

Cambios estructurales en el cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer tratados con donepezil

La enfermedad de Alzheimer, que es la demencia más común en las personas mayores de 80 años, se caracteriza por la presencia en el cerebro de placas de amiloide y nudillos neurofibrilares. El tratamiento de la enfermedad es eminentemente farmacológico y tiene por objeto mejorar los síntomas cognoscitivos, de los cuales el más destacado es la pérdida progresiva de la memoria, mediante la restauración del equilibrio de sustancias bioquímicas y la corrección de los cambios histopatológicos que se producen en el cerebro de las personas afectadas por la enfermedad.

El fármaco donepezil es uno de dos inhibidores de la colinesterasa que se han usado por años como tratamiento contra la enfermedad de Alzheimer, sobre todo en pacientes con síntomas leves o moderados. Como su análogo, el tacrino, el donepezil interfiere con la degradación de la acetilcolina, sustancia neurotransmisora necesaria para la sinapsis neuronal. Muchos pacientes responden a estos medicamentos con una mejoría apreciable de los procesos cognoscitivos que se pierde por completo cuando los medicamentos se suspenden. No obstante, hasta hace poco no se habían visualizado nunca los efectos de estos medicamentos en la materia cerebral, tarea a la que se dedicaron, con buenos resultados, investigadores de la Universidad de Duke, en Carolina del Norte, Estados Unidos de América. Según los resultados de observaciones efectuadas por estos expertos mediante resonancia magnética espectroscópica en pacientes tratados con donepezil, esta sustancia reduce la pérdida de la sustancia gris en distintas partes del cerebro, principalmente el hipocampo, donde yacen muchas de las funciones relacionadas con la memoria. En pacientes con Alzheimer se produce una reducción notable del volumen del hipocampo y de la masa encefálica en general. Aunque se desconocen los mecanismos que explican el efecto observado con el donepezil, se cree que el medicamento mejora la actividad cognoscitiva por aumento de las concentraciones de *N*-acetilaspártato, por lo menos de un modo transitorio. Si esto es así, significa que el medicamento tiene la capacidad para mitigar la progresión de las alteraciones estructurales cerebrales propias de la enfermedad de Alzheimer.

El ensayo clínico, que fue aleatorizado y tuvo enmascaramiento doble, se realizó en 67 pacientes de 50 años de edad o mayores que tenían un diagnóstico de enfermedad de Alzheimer leve o moderada. A 34 pacientes les tocó tomar donepezil y a los otros 33, placebo. El estudio duró 24 semanas, al cabo de las cuales hubo un período de tres semanas durante las cuales todos los pacientes recibieron placebo únicamente. Los pacientes fueron sometidos a pruebas de resonancia magnética espectroscópica a intervalos de 6 semanas, y 51 pacientes (76%) participaron en el estudio hasta el final. De esta manera, los investigadores pudieron documentar una reducción de 8,2% del volumen del hipocampo en el grupo que tomó placebo, en comparación con una reducción de 0,4% en el grupo al que se le administró donepezil. Asimismo, los pacientes que tomaron placebo tuvieron concentraciones reducidas de *N*-acetilaspártato y cierto deterioro cognoscitivo, mientras que los pacientes tratados con donepezil mostraron un aumento de las concentraciones de esa sustancia en la materia gris subcortical y alrededor de los ventrículos cerebrales, además de una notable mejoría de los procesos cognoscitivos.

Los mismos investigadores ya habían notificado en 1999 que la resonancia magnética espectroscópica permite observar las concentraciones cerebrales de *N*-acetilaspártato, aminoácido que se encuentra en las neuronas del sistema nervioso central de pacientes con enfermedad de Alzheimer y que por consiguiente es útil para observar los cambios fisiológicos y anatómicos que se producen en estas personas. Un aspecto alentador de este estudio, además de la documentación de los cambios citados, es que ha sentado las bases para el uso futuro de la resonancia magnética espectroscópica como instrumento para observar los cambios cerebrales propios de las enfermedades degenerativas del cerebro. (Krishnan KRR, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of donepezil on neuronal markers and hippocampal volumes in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2003;160: 2003–2011.)

