento? Análisis de Costo y Eficacia.

Introducción

La resistencia primaria a drogas antirretrovirales, que aparece en sujetos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) que nunca fueron tratados con estos fármacos, es consecuencia de la transmisión de cepas resistentes a partir de un individuo infectado. Los pacientes que se contagian con estas cepas virales, una vez tratados, tardan más tiempo en lograr la supresión virológica y presentan mayor riesgo de fracaso terapéutico. Un estudio al respecto realizado en los EE.UU. reveló que la frecuencia de resistencia primaria es aproximadamente del 8.3%.

Los estudios genéticos para identificar resistencia son útiles especialmente en individuos en quienes el tratamiento no se asocia con los resultados esperados, dado que permiten establecer nuevas alternativas terapéuticas y de mayor eficacia. En cambio, la aplicabilidad de esta metodología en enfermos que van a comenzar la terapia antirretroviral es un punto de mayor discusión. En efecto, ningún trabajo controlado ha establecido con precisión el beneficio de esta conducta; tampoco se tiene mucha información sobre la evolución clínica de los pacientes infectados por cepas del virus con resistencia primaria; además, en general, los profesionales no suelen solicitar estas pruebas, sumamente costosas en comparación con los otros estudios de laboratorio utilizados en estos pacientes. Sin embargo, hay indicios de que las mutaciones de resistencia pueden persistir durante períodos prolongados; por lo tanto, los estudios genotípicos podrían ser muy útiles para seleccionar el tratamiento con mayor posibilidad de producir el efecto deseado. La *International AIDS Society* de los EE.UU. recomienda en sus pautas más recientes el estudio de resistencia antes del inicio del tratamiento en pacientes infectados en el transcurso de los 2 años previos cuando el índice de prevalencia basal excede el 5%.

En este artículo se determinan los beneficios clínicos, los costos y la relación costo-eficacia de esta estrategia en la selección de la terapia antirretroviral inicial en pacientes con infección crónica por HIV de reciente diagnóstico.

Métodos

Se aplicó un modelo previamente publicado de enfermedad por HIV basado en información disponible de estudios clínicos y de vigilancia de resistencia primaria. El objetivo fue establecer la evolución clínica a largo plazo y los costos en una población de sujetos con infección por HIV, sin tratamiento previo con antirretrovirales y sometidos a estudio de resistencia antes de iniciar la terapia antiviral, en comparación con una población tratada sin previa evaluación de resistencia genotípica.

Los pacientes presentaban infección crónica; sus características clínicas en términos de edad, sexo, recuento de CD4 y carga viral eran similares a las de la población general en el *AIDS Clinical Trial Group 384*.

Los beneficios se expresaron en años de vida ajustados por calidad (QALY [*quality-adjusted life-years*]) para reflejar las mejorías logradas en la supervivencia y en la calidad de vida relacionadas con la aplicación de las pruebas de resistencia primaria. Se incluyó en el modelo la expectativa de vida, la expectativa de vida ajustada por calidad y los costos a lo largo de la vida. Se utilizaron análisis de sensibilidad para determinar la influencia de diversos parámetros.

El modelo de costo y eficacia de prevención de las complicaciones del sida simula la progresión y evolución de la enfermedad por HIV en una población de sujetos con infección crónica. Los datos utilizados provienen del *Multicenter AIDS Cohort Study (1995)*, en el cual se plantean por mes tres situaciones posibles para cada paciente: infección crónica, episodio clínico agudo, o muerte. Los riesgos de progresión de la enfermedad HIV/sida se establecieron mensualmente mediante el análisis de densidad de incidencia; éste incluyó la reducción del recuento de linfocitos T CD4⁺, las probabilidades de aparición de una infección oportunista y el riesgo de muerte por HIV/sida. En pacientes no tratados y en quienes el tratamiento no evoluciona satisfactoriamente, la carga viral determina el índice de descenso de CD4; a su vez, este es el parámetro que mejor predice la posibilidad de aparición de infecciones oportunistas agudas, refieren los autores. Los datos actuales señalan que la terapia antirretroviral tiene un efecto protector independiente de la cantidad de linfocitos CD 4; por lo tanto, en el modelo, el riesgo específico de infecciones oportunistas y de muerte se redujo a 54%, en comparación con el de sujetos no tratados con el mismo recuento de CD4.

A partir de datos clínicos se considera que los pacientes que reciben terapia antirretroviral presentan una probabilidad asociada con el tratamiento de alcanzar la supresión virológica y de

incrementar simultáneamente los niveles de células T CD4⁺. En el modelo actual, el recuento de CD4 y la aparición de infecciones oportunistas fueron los parámetros que determinaron el momento de iniciar los esquemas de profilaxis y la terapia antirretroviral. Para obtener resultados de evolución a largo plazo, se analizaron en el modelo un millón de personas en las dos estrategias –sin estudio de resistencia primaria o con estudio de resistencia primaria–.

Se considera que el índice de resistencia es aproximadamente del 8.3%; del 4.7% frente a inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI), del 1.7% para inhibidores no nucleosídicos de esta enzima (NNRTI) y del 1.9% para inhibidores de la proteasa (PI). En el modelo sólo se consideraron pacientes con resistencia a una única clase de drogas, pero se asumió que la resistencia a NRTI generalmente aparece en el contexto de resistencia a múltiples fármacos. En los análisis de sensibilidad se modificaron las consideraciones basales según la variación de los índices de resistencia.

Se calculó la probabilidad de alcanzar la supresión de la replicación viral en esquemas que incluían al inicio efavirenz o lopinavir/ritonavir en pacientes con resistencia genotípica o sin ésta. Se consideró que el 75% de la población no evaluada recibiría el primero de estos esquemas (con efavirenz) y que el 25% sería tratado con el segundo (con el PI). Para los pacientes evaluados con pruebas de resistencia, la elección del esquema inicial se basó en el estudio genotípico; la eficacia estimada para la terapia de primera línea varió entre una supresión virológica mayor del 75% a las 48 semanas en pacientes sin resistencia a PI o NRTI y que se encontraban recibiendo esquemas que incluían lopinavir/ritonavir y el 19% en aquellos con resistencia a NNRTI que recibieron esquemas iniciales con efavirenz. Se trabajó bajo la teoría de que los pacientes sin resistencia podrían recibir 5 líneas secuenciales de terapia: 1 línea basada en NNRTI; 2 con PI (con mínima resistencia a PI luego de un primer fallo); 1 esquema a base a enfuvirtide; y 1 régimen final de rescate sin este último fármaco. Se acepta, en general, que los últimos esquemas tienen menor eficacia que los iniciales. Los pacientes estudiados con pruebas de resistencia basal a PI eran sólo elegibles para recibir 1 línea de tratamiento con un PI, mientras que aquellos con resistencia basal a NNRTI no fueron aptos para terapia con NNRTI.

Los costos directos del tratamiento en términos de atención médica de rutina y de enfermedad aguda se estimaron a partir de la información brindada por el *AIDS Cost and Services Utilization Survey*; además, se incorporaron los datos del estudio más reciente, el *HIV Cost and Services Utilization Study*. Se consideró que el gasto asociado con una prueba de resistencia es de \$400 según el *Brigham and Women's Hospital*. Los costos de la medicación se calcularon a partir del *Drug Topics Red Book* de 2001, mientras que la información relacionada con la calidad de vida se obtuvo a partir del *HIV Cost and Services Utilization Study*.

