

Dopamina y el coste del envejecimiento

Shohamy D, Wimmer GE.

Dopamine and the cost of aging.

Nat Neurosci. 2013 May;16(5):519-21. doi: 10.1038/nn.3385.

PubMed PMID: 23619753.

Department of Psychology, Columbia University, New York, New York, USA.

Desde hace mucho tiempo se conoce la importancia de la dopamina en la conducta motivada y, en los últimos años, se ha producido un avance notable en la comprensión de como sucede esto: al parecer, las neuronas dopaminérgicas le permiten al cerebro aprender, sobre la base de los resultados, a tomar la mejor decisión. Este sistema adaptativo nos ayuda a mejorar nuestras decisiones sobre la base de la experiencia. Sin embargo, estas mismas neuronas dopaminérgicas mueren paulatinamente como parte del normal proceso de envejecimiento. Esto quiere decir que, ¿nuestra capacidad para aprender de experiencias previas empeora a medida que envejecemos? Y si es así, ¿podrían los fármacos dopaminérgicos mitigar los problemas cognitivos que a menudo acompañan a la vejez?

Hasta ahora, los estudios de envejecimiento en seres humanos han medido el comportamiento de la decisión y, en algunos casos, la actividad cerebral relacionada con la decisión. Pero son raros los estudios que manipulen directamente los niveles de dopamina en voluntarios sanos de más edad; Sin esta manipulación directa de la dopamina en humanos, cualquier vínculo entre toma de decisiones, envejecimiento y función dopaminérgica sigue siendo especulativa. En un estudio realizado por Chowdhury y cols.¹, se manipularon directamente los niveles de dopamina en las personas sanas mayores, proporcionando nueva e importante información acerca de

como la dopamina afecta al aprendizaje y la toma de decisiones del cerebro que envejece.

Chowdhury y cols.¹ investigaron la relación entre el cerebro y el comportamiento mediante la combinación de manipulación farmacológica, imágenes por resonancia magnética funcional (RMf) y con tensores de difusión (DTI), tareas de aprendizaje por refuerzo y, modelos computacionales de comportamiento. Dicha combinación reveló que el aumento de los niveles de dopamina en el cerebro de los participantes sanos de más edad aumentó la velocidad con la que aprenden los resultados gratificantes y cambió la actividad en el cuerpo estriado, una región del cerebro que apoya el aprendizaje de las recompensas.

En este ensayo clínico, adultos mayores participaron en un test de aprendizaje, mientras eran sometidos a una resonancia magnética. Para cada una de los cientos de opciones, los participantes veían dos figuras en una pantalla de ordenador y tenían que elegir una de ellas. Si elegían la opción más favorable, a menudo eran recompensados con 20 peniques. Pero los investigadores lo hicieron más complicado de lo que pudiera parecer a primera vista: las posibilidades de ganar un premio por cada opción fueron cambiando a lo largo de la prueba. Esto creó una asociación ruidosa entre cualquier opción de

elección y la recompensa. Por lo tanto, los participantes estaban obligados a actualizar constantemente sus decisiones sobre la base de los resultados. El aprendizaje adaptativo en este tipo de tareas de recompensa exige una representación mental de las posibilidades de ganar o perder para una próxima elección (recompensa esperada) y depende de la actualización de las opciones sobre la base de los resultados de recompensa a una velocidad determinada (velocidad de aprendizaje).

La pregunta clave del estudio fue si los adultos mayores muestran una respuesta característica en el cuerpo estriado similar a la de los adultos jóvenes durante el aprendizaje y, si no es así, si esta señal puede ser mejorada mediante tratamiento con un fármaco dopaminérgico. Con ese objetivo los participantes fueron sometidos a un juego de aprendizaje en dos fases: una, primera, con placebo y una, segunda, recibiendo L-DOPA, un medicamento dopaminérgico comúnmente usado para tratar la enfermedad de Parkinson.

El tratamiento con dopamina permitió un aprendizaje más rápido y dio lugar a cambios en el cerebro en respuesta a la retroalimentación por recompensa; los autores encontraron que aumentando la dopamina se mejora la representación de la recompensa esperada en el cuerpo estriado ventral de participantes mayores

A continuación, Chowdhury y cols.¹ razonaron que la fuerza de la conexión entre las neuronas dopaminérgicas del cerebro medio y el cuerpo estriado podría estar relacionada con la activación estriatal por recompensa. Mediante imágenes de RM con DTI encontraron que la fuerza de conectividad entre cerebro medio y cuerpo estriado está efectivamente correlacionada con la activación estriatal en respuesta a la recompensa esperada.

Una importante dirección en futuros estudios será entender cómo influye la dopamina en el aprendizaje durante toda la vida, incluso en los adultos más jóvenes. Varios estudios de RMf han comparado directamente el aprendizaje y la toma de decisiones durante toda la vida. A pesar de que el envejecimiento conlleva una reducción de la dopamina en el cuerpo estriado, la respuesta de recompensa por

retroalimentación en el cuerpo estriado de adultos jóvenes y mayores es similar. Durante la expectativa de recompensa, los estudios reportan resultados desiguales, mostrando respuestas similares en edad a simples señales en la predicción de recompensa y respuestas deficientes en los adultos mayores en algunas de las tareas más exigentes.