Se comparan los resultados de la mastectomía y de la cirugía conservadora en pacientes con cáncer de mama

Desde que se empezó a practicar hace unos años un tratamiento quirúrgico menos desfigurante

para ciertos tipos de cáncer de mama, se han realizado siete ensayos clínicos aleatorizados para comparar los resultados de este tipo de cirugía, conocida en inglés por *lumpectomy* y en español por “mastectomía parcial”, con los de la tradicional mastectomía radical modificada. Ninguno de ellos, con una sola excepción, reveló diferencias entre estas dos técnicas quirúrgicas en términos de supervivencia total o de supervivencia antes de que recurriera la enfermedad. No obstante, datos procedentes de otros tipos de estudios apuntan a que la cirugía conservadora, que consiste en extraer solamente la porción del seno donde se encuentra el tumor, produce resultados menos halagadores en el largo plazo que la cirugía más extensa.

Con el propósito de verificar si los buenos resultados obtenidos con la cirugía conservadora se sostienen con el tiempo, investigadores afiliados con instituciones en Chile y en Francia reexaminaron uno de los ensayos clínicos aleatorizados, cuyos resultados al cabo de 15 años de observación ya se habían publicado en 1996. En aquel entonces no se encontraron diferencias, como ya se ha dicho, en la supervivencia de mujeres tratadas con mastectomía radical o parcial. Ahora, a los 22 años de iniciado el estudio, se han aplicado a los resultados obtenidos con la muestra inicial —179 mujeres menores de 70 años con tumor mamario unilateral de 2 cm o menos en estadio T1, N0-1, M0— los mismos métodos estadísticos para determinar si con el paso de los años han surgido diferencias detectables entre los dos grupos de mujeres. De las pacientes que integraron la muestra, 91 habían sido sometidas a una mastectomía radical modificada y 88 a una mastectomía parcial. A todas las pacientes se les había extraído la cadena linfática axilar con objeto de determinar si los ganglios estaban invadidos por células cancerosas. Para fortalecer su estudio, los investigadores también analizaron los datos de 1 847 pacientes con características similares obtenidas de los registros de 1954–1983 del Institut Gustave-Roussy, en Villejuif, Francia, de las cuales 632 habían sido sometidas a una mastectomía parcial y 1 215 a una mastectomía radical modificada.

La principal variable de interés fue la muerte, seguida de la recurrencia del mismo tumor localmente, en los ganglios regionales o en otra parte del cuerpo (metástasis); de la aparición de un tumor en la mama del lado contrario a la afectada inicialmente; y de la aparición de un tumor primario nuevo en cualquier parte. Se observó si los efectos del tratamiento se mantuvieron de un modo constante a lo largo del tiempo, y cuando hubo diferencias en función del tiempo, este se dividió en dos períodos para fines del análisis: antes y después de 5 años de efectuada la cirugía.

Los resultados confirmaron la inocuidad de la mastectomía parcial, no habiéndose observado ninguna diferencia en términos de mortalidad a lo largo del tiempo entre las mujeres tratadas con uno u otro tipo de cirugía. El riesgo de que se reprodujera el tumor localmente fue 5 veces menor durante los primeros 5 años después de la cirugía en el grupo sometido a una mastectomía parcial, comparado con el grupo sometido a una mastectomía radical. No obstante, el riesgo relativo se invirtió en años posteriores ($P = 10^{-4}$) y acabó siendo 12 veces mayor en el primero de estos dos grupos que en el segundo. Estos mismos resultados se observaron en las mujeres registradas en la base de datos del Institut Gustave-Roussy.

Durante los 22,7 años de observación, se detectaron diferencias en función del tiempo en el caso de las recurrencias locales y la aparición de cáncer en la mama contraria. El intervalo entre el tratamiento inicial y la recurrencia local fue seis veces más largo entre las mujeres del grupo tratado con cirugía conservadora que en el grupo sometido a una mastectomía radical modificada. En el caso de la aparición de cáncer en la mama contraria, este intervalo fue dos veces más largo en el primer grupo que en el segundo. No se observó ninguna otra diferencia entre ambos grupos de mujeres en cuanto a las otras variables de interés. Aunque se observaron menos defunciones y metástasis en el grupo tratado con cirugía conservadora, las diferencias no fueron significativas.