Resultados

Sin estudios de resistencia primaria, los pacientes tuvieron una expectativa de vida ajustada por calidad de 168.3 meses, con un costo en el transcurso de la vida de \$336 600. Cuando se efectuó análisis de resistencia primaria en el momento del diagnóstico inicial, la expectativa de vida ajustada por calidad aumentó a 169.3 meses y los costos se elevaron a \$338 600. Estos incrementos produjeron un aumento en la relación costo-eficacia asociado con la realización de pruebas de resistencia primaria de \$23 900 por QALY, en comparación con la estrategia de no hacer esta evaluación.

Sin embargo, en términos de resistencia de clase específica (asociada con cada clase de droga) el beneficio no fue homogéneo en todos los grupos evaluados. De esta manera, los pacientes con infección por HIV resistente a NNRTI o a NRTI fueron los que obtuvieron mayor beneficio a partir de esta estrategia, en comparación con aquellos en los que no se efectuó estudio de resistencia. Los pacientes infectados por cepas de HIV resistentes a PI tuvieron un beneficio mucho menor, fundamentalmente debido a que las terapias con refuerzo con PI conservan algo de la actividad contra las cepas resistentes a estas drogas, de modo que la diferencia entre los sujetos en los que se realiza o no prueba de resistencia se reduce sustancialmente (meses de vida ajustados por calidad, QALM [*quality-adjusted life-month*], de 14.1 para NNRTI, 13.8 para NRTI y 4.9 para PI). En los análisis de sensibilidad y en el modelo de prevalencia de resistencia, en comparación con los pacientes sin pruebas, la frecuencia global de resistencia varió entre el 0.25% y 10%, en tanto que el beneficio clínico también se modificó considerablemente (QALM: 0.03 a 1.2). Asimismo, el incremento en el cociente entre costo y eficacia asociado con el procedimiento varió notablemente en términos de QALY ganados. En cambio, la consideración de distintos índices de infección por virus resistentes a NRTI, NNRTI o PI dentro de espectros clínicamente posibles se asoció con cambios mínimos en el cociente entre costo y eficacia. La relación se mantuvo favorable en los

análisis de sensibilidad en los que se modificó la prevalencia de resistencia y el costo del procedimiento.

Al evaluar un amplio espectro de respuesta virológica (desde un 10% a 90%), el cociente costo-beneficio asociado con la prueba de resistencia varió entre \$66 300 a \$24 400 por QALY ganado. Como se mencionó, en el análisis basal se asumió que el 75% de los pacientes comienza el tratamiento con un esquema que incluye efavirenz, mientras que el 25% restante recibe un régimen basado en lopinavir/ritonavir. Cuando la primera proporción se modificó en una escala de 100% a 0%, el cociente costo-eficacia sólo se modificó levemente. Por último, en diversos modelos adicionales se constató que el beneficio asociado con la determinación de resistencia estuvo levemente influido por otros parámetros analizados; entre ellos, la utilización de un esquema de base con un PI (y no 2) en todos los pacientes, de enfuvirtide como cuarta línea de tratamiento (y no quinta), y la eficacia de la terapia con NNRTI en sujetos con resistencia primaria o secundaria a NRTI.

Discusión

La prevalencia de resistencia primaria en pacientes infectados por HIV se ubicó entre el 8% y 10% en estudios realizados en los EE.UU. y Europa. Si bien el fenómeno es reconocido desde hace tiempo, el estudio genético antes de iniciar el tratamiento no se recomienda rutinariamente en pacientes con infección crónica; esta conducta sólo se adopta en sujetos con infección reciente o cuando se estima que la prevalencia de resistencia es superior al 5%. El costo elevado de la prueba es uno de los motivos principales por los cuales no se realiza estudio genético de modo sistemático. Además, tampoco hay indicios firmes de que su inclusión mejore la evolución clínica. No obstante, se sabe que los pacientes infectados por cepas resistentes pueden presentar menor supresión virológica cuando reciben terapia combinada; de hecho, se ha constatado que las mutaciones de resistencia pueden persistir durante meses o años.

Según se refiere en el presente estudio, si se considera una prevalencia de resistencia basal superior al 1%, la prueba de resistencia en el momento del diagnóstico o antes de comenzar la terapia antiviral parece constituir una estrategia sumamente favorable en términos de costo-eficacia, dado que brinda la posibilidad de seleccionar el tratamiento óptimo y, con ello, de prolongar la vida de los pacientes. Aunque para la gran mayoría de los enfermos –infectados por cepas no resistentes– esta evaluación no se asocia con beneficios adicionales, en los otros casos ofrece ventajas notables. En términos de costo, cabe mencionar que el gasto de una única determinación de resistencia no eleva considerablemente los gastos que ocasiona la asistencia de por vida del paciente con infección por HIV. El costo aproximado de \$400 representa menos del 5% de los costos anuales en terapia antirretroviral y menos del 0.2% del gasto total de asistencia. Se puso de manifiesto en este estudio que la relación costo-eficacia se incrementa considerablemente cuando la prevalencia de resistencia se eleva, lo cual es evidente cuando se evalúan las cifras estimadas en la mayoría de los trabajos al respecto. Por ejemplo, para una prevalencia del 8.3% el estudio de resistencia para pacientes con un diagnóstico reciente se acompaña de un cociente entre costo y eficacia de \$23 900 por QALY ganados. Esta cifra está en el espectro de otras intervenciones comunes en infección por HIV; entre ellas, análisis de resistencia después del fracaso terapéutico, terapia antirretroviral combinada y profilaxis para infección por complejo *Mycobacterium avium*.

En una revisión reciente se estimó que el índice de resistencia primaria global era del 15.2%; con un 9.1% para los NNRTI. Si se contemplan estas cifras de prevalencia más altas, las ventajas de efectuar análisis de resistencia son aún mayores, señalan los expertos. No obstante las limitaciones inherentes al diseño del estudio, los resultados, en opinión de los autores, demuestran indudablemente que el estudio de resistencia es muy beneficioso en términos de relación costo-eficacia. Además, la relación favorable no se limita a pacientes con infección reciente, dado que por lo general es difícil determinar con precisión el momento en que se produjo el contagio. Aunque el beneficio es más importante cuando la prevalencia supera el 5%, el médico clínico no puede estimar fácilmente esta situación en la comunidad; de modo que el análisis de resistencia genotípica debería efectuarse en todos los pacientes con diagnóstico reciente de infección por HIV y sus resultados aplicarse en la selección del tratamiento antirretroviral.

Autoevaluación de Lectura

Señale en el caso de qué antirretroviral es menos beneficioso el análisis de resistencia genética en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV):

- A. Inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI).
- B. Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI).
- C. Inhibidores de proteasa (PI).
- D. El análisis de resistencia genética no es útil en ninguna circunstancia.

Respuesta Correcta

● PATOGENOS CAUSALES Y TRATAMIENTO DE INFECCIONES DE PIEL Y PARTES BLANDAS EN NIÑOS INTERNADOS

Calgary, Canadá

Las infecciones de piel y tejidos blandos constituyen una importante causa de internación en niños. Suelen ser polimicrobianas, por lo que requieren tratamiento con antibióticos de amplio espectro y, en ciertos casos, drenaje quirúrgico.

