

PET de [11C] flumazenil para el diagnóstico de la demencia vascular

J. Masdeu

Departamento de Neurología. Clínica Universidad de Navarra

FUNDAMENTOS DEL PROYECTO

¿Existe la demencia vascular? ¿Se puede diagnosticar «*in vivo*», distinguiéndola de la EA?

La demencia vascular, considerada en el pasado reciente como la segunda causa de demencia, está siendo ahora sometida a un escrutinio esclarecedor. Por un lado, están las patologías de vaso pequeño que se acompañan de demencia, como el CADASIL, pero hay una tendencia a considerar que la demencia vascular y la EA son procesos convergentes y de hecho, a menudo coexisten en el mismo paciente. En algunas series neuropatológicas no se han encontrado casos de demencia vascular, sólo demencias neurodegenerativas. Este tipo de estudios está a menudo sesgado por la muestra de origen. En otras series neuropatológicas, lesiones vasculares son el único factor que explica la presencia de demencia en pacientes que no han tenido infartos clínicamente obvios. Además, en pacientes con demencia mixta, el papel del componente vascular sobre el cuadro clínico es neto y diferente del de las lesiones características de la EA.

El diagnóstico preciso en el paciente individual es fundamental para ensayos clínicos. Por ejemplo, en un estudio con comprobación neuropatológica, un 12% de pacientes con demencia vascular no se diagnostican correctamente siguiendo los criterios más efectivos, los del NINDS-AIREN. Además de una clínica específica, los criterios del NINDS-AIREN requieren una prueba de neuroimagen para el diagnóstico de demencia vascular. Para ello se utiliza la RM cerebral. Entre muchos clínicos existe la impresión de que la RM cerebral detecta todos los infartos. Esto es erróneo. Incluso en imágenes en T2, que incluyen la secuencia FLAIR, infartos de sustancia gris pueden pasar desapercibidos. Esto es así cuando la hipoxia ha destruido las neuronas en una zona del cerebro, pero no ha sido lo suficientemente in-

tensa para destruir el entramado astrocítico y vascular, de modo que no hay una lesión cavitaria (los llamados «infartos parciales»). Por eso es importante explorar técnicas de neuroimagen capaces de detectar daño neuronal, incluso cuando el entramado astrocítico esté conservado.

El [11C] flumazenil es un radiofármaco que se utiliza con PET y cuya diana son receptores neuronales GABA A. Por eso se ha utilizado para visualizar pérdida neuronal en isquemia cerebral parcial tanto en animales experimentales como en humanos. Recientemente un estudio de 6 pacientes con leucoariosis y demencia ha mostrado una alteración cortical extensa en la captación de flumazenil. Este estudio preliminar de flumazenil PET en demencia vascular justifica un estudio más extenso para aclarar si este marcador puede ser en efecto útil para diferenciar la enfermedad de Alzheimer de la demencia vascular. Dos estudios de la PET de flumazenil en EA han mostrado que pacientes con EA temprana tienen estudios normales. No se ha comparado en el mismo estudio el comportamiento con PET de flumazenil de la enfermedad de Alzheimer y de la demencia vascular.

Con el diseño de nuestro estudio evitamos el problema de un diagnóstico *a priori* de demencia vascular porque todos los pacientes vasculares tienen lesiones similares de la sustancia blanca y la variable crítica es la presencia o ausencia de demencia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos de estudio

Se trata de un estudio transversal de los siguientes pacientes y controles:

Tipo de sujeto de estudio	N	Edad Años \pm SD	Sexo % de mujeres
Control	9	79 \pm 3,6	44,4%
Enfermedad de Alzheimer	8	77 \pm 5,4	50%
Vascular sin demencia	10	79 \pm 4,6	50%
Vascular con demencia	10	79 \pm 5,1	50%

Los pacientes con enfermedad vascular cerebral evidenciada en RM cerebral tenían una puntuación de 3 en la escala de Fazekas para lesiones periventriculares y de sustancia blanca profunda. Los que tenían demencia cumplían criterios NINDS-AIREN para demencia vascular probable.

Además de registrar edad, sexo, origen étnico, años de escolarización y profesión de cada uno de los participantes, se recogió la historia clínica completa de cada uno de ellos, se llevó a cabo una exploración neurológica y se aplicó una batería neuropsicológica completa, incluyendo dominios cognitivos y no cognitivos.

Estudios de PET

Detalles de los métodos utilizados para la obtención y análisis de los estudios de 18F fluorodeoxiglucosa y 11C flumazenil se encuentran en la memoria científica del estudio.