El grupo de mujeres registradas en el Institut Gustave-Roussy fue objeto de un análisis por edades aplicado a casos de recurrencias locales y de aparición de cáncer en la mama contraria a la afectada inicialmente. Se encontró una enorme diferencia en la frecuencia de recurrencias locales en función del tipo de cirugía. En mujeres de 40 años de edad o menores el riesgo de sufrir una recurrencia local después de pasados 5 años fue 12 veces mayor que en el grupo de mujeres tratadas con mastectomía radical modificada ($P = 10^{-6}$). En cambio, en mujeres mayores de 40 años, este riesgo fue apenas tres veces mayor en el primer grupo que en el segundo ($P = 10^{-6}$).

Aunque estos resultados deberán confirmarse mediante otros estudios aleatorizados, parecen indicar que en mujeres jóvenes tratadas con mastectomía parcial por cáncer de mama las recurrencias locales del tumor son más frecuentes que en mujeres tratadas con una cirugía más extensa. (Arriagada R, et al. Late local recurrences in a randomised trial comparing conservative treatment with total mastectomy in early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003;14:1617–1622.)

Posibilidad de detectar virus del papiloma humano mediante prueba urinaria

Hoy en día se sabe que la mayor parte de los cánceres invasores del cuello uterino están vinculados con la presencia crónica en el cérvix de virus del papiloma humano (VPH), particularmente ciertas variedades con propiedades oncogénicas, tales como los tipos 16 y 18. En países en desarrollo, sin embargo, sigue siendo un reto conseguir que las mujeres, sobre todos en las zonas rurales, se sometieran con regularidad a examen pélvico para la obtención de un frotis cervical, mediante el cual se obtiene el material necesario para la detección de virus y del cáncer cervicouterino. La falta de acceso a servicios de salud, la escasez de recursos humanos y de laboratorio, el temor de las mujeres al examen ginecológico y la ignorancia acerca de la utilidad de la prueba son algunos de los factores que explican la poca frecuencia con que se efectúan frotis cervicales en algunas partes del mundo en desarrollo. Sería ideal encontrar otro medio de detección vírica más fácil de aplicar, menos incómodo y que no exija personal adiestrado ni instrumentos especiales para la obtención de la muestra. Gracias a un estudio realizado recientemente en Zimbabwe por investigadores de la Universidad de Harare, es posible que una prueba de este tipo pronto se convierta en una realidad.

Los investigadores partieron de la premisa de que el epitelio de la vejiga urinaria también es susceptible a la infección por VPH debido a su contigüidad con la vagina y el cérvix. No es primera vez que se detectan VPH en muestras de orina, aunque por lo general esto se ha hecho en estudios basados en muestras de mujeres sin anomalías cervicales conocidas. Solo en casos muy contados se ha estudiado la presencia de VPH en la orina de mujeres con cáncer cervicouterino, y aun en estos casos, el uso de distintas técnicas moleculares para identificar los VPH limita las conclusiones derivables en torno a la correlación entre la presencia de virus en el frotis cervical y en la orina.

Los investigadores en Zimbabwe obtuvieron muestras de orina y frotis cervicales de 43 mujeres con cáncer cervicouterino invasor para efectuar un análisis de muestras apareadas. Utilizaron la reacción en cadena de la polimerasa, con cebadores anidados de VPH degenerados, para detectar e identificar los diferentes tipos de VPH.

Se detectaron VPH en 72% de las muestras de orina y en 98% de las muestras obtenidas por frotis cervical. En 59% de estas últimas se identificó el VPH tipo 16, seguido de los tipos 33 (31%), 18 (14%) y 31 (2%). En lo que respecta al tipo específico de VPH, se detectó concordancia entre los resultados

del frotis y del examen de orina en 79% de los casos. Esto significa que en la mayor parte de los casos un mismo tipo de VPH está presente en el epitelio del cérvix y de la vejiga. Si bien es cierto que el frotis posee mucha mayor sensibilidad que la prueba de orina para la detección de VPH, se cree que la sensibilidad de esta última podría ser mayor si la prueba se repite varias veces. En general, su uso permite por lo menos identificar al grupo de mujeres que, por estar crónicamente infectadas por VPH, corren un mayor riesgo de tener o de contraer un cáncer cervicouterino.

Los resultados del estudio aquí descrito son son alentadores, puesto que apuntan a la posibilidad de usar una muestra de orina, que la propia mujer puede obtener con facilidad, para detectar la presencia de VPH en el aparato genitourinario. No obstante, es necesario realizar más estudios antes de que se pueda recomendar el uso generalizado de muestras de orina para este propósito. (Stanczuk GA, et al. Detection of human papillomavirus in urine and cervical swabs from patients with invasive cervical cancer. *J Med Virol* 2003;71: 110–114.)