Pediatric Drugs 8(2):99-111, 2006

Autores:

Vayalumkal J

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Pediatrics, Division of Infectious Diseases, University of Calgary, Alberta Children's Hospital

Título original:

Children Hospitalized with Skin and Soft Tissue Infections: A Guide to Antibacterial Selection and Treatment

Título en castellano:

Niños Internados con Infecciones de Piel y Partes Blandas. Guía para la Selección del Antibacteriano y el Tratamiento

Introducción

Una causa frecuente de internación en la población pediátrica son las infecciones de piel y tejidos blandos (IPTB). Para tratar de identificar los organismos causales y decidir la estrategia terapéutica resultará útil recabar información respecto del inicio de los signos y síntomas, la progresión de la enfermedad, infecciones previas, cualquier asociación con trauma, cirugía reciente, síntomas sistémicos, riesgos ambientales y mordeduras.

En pacientes con lesiones cutáneas necróticas, dolorosas, rápidamente progresivas, con crepitación gaseosa, olor pútrido y signos generales de toxemia deben considerarse las infecciones necrotizantes por *Clostridium perfringens* u otros *Clostridium* spp.

Esta forma de presentación asociada con eritema intenso puede sugerir la infección por ciertas cepas de estreptococo betahemolítico del grupo A (EBHA) muy virulentas.

Clasificación

Las infecciones superficiales abarcan la epidermis y la dermis, y las profundas, la hipodermis, las fascias y el tejido muscular. La mayoría de las infecciones superficiales no requieren internación, pero pueden evolucionar a infecciones profundas graves en caso de tratamiento inapropiado. Las infecciones extrahospitalarias simples suelen ser provocadas por un único patógeno, mientras que las intrahospitalarias por lo general son polimicrobianas y causadas por microorganismos que colonizan el ambiente nosocomial.

Etiología

En los niños, los organismos causales más frecuentes de las IPTB extrahospitalarias suelen ser las bacterias grampositivas, especialmente estafilococos y estreptococos de la flora normal o que colonizan la piel en forma transitoria.

La foliculitis es la inflamación papular o pustular de los folículos pilosos y los forúnculos son abscesos dolorosos originados en estos últimos. Estas infecciones suelen ser causadas por *Staphylococcus aureus*.

La erisipela, provocada por el EBHA, es una infección cutánea superficial y dolorosa, con gran componente inflamatorio, de bordes bien marcados y que se localiza con mayor frecuencia en las piernas o la cara. Suele asociarse con fiebre, adenopatías y linfangitis. La aparición de dolor intenso y síntomas sistémicos puede sugerir una infección más profunda (hipodermatitis) o la presencia del síndrome de shock tóxico con compromiso multiorgánico.

El impétigo es una infección superficial. Las lesiones de impétigo no bulloso, causadas principalmente por *S. aureus* y EB

HA, poseen una base eritematosa con costras melicéricas indoloras; se presentan en la cara y extremidades y pueden diseminarse por autoinoculación. Para su tratamiento pueden utilizarse antibióticos tópicos u orales y no suele requerir internación. El impétigo bulloso, provocado por cepas de *S. aureus* productoras de toxinas, puede presentarse como una lesión solitaria exudativa o como conjuntos de ampollas. En caso de mostrar áreas extensas de descamación, los niños pueden requerir internación y antibióticos por vía parenteral, pues puede incrementarse el riesgo de sobreinfección.

El síndrome estafilocócico de la piel escaldada, caracterizado por ampollas que se erosionan con facilidad, es mediado por toxinas. En ocasiones, la exfoliación puede afectar toda la superficie del cuerpo. Esta exfoliación aparece en un niño que no presenta compromiso sistémico. Debe diferenciarse de otros trastornos exfoliativos graves como el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. El diagnóstico se realiza por la presencia de separación medioepidérmica en la zona granulosa en la biopsia cutánea en el síndrome de la piel escaldada.

La celulitis es una infección de la piel y el tejido subcutáneo caracterizada por eritema, edema, dolor y aumento de temperatura que se esparce con bordes irregulares. En los niños suele afectar los miembros inferiores en forma secundaria a una lesión traumática y puede extenderse en profundidad si no se trata en forma adecuada. Suele ser provocada por EBHA, otros estreptococos o *S. aureus*. La celulitis periorbitaria o preseptal es la infección de los tejidos anteriores al tabique orbitario, en tanto que la celulitis orbitaria afecta a los tejidos postseptales y constituye una emergencia clínica y quirúrgica. La primera se presenta con edema periorbitario, eritema, calor y dolor, y la orbitaria se caracteriza por quemosis, limitación y dolor de los movimientos extraoculares, proptosis y reducción de la agudeza visual. Los factores que predisponen a la celulitis periorbitaria incluyen sinusitis e infecciones dentales. Las complicaciones de la celulitis orbitaria comprenden pérdida de visión, absceso retrobulbar o subperióstico, osteomielitis, meningitis y trombosis del seno cavernoso.

Los abscesos del cuero cabelludo en neonatos suelen ser infecciones polimicrobianas secundarias al empleo de electrodos para la evaluación de la frecuencia cardíaca. También se suele observar en ellos abscesos mamarios y onfalitis (infección umbilical).

Esta última, de no ser detectada a tiempo, puede progresar a fascitis con compromiso vital. Las principales bacterias involucradas incluyen *S. aureus*, *E. coli* y *Klebsiella* spp.

Las infecciones por mordeduras de animales por lo general son polimicrobianas y pueden requerir internación. Las mordeduras de perros y gatos suelen involucrar microorganismos como *S. aureus*, *Pasteurella multocida*, *Streptococcus* spp y *Capnocytophaga canimorsus*.

Las mordeduras de gatos suelen ser profundas, difíciles de limpiar, por lo que conllevan un elevado riesgo de infección.

La fascitis necrotizante, provocada principalmente por EBHA y con frecuencia polimicrobiana, se caracteriza por la necrosis de tejidos blandos de rápida progresión, y dolor que no guarda proporción con los hallazgos del examen físico. Las características que pueden ser útiles para diferenciarla de la celulitis incluyen la presencia de erupción eritematosa generalizada, apariencia tóxica, fiebre y trombocitopenia. Un factor de riesgo para esta infección es la varicela y esto podría asociarse, aunque aún no ha sido confirmado, con el empleo de antiinflamatorios no esteroides.

La piomiositis se caracteriza por la formación de abscesos en el tejido muscular esquelético provocados por *S. aureus*, EBHA y, en pacientes inmunocomprometidos, por bacterias gramnegativas.

Las infecciones de las heridas quirúrgicas suelen involucrar la flora normal o colonización por bacterias nosocomiales.

Tratamiento

No existen estudios aleatorizados que definan la duración del tratamiento de las IPTB en los niños,

aunque se recomienda, en caso de infecciones superficiales, que se aplique durante 7 a 10 días. Cuando se observa mejoría de la infección, además de la ausencia de fiebre durante 48 horas, puede pasarse de la terapia parenteral a la oral.

Las infecciones forunculosas pueden requerir cloxacilina o cefalexina y, en los casos más graves, drenaje quirúrgico y terapia parenteral.

Los pacientes internados con erisipela pueden ser tratados con penicilina G, cefazolina o clindamicina. No se recomienda el uso de macrólidos como la eritromicina para el tratamiento empírico de EBHA por la resistencia creciente.

Los pacientes con impétigo bulloso con compromiso sistémico y lesiones o descamación extensas requieren internación y tratamiento inicial con cloxacilina o cefazolina luego de la toma de muestras del exudado y la base de las lesiones para el cultivo.