RESULTADOS

- La demencia con enfermedad de Alzheimer se acompañó del patrón característico de disminución de metabolismo en corteza de asociación parieto-temporal y región del precúneo.
- La demencia vascular se acompañó de un patrón de metabolismo netamente distinto de la demencia vascular, similar, pero más acentuado, al grupo de pacientes vasculares sin demencia.
- La demencia con enfermedad de Alzheimer mostró una actividad de receptores GABA A similar a los controles sanos.
- La demencia vascular mostró una disminución regional de receptores GABA A similar al grupo de pacientes vasculares sin demencia. Aunque la inspección visual de las imágenes sugirió mayor afectación en los pacientes con demencia, la comparación con el modelo genera lineal no mostró diferencias regionales significativas.
- Los dos estudios de PET de metabolismo y flumazenil sugieren que la demencia en pacientes con lesiones microvasculares subcorticales no está causada por patología de tipo Alzheimer, sino por la misma enfermedad vascular. Estas pruebas PET se pueden usar para distinguir ambas entidades.

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos de metabolismo cerebral con PET de FDG son típicos en cuanto a los pacientes con la enfermedad de Alzheimer, lo que prueba la fiabilidad de nuestro método y lo adecuado de nuestro tamaño de muestra. Tiene un gran interés que estos hallazgos muestran una diferencia muy neta entre los pacientes con la enfermedad de Alzheimer y los pacientes con alteración vascular. De hecho, el patrón de FDG de los pacientes vasculares con demencia se aproxima mucho más al de los pacientes vasculares sin demencia que a los pacientes con enfermedad de Alzheimer, lo que sugiere que la entidad de demencia vascular es una entidad válida y causada por lesión vascular y no simplemente la coincidencia de enfermedad vascular y patología de Alzheimer en personas mayores que están predispuestas a ambas enfermedades.

Los hallazgos del estudio de flumazenil en pacientes con EA, o mejor dicho, la carencia de ninguna diferencia entre este grupo y los controles sanos, confirma algunos estudios previos con PET de flumazenil, así como estudios llevados a cabo con SPECT de iomazenil. Probablemente indican que los receptores GABA A no están alterados en fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer, bien porque los grupos celulares que presentan estos receptores están conservados, bien porque existe un aumento de expresión de receptores GABA en otras neuronas. No hay estudios similares en la enfermedad de Alzheimer avanzada. Es interesante que los pacientes con la enfermedad de Alzheimer no tienen una incidencia aumentada de crisis epilépticas en estadios iniciales de la enfermedad pero sí cuando la enfermedad está avanzada.

Como en el caso de los estudios de FDG, fue notable la similitud entre los dos grupos de pacientes vasculares en cuanto a los hallazgos en PET de flumazenil, hasta tal punto de que, aunque la inspección de los contrastes con controles normales parecen sugerir una mayor alteración en los que sufrían demencia, esta diferencia no se pudo confirmar cuando se llevó a cabo un contraste entre las dos muestras. En ambos casos había una diferencia con los controles normales, diferencia que no existía entre los controles normales y los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. También con este trazador, el patrón de los pacientes vasculares sugiere que la demencia no está causada por una enfermedad de Alzheimer añadida a la patología vascular, sino por la propia patología vascular, más acentuada en los pacientes con demencia que en los que presentaban enfermedad vascular sin demencia.

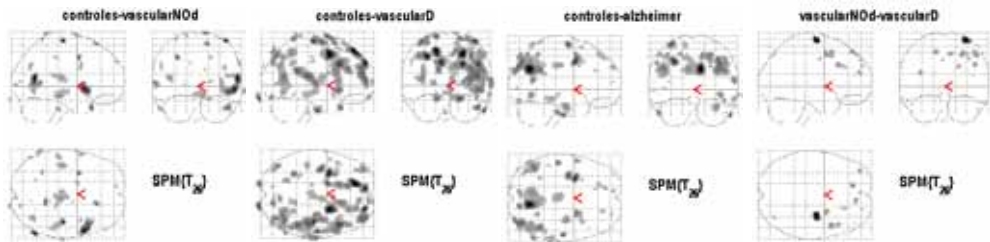


Figura 1. Las áreas oscuras corresponden a regiones donde el metabolismo está disminuido de forma significativa ($p < 0,005$) en cada grupo de pacientes comparados con controles sanos, y, a la derecha, entre los pacientes vasculares con demencia y los que no tienen demencia.