El uso de diuréticos en pacientes hipertensos podría contrarrestar la carestía de los antihipertensivos

Los antihipertensivos son medicamentos caros que, en conjunto, representan un gasto gigantesco para el público y los servicios de salud. Si en su lugar los médicos prescribieran tiazidas, diuréticos de bajo costo, dicho gasto podría reducirse enormemente. Según las recomendaciones clínicas vigentes, las tiazidas son el tratamiento de elección para la hipertensión sin complicaciones y, según los resultados de algunos estudios, podrían usarse eficazmente para tratar la hipertensión en alrededor de 45% de los casos. A partir de esta información y de estadísticas de ventas y prescripciones más los resultados de encuestas, investigadores en Noruega han estimado lo que se ahorrarían distintos países —Alemania, Canadá, Estados Unidos, Francia, Noruega y Reino Unido— si sus médicos recetaran tiazidas en pacientes que no necesariamente tienen que ser tratados con tabletas antihipertensivas. En Canadá el ahorro anual ascendería a US\$ 13,8 millones y en los Estados Unidos, a \$433,6 millones, según cálculos conservadores. Básicamente, los investigadores determinaron que de 12 a 40% de las personas hipertensas en los distintos países estaban en tratamiento con tiazidas y procedieron a determinar la cantidad anual que se ahorraría si estos

medicamentos se les administraran a 45% de las personas, como apuntan los estudios mencionados anteriormente.

Una razón adicional para favorecer el uso de diuréticos de la familia de las tiazidas es que aún no se ha demostrado la superioridad de ningún medicamento antihipertensivo en relación con los demás medicamentos de su clase. Otro dato a favor del uso de las tiazidas es que se ha demostrado que reducen notablemente el riesgo de accidente cerebrovascular y de enfermedad coronaria. La razón por la cual se prescriben con mucha menos frecuencia que la debida si se tiene en cuenta su demostrada eficacia es,

quizá, la extensa propaganda comercial que reciben otros medicamentos más caros. Aun a la luz de estos datos tan reveladores, no será fácil cambiar los hábitos prescriptivos de la mayoría de los médicos. Para lograrlo, habrá necesidad de llevar a cabo actividades educativas que resalten las ventajas de recetar diuréticos de la familia de las tiazidas en lugar de antihipertensivos a pacientes en quienes no hay ninguna indicación en particular para usar estos últimos. (Fretheim A, Aaserud M, Oxman AD. The potential savings of using thiazides as first choice antihypertensive drug: cost-minimisation analysis. *BMC Health Services Research* 2003;3:18–26.)

Call for Nominations: 2004 Manuel Velasco-Suárez Award in Bioethics

The Pan American Health and Education Foundation, which is a nonprofit public foundation and a collaborating partner of the Pan American Health Organization, is accepting nominations for the 2004 Manuel Velasco-Suárez Award in Bioethics. The purpose of the Award is to stimulate young scholars in the development of their capacities for bioethical analysis. The award is given to a young academic whose work demonstrates achievement in bioethics. Candidates for the award must reside in Latin America or the Caribbean, and they must present a proposal for scholarly activities to be carried out in the field of basic or applied bioethics in the Region of the Americas.

At the time of the award the individual should not be more than 40 years old, and the person should have a doctoral degree or its equivalent. The selection process will emphasize the potential developments that may stem from the proposed work, which is expected both to enhance the capacity of the candidate to progress in the field and to lead to a demonstrable output. The Award winner will receive a cash prize of US\$ 10 000.

Nominations should be made by an official representative of the scholarly institution with which the candidate is affiliated, in the form of a letter of introduction by the nominator describing why the candidate deserves the honor. The nomination must also include a proposal by the candidate describing the plan of the work that the prize money will help support. The deadline for nominations to be received is 30 June 2004.

Information:

Manuel Velasco-Suárez Award Committee
Pan American Health and Education Foundation
525 Twenty-third Street, N.W.
Washington, D.C. 20037, United States of America
Telephone: 202-974-3416
Fax: 202-974-3636
E-mail: foundation@paho.org
Internet: <http://www.paho.org/English/PAHEF/velasco.htm>