La terapia inicial para el síndrome de la piel escaldada debe estar dirigida contra *S. aureus*. Sin embargo, si el compromiso es extenso, los niños pueden requerir tratamiento similar al de los quemados y profilaxis antibiótica contra *S. aureus* y patógenos gramnegativos, con cloxacilina más gentamicina o cefotaxima más clindamicina.

La celulitis puede ser tratada con cefazolina o clindamicina durante 7 a 14 días. La celulitis periorbitaria secundaria a sinusitis puede tratarse con amoxicilina/ácido clavulánico o cefuroxima acetil y, si lo es a un trauma, la cefalexina o clindamicina pueden resultar más apropiadas. En caso de celulitis orbitaria puede emplearse cefotaxima o ticarcilina/ácido clavulánico, junto con el drenaje quirúrgico de los senos paranasales o abscesos retrobulbares.

Los abscesos neonatales mamarios y del cuero cabelludo requieren tratamiento con cloxacilina, cefazolina o clindamicina con aminoglucósidos sumado al drenaje. La onfalitis puede ser fatal por lo que debe realizarse un drenaje temprano y tratamiento con cloxacilina más gentamicina o piperacilina/tazobactam.

El tratamiento para niños internados por mordeduras de animales infectadas debería incluir ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico o piperacilina/tazobactam. Debe considerarse además la inmunización contra tétanos y rabia.

La fascitis necrotizante requiere desbridamiento quirúrgico temprano junto con profilaxis antibiótica con bencilpenicilina más clindamicina o piperacilina/tazobactam.

En la piomiositis también es necesario el desbridamiento quirúrgico temprano y tratamiento con cloxacilina o cefazolina y clindamicina, o vancomicina más metronidazol.

En caso de síndrome de shock tóxico asociado con piomiositis o fascitis necrotizante puede ser beneficioso el empleo de inmunoglobulina intravenosa.

Las infecciones de heridas quirúrgicas en niños deben tratarse con piperacilina/tazobactam o cefalosporinas de tercera generación más clindamicina o metronidazol.

En las IPTB en niños es fundamental la realización de cultivo con antibiograma para guiar el tratamiento. Al considerar la terapia antibiótica debe tenerse presente la naturaleza polimicrobiana de estas infecciones en los niños internados.

Resistencia

La resistencia de *S. aureus* constituye un problema emergente en el manejo de las IPTB en niños. Además de la resistencia a la meticilina también puede presentar resistencia a la vancomicina. Recientes estudios en niños mostraron resultados promisorios con linezolid para tratar los microorganismos resistentes.

Inmunocompromiso

La recurrencia de las IPTB en el mismo niño debe hacer sospechar la presencia de deficiencias inmunológicas congénitas o adquiridas. Las IPTB en estos huéspedes suelen ser polimicrobianas y deben emplearse como tratamiento empírico antibióticos de amplio espectro con actividad antipseudomonas como piperacilina/tazobactam y aminoglucósidos. Estos pacientes presentan riesgo elevado de infecciones por micobacterias y hongos. Por ello es muy importante tratar de obtener muestras para la identificación del patógeno involucrado.

Alergia a la penicilina

Los antibacterianos alternativos para tratar las IPTB en pacientes alérgicos a la penicilina incluyen clindamicina, vancomicina y linezolid.

Conclusión

Las drogas de elección para tratar los niños internados con IPTB extrahospitalarias incluyen beta

lactámicos con actividad antiestafilocócica como la cloxacilina y la cefazolina. Las infecciones intrahospitalarias requieren antibióticos de amplio espectro como cefalosporinas de tercera generación (ceftazidima, cefotaxima), piperacilina/tazobactam, aminoglucósidos y clindamicina o metronidazol para el tratamiento de gérmenes anaerobios. En las lesiones profundas es imperativo el drenaje quirúrgico y el desbridamiento de los tejidos necróticos. En pacientes inmunocomprometidos debe considerarse la presencia de patógenos poco comunes. Por último, la creciente resistencia bacteriana hace necesario el empleo de nuevos antibacterianos para tratar las IPTB en niños internados.

Autoevaluación de Lectura

Señale la opción correcta respecto de las infecciones de piel y tejidos blandos en niños internados:

- A. Las infecciones extrahospitalarias suelen ser polimicrobianas.
- B. La erisipela es causada por *S. aureus*.
- C. El diagnóstico del síndrome estafilocócico de la piel escaldada se realiza por la presencia de separación medioepidérmica en la zona granulosa en la biopsia cutánea.
- D. Los patógenos intestinales suelen ser la causa del impétigo bulloso.

Respuesta Correcta

● ACTUALIZAN EL DIAGNOSTICO Y EVALUACION EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFERICA

Baltimore, EE.UU.

La base de la evaluación de los pacientes con enfermedad arterial periférica incluye la historia clínica y el examen físico, seguidos de métodos no invasivos para determinar el grado de la enfermedad y el tratamiento adecuado.

Journal of Endovascular Therapy 13(Supl. 2):10-18, Feb 2006

Autores:

Abul-Khoudoud O

Institución/es participante/s en la investigación:

Center for Vascular Intervention, Union Memorial Hospital

Título original:

Diagnosis and Risk Assessment of Lower Extremity Peripheral Arterial Disease

Título en castellano:

Diagnóstico y Determinación del Riesgo de Enfermedad Arterial Periférica de Miembros Inferiores

Introducción

El tratamiento de pacientes con enfermedad arterial periférica (EAP) requiere considerar la gravedad del trastorno y los factores de riesgo predictores de progresión de la enfermedad. La manifestación clínica oscila entre ausencia de síntomas hasta isquemia grave de los miembros inferiores. Todos los pacientes, aun los asintomáticos, presentan mayor riesgo de mortalidad cardiovascular (CV) y de eventos isquémicos no mortales. Dado que la enfermedad arterial periférica es un marcador de aterosclerosis sistémica y un importante predictor de riesgo coronario y cerebrovascular, parece necesario tratar a los pacientes aunque no presenten síntomas. La EAP comprende la obstrucción del flujo sanguíneo de arterias de miembros superiores e

inferiores, vísceras, carótida extracraneal y arterias renales. No obstante, la enfermedad afecta con mayor frecuencia la circulación de los miembros inferiores.

La evaluación mediante estudios no invasivos demostró la presencia de EAP en 2.5% de los individuos entre 40 y 59 años hasta 20% en mayores de 70 años. Sin embargo, 70% a 80% de los pacientes son asintomáticos, por lo que la enfermedad es subdiagnosticada y subtratada.

La causa más frecuente de EAP es la aterosclerosis. Si bien es un trastorno progresivo, el pronóstico en los miembros inferiores suele ser benigno en la mayoría de los casos. El compromiso de los tres segmentos arteriales principales (arterías ilíacas, femoropoplíteas e infrapoplíteas) difiere respecto de la fisiopatología, abordaje terapéutico y resultados del tratamiento.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con EAP presentan síntomas de enfermedad coronaria (EC) o cerebrovascular. Por tanto, debe evaluarse todo el sistema arteriovenoso de los pacientes para detectar la presencia concomitante de trombosis venosa, neuropatía diabética o insuficiencia cardíaca.

Diagnóstico y evaluación del riesgo

Clasificación de acuerdo con los síntomas

Para determinar la gravedad de los síntomas de la EAP se emplean dos clasificaciones principales; la más antigua, de Fontaine, y la más reciente, de Rutherford. Esta última es la clasificación estándar recomendada actualmente y comprende 4 grados (0 a III) que se subdividen en 6 categorías de acuerdo con la gravedad de los síntomas. El grado 0 corresponde a pacientes asintomáticos con una prueba normal en la cinta para caminar; el grado 1 incluye individuos con claudicación intermitente desde leve a grave; el grado II, categoría 4 identifica pacientes con dolor isquémico de reposo y el grado III, categorías 5 y 6 incluye pacientes con lesiones isquémicas limitadas o extensas.