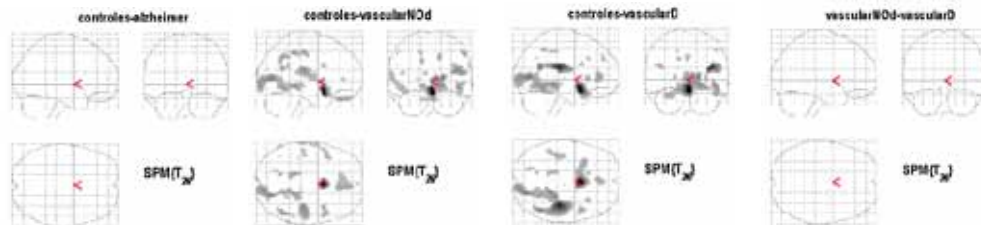


Figura 2. Las áreas oscuras corresponden a regiones donde la captación de flumazenil y, por lo tanto, la densidad de receptores GABA A está disminuida de forma significativa ($p < 0,005$) en cada grupo de pacientes comparados con controles sanos y, a la derecha, entre los pacientes vasculares con demencia y los que no tienen demencia.

Valoración de las alteraciones genéticas de p53, p14 y MSI, y de los niveles de Topoisomerasa I, Topors y Carboxilesterasa CES2 como factores predictivos de respuesta tumoral al tratamiento con Irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal avanzado

R. Vera

Servicio de Oncología. Hospital de Navarra. Pamplona.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal constituye una de las neoplasias más frecuentes en nuestra comunidad, siendo el tercer tipo de tumor más diagnosticado entre los hombres y el segundo entre las mujeres. La aparición tardía de síntomas puede implicar que los tumores son diagnosticados en muchas ocasiones en estadios avanzados de mayor agresividad tumoral, lo que hace muy necesario el estudio de factores moleculares implicados en la respuesta al tratamiento con CPT-11. El irinotecán (CPT-11) es el fármaco de elección en 1ª o 2ª línea en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y este fármaco se metaboliza a SN-38 de acción antineoplásica. En el presente proyecto se ha planteado el análisis de alteraciones genéticas (mutaciones de los exones 5 a 9 del gen p53), alteraciones epigenéticas (genes p16, hMLH1, p14, IGSF4, topoisomerasa, topors, y CES-2), la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI), niveles de expresión mediante PCR cuantitativa (genes Topors, Topoisomerasa y CES-2), y el análisis del patrón de expresión de proteínas (Ki-67, p53, hMLH1, hMSH2 y hMSH6) mediante inmunohistoquímica, en relación a la progresión tumoral y la respuesta al tratamiento.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han incluido 44 pacientes con cáncer colorrectal diagnosticados e intervenidos en el Hospital de Nava-

rra, que dieron su consentimiento para ser incluidos en estudios de investigación. Se ha realizado el estudio de las mutaciones del gen supresor p53 mediante PCR-SSCP. La MSI se analiza mediante secuenciación con electroforesis capilar mediante secuenciación de cinco marcadores mononucleotídicos (*BAT-25*, *BAT-26*, *NR-21*, *NR-24*, *MONO-27*) en mucosa normal y tumor. La hipermetilación de promotores de genes *p16*, *hMLH1*, *p14*, *IGSF4*, *Topoisomerasa*, *Topors*, y *CES-2* se ha analizado mediante MS-PCR (*Methylation-specific PCR*), mientras que la expresión de proteínas *p53*, *ki-67*, *hMLH1*, *hMSH2* y *hMSH6* se realiza mediante IHQ y de transcritos de *Topol*, *Topors* y *CES-2* se realiza mediante PCR cuantitativa. Las comparaciones en la distribución de variables se realizó por el test χ^2 y las diferencias en las variables clínicas (período libre de enfermedad y de progresión, supervivencia) se realiza mediante las pruebas de Kaplan-Meier (log-rank test) (SPSS), mediante análisis univariante ($P < 0,05$).

RESULTADOS

La mayor parte de casos (63,6%) pertenecen al estadio IV y un 20,9% de los casos presenta MSI-H. El análisis molecular de la MSI tiene mayor sensibilidad de detección que la IHQ de proteínas de reparación.

Tabla 1. Porcentajes de metilación de los marcadores analizados.