La claudicación intermitente es el síntoma de presentación más frecuente de la enfermedad de miembros inferiores. Se define como dolor en los músculos de la pierna durante la deambulación que se calma con el reposo. El lugar del dolor indica el sitio de oclusión arterial. El compromiso de la pantorrilla suele deberse a oclusión de la arteria femoral superficial y la claudicación de la cadera, muslo y glúteos se asocian con oclusión de la aorta y arterias ilíacas.

Aproximadamente uno de cada cuatro pacientes con claudicación intermitente están propensos a sufrir empeoramiento de los síntomas, 7% a 9% en el primer año y, posteriormente, 2% a 3% por año. Entre 10% y 20% de los pacientes con claudicación intermitente requieren angioplastia o cirugía de *bypass* y sólo 1% a 2% evolucionan hacia la amputación dentro de 5 años del diagnóstico inicial. Los principales factores de riesgo de progresión a cirugía arterial o amputación incluyen hábito de fumar, diabetes y un índice tobillo-humeral (ITH) < 0.5.

La isquemia grave de los miembros –clasificada dentro de los grados II o III de Rutherford– se observa en pacientes con dolor isquémico crónico de reposo típico o gangrena que presentan un riesgo inmediato de amputación mayor. Una presión < 50 mm Hg en el tobillo o < 30 mm Hg en los dedos del pie indica riesgo de amputación en caso de no realizarse revascularización.

Importancia de la historia clínica

En el interrogatorio debe tratarse de diferenciar la claudicación intermitente del dolor de reposo.

Además, debe determinarse la localización del dolor así como la duración de los síntomas, si mejoran o empeoran con el tiempo y el antecedente de terapia conservadora y sus efectos.

La historia clínica debe incluir la distancia que el paciente puede caminar antes del inicio del dolor, antes de que el dolor lo obligue a detenerse y el tiempo transcurrido luego de interrumpir el ejercicio antes de que el dolor desaparezca. Además se debe interrogar al paciente sobre posiciones antálgicas.

También deben investigarse los antecedentes de ulceraciones o de procedimientos para tratarlas, medicaciones previas o actuales, alergias y hábitos sociales relacionados. El diagnóstico de claudicación intermitente puede ser realizado mediante el interrogatorio.

Asimismo, debe determinarse la presencia de factores de riesgo asociados con aterosclerosis periférica y sistémica como tabaquismo, diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, hiperhomocisteinemia y estados procoagulantes.

Para detectar EAP sintomática se diseñó el cuestionario Rose/OMS que tiene una sensibilidad de 60% a 68% y una especificidad entre 90% y 100%. La modificación de Edimburgo de este cuestionario presenta una sensibilidad del 91.3% y una especificidad de 99.3%.

Diagnóstico diferencial

Debe diferenciarse el dolor causado por EAP del dolor de causa no arterial: en la pantorrilla, claudicación venosa, síndrome compartimental crónico, compresión de raíces nerviosas y quiste de Baker; en la cadera, muslo y región glútea, artritis de cadera y compresión de la médula espinal, y en el pie, artritis o trastornos inflamatorios.

Examen físico

La evaluación debe incluir todo el sistema arterial, con auscultación cardíaca, pulmonar y de las arterias carótidas, abdominales y femorales para la detección de soplos. También es importante la palpación abdominal para evaluar la presencia de aneurismas.

La evaluación de los pulsos puede conducir al diagnóstico. Deben palparse los pulsos femorales, poplíteos, tibiales posteriores y pedios (0 = ausente; 1 = disminuido; 2 = normal). No obstante, puede presentarse isquemia significativa aun con pulsos conservados. Además, el pulso pedio está ausente de forma congénita en 10% de la población.

También deben examinarse cambios tróficos caracterizados por piel seca o brillante, pérdida de pelo, uñas engrosadas o disminución de grasa subcutánea. La isquemia crónica de las extremidades puede asociarse con edema, úlceras, fisuras o gangrena. Además puede evaluarse la piel de los pies mediante los cambios posturales de color y temperatura. Por último, deben compararse la extremidad derecha y la izquierda.

Pruebas diagnósticas no invasivas

Los estudios no invasivos incluyen el ITH, ecodoppler, mediciones de la presión sistólica segmentaria de los miembros, pruebas de ejercicio y pletismografía arterial. Estos estudios permiten determinar el grado de compromiso y pueden poner de manifiesto estenosis hemodinámicamente significativas.

El ITH puede calcularse mediante la presión arterial (PA) y la evaluación Doppler. Se determina con el paciente en decúbito supino, con la medición de la presión sistólica (PS) en los brazos derecho e izquierdo con manguito y la evaluación Doppler de la arteria humeral. Esto se repite a nivel del tobillo para medir la PS en las arterias pedias y tibiales posteriores. El ITH para cada extremidad se calcula mediante la división de la presión del tobillo más elevada por la presión humeral más elevada.

La PS en el tobillo debería ser superior que la medida en la arteria humeral con una relación > 1 . Un ITH < 0.9 tiene 95% de sensibilidad y especificidad para la presencia de enfermedad arterial detectable angiográficamente. Un ITH > 1.3 debe hacer sospechar la presencia de vasos calcificados no compresibles asociados con diabetes o enfermedad renal crónica.

El ITH puede emplearse para confirmar el diagnóstico clínico de EAP, especialmente en pacientes con síntomas atípicos o trastornos musculoesqueléticos concomitantes. La prueba permite una medición semicuantitativa de la gravedad y de la progresión de la enfermedad o respuesta al tratamiento.

Los registros del volumen de pulso por pletismografía pueden ser útiles en pacientes con arterias no compresibles o presiones falsamente elevadas. La prueba de ejercicio permite revelar estenosis subclínicas en reposo. Una caída de presión > 50 mm Hg que persiste varios minutos es sugestiva de EAP.

Estudios de laboratorio

Debe descartarse la presencia de trombocitopenia, anemia, policitemia y leucemia. También debe evaluarse la glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, urea, creatinina, electrolitos, perfil lipídico y análisis de orina. Otros estudios incluyen la evaluación de síndromes de hipercoagulabilidad y la medición de homocisteína.

Diagnóstico por imágenes

Estos estudios se realizan en pacientes seleccionados para intervención terapéutica e incluyen la angiografía de sustracción digital (ASD), la ecografía dúplex, la resonancia magnética nuclear (RMN) y la tomografía computarizada (TC).

La ASD es el método de referencia. Es un procedimiento invasivo que emplea radiación ionizante con potencial nefrotoxicidad en pacientes con deterioro de la función renal.

La ecografía es una modalidad no invasiva y poco costosa para evaluar el árbol arterial de miembros inferiores, especialmente para el seguimiento a largo plazo luego de la intervención de la arteria femoral superficial (AFS).

Otra técnica no invasiva es la RMN, que provee mayor detalle anatómico que la ecografía dúplex.

Por otra parte, la TC tiene alta sensibilidad para aneurismas y enfermedad oclusiva, en particular en la AFS y región poplítea. Además, la reconstrucción tridimensional del sitio arterial permite la interpretación espacial de la oclusión. Las limitaciones incluyen artefactos por calcificación y nefrotoxicidad por contraste.

Conclusión

El subdiagnóstico de la EAP tiene particular relevancia debido a que es un importante marcador de enfermedad aterosclerótica sistémica y se asocia con incremento del riesgo de mortalidad CV y eventos isquémicos no mortales. La base de la evaluación de los pacientes con EAP incluye la historia clínica y el examen físico, seguidos de métodos no invasivos para determinar el grado de la enfermedad y el tratamiento adecuado. Aunque el papel de los métodos por imágenes se halla en continua evolución, suelen reservarse en caso de intervención endovascular o quirúrgica.

Autoevaluación de Lectura

Señale cuáles de los siguientes son factores de riesgo de progresión a cirugía arterial o amputación en los pacientes con claudicación intermitente:

- A. Hábito de fumar.
- B. Diabetes.
- C. Índice tobillo-humeral (ITH) < 0.5.
- D. Todas son correctas.

Respuesta Correcta

● LA FLUDARABINA POR VIA ORAL ES EFICAZ EN EL LINFOMA NO HODGKIN A CELULAS B

Chuo-Ku, Japón

La fludarabina por vía oral se asocia con eficacia similar a la alcanzada por vía intravenosa en términos de respuesta global y tiempo hasta el fracaso terapéutico.

Journal of Clinical Oncology 24(1)Ene 2006

Autores:

Tobinai K y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Hematology and Stem Cell Transplantation Division and Clinical Laboratory Division, National Cancer Center Hospital

Título original:

Phase II Study of Oral Fludarabine Phosphate in Relapsed Indolent B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma

Título en castellano:

Estudio en Fase II del Fosfato de Fludarabina Oral en el Linfoma No Hodgkin Indolente a Células B en Recidiva

Introducción

Casi todos los pacientes con linfoma no Hodgkin a células B (LNH-B) indolente, esencialmente linfoma folicular, presentan pronóstico desfavorable y no se curan con los tratamientos disponibles en la actualidad. Aunque inicialmente la mayoría responde a la quimioterapia, la recidiva es la evolución habitual. La enfermedad tiene una larga historia natural con un tiempo promedio de supervivencia de 7 a 10 años. Por lo tanto, la introducción de un tratamiento que mantenga una

buena calidad de vida continúa como el objetivo esencial. Las estrategias más comunes de terapia en estos pacientes incluyen el uso de agentes alquilantes, en forma aislada o en combinación con otros fármacos. Recientemente se obtuvo cierta mejoría en la evolución de los pacientes mediante esquemas que incluyen rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que es eficaz cuando se lo utiliza como único agente o en terapias combinadas. Con excepción de clorambucilo y ciclofosfamida –que se utilizan por vía oral–, los fármacos restantes se administran por vía intravenosa, un hecho que sin duda complica el tratamiento. Para pacientes con enfermedad asintomática obviamente siempre es preferible la terapia oral.

El fosfato de fludarabina es un análogo de las purinas, muy eficaz en pacientes con leucemia linfocítica crónica de células B, en quienes se lo utiliza por vía intravenosa. Asimismo, en sujetos con linfomas no Hodgkin se obtuvieron índices globales de respuesta (IGR) del 27% a 65% cuando se lo administra en dosis de 18 a 30 mg/m²/día durante 5 días, cada 3 a 5 semanas y por vía intravenosa. La duración de la respuesta varió entre los 10 y 12 meses, con una supervivencia libre de progresión de enfermedad mejor que la asociada con ciclofosfamida, vincristina y prednisona. El preparado oral de fosfato de fludarabina tiene una biodisponibilidad del 55%; en un estudio en fase II en pacientes con leucemia linfocítica crónica de linfocitos B, fludarabina oral en dosis de 40 mg/m²/día durante 5 días, cada 4 semanas, se asoció con un IGR similar al obtenido con la droga por vía intravenosa. Estos resultados sugieren que el fármaco también podría ser útil en pacientes con LNH-B indolente.

En Japón se realizó un estudio en fase I en 12 pacientes con esta enfermedad en recidiva; en 8 de los 12 sujetos se observó respuesta objetiva. Debido a la toxicidad se recomendó que, en estudios futuros, se emplearan dosis de 40 mg/m²/día durante 5 días cada 4 semanas. En esta oportunidad, los autores realizaron un estudio multicéntrico en fase II en pacientes con LNH-B con la finalidad de precisar mejor la eficacia y seguridad de fosfato de fludarabina oral.

Pacientes y métodos

Se incluyeron pacientes con enfermedad en recidiva o refractaria: LNH-B indolente histológicamente confirmado de tipo linfoma linfocítico de células pequeñas, linfoma linfoplasmocítico, folicular, de células B de la zona marginal esplénica, linfoma de células B de tejido linfoide asociado con mucosas, linfoma de células B de zona marginal linfático y extralinfático y linfoma de células del manto (LCM), según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Los pacientes debían presentar un recuento de neutrófilos > 1 500 células por µl y un recuento de plaquetas > 75 000 por µl; además debían mostrar función hepática y renal dentro de límites normales, un índice funcional de 0 a 2 en la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group*, debían tener entre 20 y 74 años y una expectativa de vida de 3 meses o más. Se excluyeron individuos con infecciones graves, con enfermedad neurológica grave y los tratados con anterioridad con análogos de las purinas; tampoco se incluyeron pacientes con infección por virus B o C de hepatitis o por virus de la inmunodeficiencia humana; con otras neoplasias, con enfermedad pulmonar intersticial o con antecedente de anemia hemolítica autoinmune. Debían haber transcurrido más de 4 semanas desde la última quimioterapia y más de 3 meses desde el último tratamiento con rituximab.

El estudio histológico se realizó en cortes teñidos con hematoxilina y eosina y con inmunohistoquímica con anticuerpos monoclonales anti-CD20, anti-CD3, anti-CD5 y anti-CD10, y con anticuerpo policlonal anticiclina D1.

El protocolo de terapia incluyó la administración de fosfato de fludarabina por vía oral desde el primero hasta el quinto día, cada 28 días, durante 3 a 6 ciclos. En el primero de ellos, el fármaco se indicó en dosis de 40 mg/m²/día; en los ciclos posteriores, la dosis se ajustó según parámetros bioquímicos y hematológicos. Cuando el paciente no reunió los criterios para recibir un nuevo ciclo, éste se postergó y la dosis se redujo a 30 mg/m²/día en todos los ciclos siguientes. Cuando se debió posponer el tratamiento más de 14 días, el protocolo se interrumpió. En casos especiales se administró en forma preventiva trimetoprima/sulfametoxazol, aciclovir y factor estimulante de colonias de granulocitos.

El primer ciclo se administró en pacientes internados y los siguientes en forma ambulatoria. Antes de cada tratamiento, el paciente fue sometido a examen clínico, electrocardiograma, pruebas de laboratorio, aspiración de médula ósea y tomografía computarizada. Durante la terapia se efectuaron estudios bioquímicos y hematológicos una vez por semana. Los pacientes fueron controlados hasta 12 semanas después de completado el estudio o hasta que se comprobara progresión de la enfermedad.

La respuesta se estableció según criterios del *International Workshop for NHL*: respuesta completa

(RC), desaparición de todas las lesiones y de las alteraciones biológicas y radiológicas y ausencia de nuevas lesiones. Se definió RC no confirmada (RCnc) en pacientes que reunieron los criterios de RC pero con una valoración indeterminada de médula ósea o con descenso de más del 75% de las lesiones mensurables pero con una masa residual. La respuesta parcial (RP) apareció en pacientes con más del 50 % de disminución en el tamaño de las lesiones, mientras que fue enfermedad progresiva (EP) cuando se observaron lesiones nuevas o cuando se advirtió aumento de más del 50% en el tamaño de las mismas.