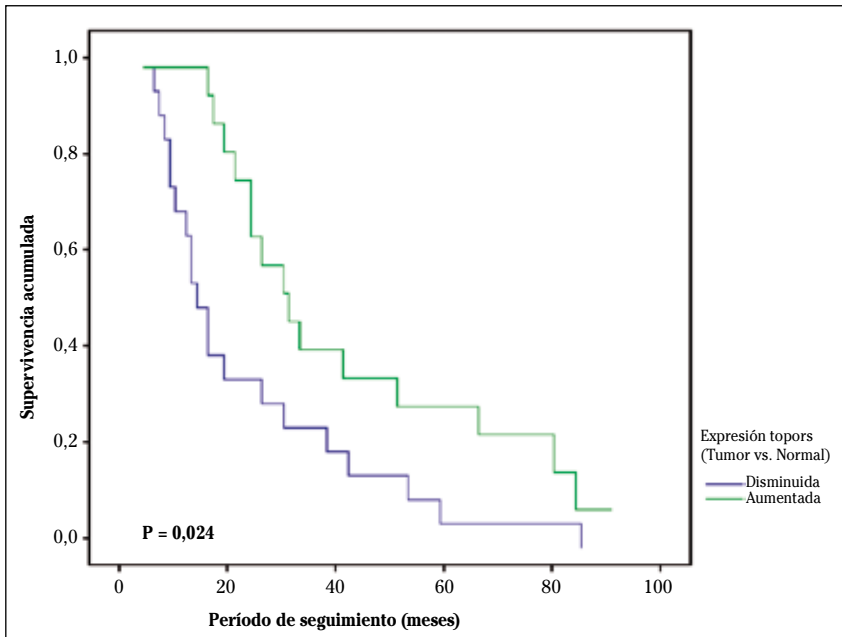
	Topoisomerasa	Topors	CES-2	hMLH1	P14	P16
Metilado	26 (59,1%)	22 (50%)	0	12 (27,3%)	10 (22,7%)	8 (18,2%)
No metilado	16 (36,4%)	21 (47,7%)	43 (97,7%)	29 (65,9%)	33 (75%)	35 (79,5%)
No valorable	2 (4,6%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)	3 (6,8%)	1 (2,3%)	1 (2,3%)

Tabla 2. Niveles de transcritos Topors, TopoI y CES-2 obtenidos mediante PCR cuantitativa.

GEN	Cuantificación absoluta		Cuantificación relativa ($2^{-\Delta\Delta C_t}$)	
	Tejido normal	Tejido tumoral	Niveles tumor vs. Normal	n (%)
TOPORS	4,78 (-,55; 8,48)	4,39 (1,02-9,77)	Aumento	43,9%
			Disminución	56,1%
TOPOI	2,88 (-6,5)	2,07 (-2,7)	Aumento	60%
			Disminución	40%
CES-2	2,03 (-3,01; 11,71)	4,92 (0,34; 10,73)	Aumento	81,2%
			Disminución	18,8%

Desde el punto de vista clínico es reseñable que los pacientes con metilación de la enzima *Topoisomerasa*, implicada en el metabolismo del CPT-11, tienen períodos más prolongados de supervivencia libre de progresión.

Por otro lado, los pacientes que presentan un nivel menor de expresión de la proteína *Topors* en tumor frente a tejido normal presentan porcentajes de supervivencia mayores que los tumores con niveles aumentados.



CONCLUSIONES

1. La MSI se relaciona con un aumento de supervivencia en pacientes con CCR estadio IV tratados con CPT-11 con intención adyuvante.
2. Los pacientes con metilación de la enzima topoisomerasa, implicada en el metabolismo del CPT-11, se asocia con un beneficio en la supervivencia libre de progresión.
3. Los pacientes que presentan un nivel menor de expresión de la proteína Topors en tumor con respecto a tejido normal presentan porcentajes de supervivencia mayores que los tumores con niveles superiores.

4. La hipermetilación del gen *hMLH1* se asocia con la MSI, con la pérdida de expresión de la proteína y con determinadas características anatomopatológicas.
5. La hipermetilación del gen *Topors* se asocia con la pérdida de expresión del transcrito correspondiente.
6. El silenciamiento de expresión del transcrito CES-2 no se debe a la hipermetilación del promotor del gen.
7. La hipermetilación de promotores de los genes *hMLH1*, *p14* y *p1* están asociadas entre sí, lo que contribuye a la idea del fenotipo metilador en cáncer colorrectal.