El punto principal de análisis fue el mejor IGR (frecuencia relativa de sujetos con RC, RCnc o RP). Luego se tuvieron en cuenta el índice de RC y el tiempo hasta el fracaso terapéutico (EP, muerte por cualquier causa, necesidad de tratamiento antilinfoma).

La toxicidad se clasificó según el *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI) del *National Cancer Institute* en función de la sumatoria de los factores de riesgo (edad por encima de 60 años, estadio III o IV *Ann Arbor*, hemoglobina < 12 g/dl, elevación de la láctico deshidrogenasa y más de 4 áreas linfáticas). Se definieron 3 grupos de riesgo: bajo (ningún factor de riesgo o sólo uno), intermedio (2 factores de riesgo) y alto (3 a 5 factores).

Resultados

Se incluyeron 52 pacientes en 16 centros: 46 en el grupo de linfoma indolente (LI) y 6 en la cohorte de LCM. El 89% de los sujetos en la primera categoría presentaba linfoma folicular. El 67% y 83% de los pacientes con LI y con LCM, respectivamente, mostraba enfermedad avanzada y el 85% de los sujetos pertenecía a los grupos de riesgo bajo o bajo-intermedio. Cuando se aplicaron los criterios FLIPI, el 54%, 28% y 13% de los pacientes con LI presentaba riesgo bajo, intermedio y alto, respectivamente.

Los 52 participantes habían recibido quimioterapia con excepción de un sujeto en el grupo LI que sólo había sido tratado con rituximab.

En total, se administraron 243 ciclos de tratamiento a todos los pacientes, con un promedio de 4.7 ciclos por sujeto. El protocolo se interrumpió en 10 pacientes antes de que se completara el tercer ciclo de terapia por EP, por efectos adversos u otros motivos. Después del tercer ciclo, 13 sujetos no completaron los 6 ciclos planificados por EP, RCnc u otras razones. En conjunto, el 56% completó el esquema de terapia y el 21% fue retirado de la investigación por eventos adversos o por no reunir los criterios necesarios. En 12 pacientes, la dosis de fludarabina debió reducirse a 30 mg/m²/día por bajo recuento de neutrófilos o de plaquetas, por elevación de la bilirrubina o por infecciones. Tres de estos 12 pacientes abandonaron la investigación con posterioridad.

En la cohorte de LI, el IGR y el índice de RC fue del 65% y 30%, respectivamente; 23 de los 37 pacientes que habían recibido rituximab con anterioridad respondieron a fludarabina. La cohorte de LCM consistió en 6 pacientes y 1 mostró RP. El IGR y el índice de RC se correlacionaron bien con los grupos de riesgo FLIPI. En los 46 pacientes del grupo LI, el tiempo promedio hasta el fracaso terapéutico fue de 8.6 meses (12 meses en los 30 que respondieron); en los 6 sujetos con LCM, el tiempo promedio fue de 6.1 meses.

La toxicidad hematológica fue la principal; el 37% presentó neutropenia grado 4, pero ningún paciente desarrolló trombocitopenia. Se utilizó factor estimulante de colonias de granulocitos en el 16% de los ciclos. En el 19% de los pacientes se produjeron infecciones grado 3 aunque sólo se observó fiebre neutropénica en un paciente. El 4% presentó herpes zoster; ninguno de los 2 sujetos recibía tratamiento con aciclovir. En un paciente se diagnosticó cáncer de laringe un mes después de completado el protocolo de tratamiento y debió ser tratado con radiación.

El 50% y 37% de los pacientes presentó náuseas y diarrea, respectivamente, por lo general grado 1 o 2. Todos los sujetos se recuperaron sin necesidad de tratamiento adicional y en ningún caso fue necesario interrumpir el estudio. Un paciente presentó neumonitis intersticial grado 2 que mejoró con el tratamiento con corticoides en altas dosis. Después del período de seguimiento, 2 pacientes presentaron reacciones adversas graves que se consideraron relacionadas con el tratamiento. Un paciente mostró trombocitopenia grado 3 después de completado el sexto ciclo de fludarabina y otro sujeto presentó síndrome mielodisplásico 7 meses después del quinto ciclo. Su enfermedad progresó y debió recibir rituximab y ciclofosfamida, vincristina y prednisona. A pesar de ello, la enfermedad evolucionó a leucemia y falleció 6 meses después del diagnóstico. Luego de completado el estudio sucedieron otras 2 muertes: una por EP y otra por infección por estafilococo; ambas se consideraron no relacionadas con el tratamiento con fludarabina.

Discusión

Este estudio demuestra que fludarabina oral se asocia con excelente eficacia en pacientes con LNH-

B indolente en recidiva. En estos pacientes (con excepción de aquellos con LCM), el IGR es del 65%, semejante al observado con la terapia con fludarabina por vía intravenosa. Asimismo, el tiempo promedio hasta el fracaso terapéutico es similar al que se ha registrado con el tratamiento por vía sistémica. Aunque la toxicidad hematológica fue habitual, sólo un paciente desarrolló neutropenia febril con necesidad de internación. No se requirieron transfusiones de plaquetas. Los resultados indican que fludarabina oral representa un tratamiento muy eficaz para el LNH-indolente en recidiva; sin embargo, concluyen los autores, aún se requiere mayor investigación para confirmar estas observaciones.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuáles son los efectos adversos más frecuentes en enfermos que reciben fludarabina oral como tratamiento de linfoma no Hodgkin indolente a células B?

- A. Toxicidad renal**
- B. Toxicidad hepática**
- C. Toxicidad neurológica**
- D. Toxicidad hematológica**

Respuesta Correcta

● EL VALOR DEL DIMERO-D PREDICE EVENTOS TROMBOEMBOLICOS EN LA FIBRILACION AURICULAR

Nagasaki, Japón

El dímero-D, evaluado en forma aislada o en combinación con diversos factores de riesgo clínico, puede identificar en forma efectiva a los pacientes con fibrilación auricular no valvular con alto riesgo de eventos tromboembólicos.

International Journal of Cardiology 109(1):59-65, Abr 2006

Autores:

Nozawa T y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Second Department of Internal Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University

Título original:

D-Dimer Level Influences Thromboembolic Events in Patients with Atrial Fibrillation

Título en castellano:

Los Niveles de Dímero-D Influyen los Eventos Tromboembólicos en Pacientes con Fibrilación Auricular

Introducción

Algunos estudios han comunicado una eficacia considerable de la anticoagulación de baja intensidad para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). Además de la intensidad de la anticoagulación, la determinación de los niveles de marcadores moleculares procoagulantes podría ser útil para la estratificación del riesgo de eventos tromboembólicos en estos pacientes. Recientemente se ha informado la utilidad de la determinación de dímero-D (DD) para detectar a pacientes de mayor riesgo. El objetivo de este estudio consistió en investigar si la determinación de los niveles de los

marcadores procoagulantes podría predecir eventos tromboembólicos en pacientes con FANV. Como evaluación secundaria se valoró la eficacia de la combinación de los niveles de marcadores procoagulantes con factores de riesgo clínico para predecir estos eventos.

Material y métodos

En total, fueron incluidos 509 pacientes, con una media de edad de 66.6 ± 10.3 años, de los cuales 309 presentaban FA permanente y 200 FA paroxística. Se excluyó a los pacientes con estenosis mitral o con válvulas mecánicas. Los médicos tratantes eligieron la terapia antitrombótica, debido a que el objetivo del presente estudio no consistió en evaluar la eficacia del tratamiento en la prevención de eventos tromboembólicos. En total, 263 pacientes recibieron warfarina, 163 tratamiento antiagregante plaquetario y 83 ninguna terapia antitrombótica. Los participantes fueron divididos en subgrupos de acuerdo con los niveles plasmáticos de los marcadores procoagulantes. Las muestras de sangre se obtuvieron dentro de los 2 meses del ingreso al estudio. Fueron determinados los niveles de DD (valor normal < 150 ng/dl) como marcador de fibrinólisis, de los fragmentos 1 + 2 de protrombina como marcador de coagulación (valor normal < 1.4 nmol/l) y b-tromboglobulina (< 50 ng/ml) y factor 4 plaquetario (< 20 ng/ml) como marcadores de activación plaquetaria. En pacientes tratados con warfarina se determinó el rango internacional normatizado (RIN) simultáneamente con las mediciones de los otros marcadores. A excepción de este rango, no se realizó un seguimiento de los niveles del resto de los marcadores.

Los criterios principales de valoración incluyeron infarto cerebral evidente clínicamente, ataque isquémico transitorio (AIT) o embolismo arterial periférico. El embolismo pulmonar y el infarto de miocardio fueron excluidos como criterios de valoración.

El sangrado mayor se definió como hemorragia intracraneal, sangrado fatal o no fatal que requirió internación, transfusión o cirugía.

Resultados

Los pacientes tratados con warfarina mostraron mayor prevalencia de accidente cerebrovascular (ACV) o AIT previos, cardiomiopatías y clase funcional = II que los que no la recibían.

Durante el seguimiento de 2.0 ± 0.4 años se produjeron 21 ACV, 7 AIT y 3 embolismos arteriales periféricos. Se observaron 6 sangrados mayores en pacientes que recibían warfarina, de los cuales 2 fueron hemorragias cerebrales y 4 sangrados gastrointestinales. No se detectaron sangrados mayores en los pacientes que no recibían warfarina. La incidencia en la aparición de los criterios principales de valoración fueron significativamente mayores en pacientes con niveles de DD que excedían el límite superior al compararlos con aquellos que tenían un valor inferior a 150 ng/ml, si bien la diferencia no alcanzó significado estadístico cuando el análisis se realizó en forma separada en pacientes tratados con warfarina o sin ella. Por el contrario, otros marcadores no fueron predictores útiles de eventos tromboembólicos.

Los pacientes con DD = 150 ng/ml tuvieron mayor edad y prevalencia de clase funcional = II, pero menor proporción de utilización de warfarina. Basados en estos resultados, sólo los niveles de DD fueron incluidos en los siguientes análisis: el análisis univariado reveló que la edad = 75 años, las miocardiopatías (dilatada o hipertrófica) y el ACV o el AIT previos fueron factores significativos de riesgo clínico para la aparición de los criterios principales. Estos 3 factores mantuvieron su significado en el análisis multivariado. En pacientes tratados con warfarina, las miocardiopatías y el antecedente de ACV o AIT fueron factores de riesgo independientes, mientras que sólo la edad = 75 años fue un factor independiente en pacientes no recibidos el agente.

Los niveles plasmáticos de DD fueron significativamente más elevados en pacientes con al menos 1 de los 3 factores de riesgo clínico que en aquellos sin factores de riesgo, independientemente de la utilización de warfarina. Por el contrario, los niveles de DD fueron menores en los pacientes con factores de riesgo y tratados con warfarina en comparación con los sujetos con factores de riesgo y sin recibir esta droga.

Cuando fueron incluidos en el análisis multivariado, el DD = 150 ng/ml y los 3 factores, sólo las miocardiopatías y el antecedente de ACV o AIT contribuyeron en forma independiente en la predicción de eventos. Los pacientes con menor incidencia de eventos fueron los que presentaban niveles de DD < 150 ng/ml y no mostraban factores de riesgo.

La incidencia anual de los criterios de valoración fueron $> 5\%$ en aquellos sujetos con factores de riesgo clínico independientemente de los niveles de DD. La incidencia anual de eventos en pacientes sin factores de riesgo fue de 0.4% cuando el nivel de DD fue < 150 ng/ml, pero del 9% cuando el mismo parámetro fue = 150 ng/ml.

Discusión

Los hallazgos más importantes del presente estudio fueron: 1) el grupo de pacientes con niveles más altos de DD presentaron mayor incidencia de eventos tromboembólicos, pero los niveles de otros marcadores procoagulantes no influenciaron en la incidencia de estos eventos; 2) la edad = 75 años, las miocardiopatías (hipertrófica o dilatada) y el antecedente de ACV isquémico o AIT fueron factores de riesgo clínico independientes de los eventos tromboembólicos; 3) el riesgo tromboembólico no fue reducido (3.8%/año) en los pacientes sin factores de riesgo clínico cuando los niveles de DD se mostraron elevados. Los sujetos con factores de riesgo clínico tuvieron mayor incidencia de eventos independientemente de los niveles de DD. Así, la determinación de estos niveles puede brindar información útil para predecir la aparición de eventos tromboembólicos en pacientes con FANV, aun en los tratados con warfarina, y en forma más efectiva cuando se combina con los factores de riesgo clínico.

Los niveles de marcadores procoagulantes se encuentran elevados en pacientes con FANV. Si bien la anticoagulación con warfarina puede disminuir los niveles de DD en estos pacientes, sus niveles aún son elevados en comparación con los pacientes en ritmo sinusal. No se observó correlación entre el RIN y los niveles de DD, lo que sugiere que su determinación junto con el RIN puede ser útil para la estratificación de riesgo de estos pacientes. El aumento del DD puede reflejar la formación de fibrina o de trombos en el sistema cardiovascular, a pesar de la utilización de warfarina.

Los factores de riesgo clínico con valor predictivo independiente de tromboembolismo fueron la edad > 75 años, las miocardiopatías y el antecedente de ACV o AIT.

En el presente estudio, el análisis multivariado no demostró que el nivel de DD fuera un factor de riesgo independiente para eventos tromboembólicos; esto quizá pueda explicarse por la influencia de los factores clínicos sobre el DD. En cambio, los niveles elevados de DD (= 150 ng/ml) se relacionaron con eventos tromboembólicos mediante el análisis de Kaplan-Meier y el análisis univariado. En conjunto, los niveles de DD y los factores de riesgo clínico podrían ser útiles para la estratificación del riesgo de tromboembolismo en pacientes con FANV.

Conclusiones

Aunque con limitaciones, el presente estudio demostró que los niveles de DD solos o en combinación con los factores de riesgo clínico pueden identificar en forma efectiva pacientes con FANV con alto riesgo de tromboembolismo. Sin embargo, se requieren más estudios clínicos para determinar si los niveles elevados de DD se deberían disminuir al valor normal con una anticoagulación intensiva para prevenir eventos tromboembólicos en estos pacientes.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál es el valor considerado normal de dímero-D?

- A. Menor a 150 ng/dl
- B. Entre 150 ng/dl y 170 ng/dl.
- C. Entre 170 ng/dl y 190 ng/dl.
- D. Entre 190 ng/dl y 210 ng/dl.

[Respuesta Correcta](#)