Exploración del hábito tabáquico en enfermeras: su consumo, sus motivos para fumar y elementos que les ayudarían a dejar de fumar

N. Canga, A. Mujika, A. Canga, C. García Vivar, O. López de Dicastillo

Departamento de Enfermería Comunitaria y Materno-infantil. Universidad de Navarra

FUNDAMENTO

El tabaquismo constituye un problema de nivel nacional. En los últimos años, se ha observado una tendencia a la baja en el número de hombres fumadores mientras que la prevalencia entre las mujeres ha ido incrementando alcanzando ya uno de los porcentajes más elevados en Europa. Sin embargo, esta alta prevalencia no sólo se observa en la población general, sino que incluso entre los profesionales de la salud y más concretamente en enfermeros presenta cifras elevadas con las implicaciones que esto podría tener en cuanto a su ejercicio profesional. Por tanto, es vital estudiar este fenómeno en las enfermeras, población que reúne ambas características de interés ya que son mujeres y profesionales de la enfermería. Este estudio tenía por objeto contribuir al entendimiento de por qué tantas enfermeras fuman. Para ello investigó los motivos por los que fumaban las enfermeras, sus creencias acerca de la relación entre el tabaquismo y la enfermería así como los factores que ellas creían les ayudarían a dejar de fumar.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio tuvo lugar en la Clínica Universidad de Navarra (CUN). Los sujetos del estudio fueron las enfermeras que trabajaban en dicho centro. El estudio, siguiendo el marco para intervenciones complejas propuesto por el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido, contó con dos estadios. El primero, fase preclínica o teórica, consistió en una revisión de la literatura entorno al tabaquismo en mujeres y profesionales de la salud. Este estadio fue seguido por el estadio dos, exploración en profundidad, donde se investigaron en profundidad algunos aspectos identificados en la literatura además de otros como sus motivos para fumar, factores que reforzaban su hábito o que creían les ayudaría a dejar de fumar. Para ello se adoptó una metodología combinada integradora exploratoria con una aproximación multi-método. La metodología empleada combinaba una primera fase cuantitativa que comprendía un cuestionario de screening y un cuestionario principal con una segunda fase cualitativa a través de entrevistas individuales.

RESULTADOS

La prevalencia de tabaquismo en la muestra fue del 19%. Se identificaron diferencias en las características de las enfermeras según su estatus de fumador, siendo habitualmente las enfermeras fumadoras más jóvenes, más proclives a tener un contrato temporal y a tener menos hijos. Entre sus principales motivos

para fumar figuraban los procesos sensoriales y asociativos, el entorno y la adicción. Según los datos obtenidos en los cuestionarios, las enfermeras no creían que la profesión contribuyera a su tabaquismo, tampoco asociaban el tabaquismo con la amistad o la confianza. La mayoría tenían compañeras de trabajo que fumaban. Según los datos obtenidos a través de las entrevistas los factores con que las enfermeras asociaban el fumar eran principalmente la rutina y la socialización. En algunos casos siempre fumaban antes y después de salir del turno y durante los turnos de noche habitualmente se incrementaba el consumo. Las situaciones estresantes que vivían en su trabajo podían incitarles a fumar, pero habitualmente después de pasado un tiempo. El tabaco también les ofrecía un tiempo para estar solas y desconectar, o en ocasiones compañía cuando no sabían qué hacer. El efecto que destacaban del tabaco era el efecto relajante que tenía en ellas, efecto asociado frecuentemente a tomarse un descanso. En algunas enfermeras también producía un efecto psicológico adicional en cuanto a que les hacía sentirse culpables. Los efectos físicos fueron descritos como negativos. Las enfermeras atribuían la alta prevalencia de fumadores en la profesión al estrés, estrés que se debía a factores como la turnicidad y la carga emocional que suponía cuidar de pacientes pero no tanto a situaciones concretas que podían ser estresantes. Tenían una percepción negativa sobre el tabaquismo en su profesión. Algunas creían que el fumar no les suponía ningún problema a las enfermeras fumadoras porque discernían entre sus vida profesional y laboral. Otras creían que el tabaquismo iba en contra de la profesión. Entre los factores que identificaron para ayudarles a dejar de fumar destacaban la fuerza de voluntad y la motivación así como estrategias para manejar el estrés.

DISCUSIÓN

Las circunstancias en que fumaban las enfermeras eran similares a la población general. Según ellas la alta prevalencia observada en el colectivo se debía al estrés, hecho que no se constató en los factores que ellas identificaron como asociados a situaciones en las que fumaban. En general había consenso en que el tabaquismo tenía un impacto negativo en la profesión. El modo en que las enfermeras fumadoras manejaban esta situación difería según fumadoras y ex-fumadoras. En el contexto de los resultados obtenidos una aproximación educativa para la cesación sería de dudosa efectividad en este colectivo. No así la disonancia que experimentaban las enfermeras fumadoras y que debería ser pieza clave en futuros estudios dirigidos a ayudar a estos profesionales.