Aunque Chowdhury y cols.¹ se centraron exclusivamente en la recompensa esperada y la recompensa por retroalimentación a nivel del cuerpo estriado, en los resultados obtenidos también pueden haber contribuido los cambios inducidos por el fármaco en otras áreas del cerebro, tales como, corteza prefrontal ventromedial (CPFVM) e hipocampo.

La dopamina pueda servir para diferentes tipos de aprendizaje en el hipocampo y el cuerpo estriado. Aunque Chowdhury y cols.¹ reportaron que la L-DOPA aumenta la velocidad de aprendizaje, es importante señalar que en el aprendizaje de las recompensas, lo más rápido no es siempre lo mejor. Un aprendizaje más lento es mejor en algunos entornos y también puede conducir a una menor volatilidad en la toma de decisiones. Un objetivo fundamental para futuros trabajos es determinar cómo los efectos de la dopamina en el hipocampo y CPFVM interactúan con los efectos en el cuerpo estriado, de cómo estas diferentes funciones se relacionan entre sí y orientan el comportamiento.

Chowdhury y cols.¹ emplearon un experimento de aprendizaje basado en recompensa que es simple y bien estudiado; en un futuro, los estudios deberán abordar más de cerca el tipo de decisiones que se esperan en la vida cotidiana, como decisiones sobre recompensas inmediatas versus tardías

Es importante tener en cuenta que hubo mucha variabilidad interindividual en el presente estudio: algunas personas se beneficiaron del tratamiento dopaminérgico, mientras que otras no lo hicieron. Esto puede estar relacionado, en parte, al hecho de que los beneficios en este tipo de tareas son, a menudo, medidas ruidosas. Los estudios en el futuro deben determinar la estabilidad de estas diferencias individuales y explorar con qué amplitud afectan al comportamiento.

En conclusión, los resultados presentados por Chowdhury y cols.¹ proporcionan un importante vínculo entre dopamina, actividad cerebral y comportamiento. Uno de los aspectos más llamativos de este estudio es el uso de diferentes herramientas para hacer frente a una única pregunta importante. Además, esto permite importantes conexiones a realizar entre nuestra comprensión de la función dopaminérgica en adultos más jóvenes y disfunción dopaminérgica en la enfermedad de Parkinson. A partir de

aquí, la investigación futura puede mejorar nuestra comprensión de la dopamina en el envejecimiento y la enfermedad, quizás incluso averiguar si debemos estar en tratamiento de reemplazo con dopamina a medida que envejecemos.

¹ Chowdhury R, Guitart-Masip M, Lambert C, Dayan P, Huys Q, Düzel E, Dolan RJ. Dopamine restores reward prediction errors in old age. *Nat Neurosci.* 2013 May;16(5):648-53.

El papel de la observación clínica en el carcinoma de próstata localizado

Wilt T.J, Brawer M.K, Jones K.M. et al.

Radical Prostatectomy versus Observation for Localized Prostate Cancer
N Engl J Med 2012; 367: 203-213

El tratamiento del cáncer de próstata en estadios iniciales es controvertido. Los estudios previos a la generalización del diagnóstico precoz del carcinoma prostático con el análisis de antígeno prostático específico (PSA) mostraban resultados contradictorios sobre la mayor eficacia de un manejo conservador frente a cirugía o radioterapia local. En la era PSA se realizó un estudio observacional que mostraba buena supervivencia a 10 años con manejo conservador. A pesar de esto, debido a la falta de evidencia científica los especialistas suelen optar por un manejo agresivo en este tipo de tumores.

El objetivo de este estudio, conocido con el acrónimo PIVOT, era comparar el uso de la prostatectomía radical con la observación clínica en hombres diagnosticados de cáncer de próstata localizado. Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en el que se incluyeron 731 pacientes reclutados de 44 Hospitales de Veteranos y 8 Institutos Nacionales del Cáncer estadounidenses desde 1994 hasta 2002 y se realizó seguimiento hasta enero de 2010. Los criterios de inclusión consistían en pacientes varones menores de 75 años, con cáncer histológicamente confirmado T1-T2NxM0 hace menos de 12 meses, cifras de PSA <50ng/ml, gammagrafía ósea negativa

para metástasis, sin contraindicación para cirugía prostática y esperanza de vida mayor de 10 años.

A pesar de que el tamaño muestral calculado se estableció en 2000 pacientes, por dificultades en el reclutamiento sólo se consiguieron incluir 731 pacientes en el estudio, manteniéndose según los autores una potencia estadística del 91% para demostrar una reducción de la mortalidad de un 25%. Se realizó una aleatorización estratificada por centro de procedencia asignando a los pacientes en dos grupos: prostatectomía radical u observación clínica. Las características basales de los dos grupos del estudio fueron homogéneas, siendo la media de edad 67 años y la mediana del valor de PSA 7,8 ng/dl. Aproximadamente la mitad de los pacientes tenían un estadio T1c (detectado únicamente por PSA, no palpable).

13.022 pacientes fueron evaluados para entrar en el estudio, pero únicamente 5.023 cumplían los criterios de inclusión y 731 aceptaron participar. 364 se asignaron al grupo de prostatectomía radical operándose sólo 281. Por otra parte, 367 se asignaron al grupo de observación, de los cuales 75 tuvieron que someterse a tratamiento de

Tabla 1: Análisis por subgrupos de la mortalidad por cualquier causa entre el grupo de pacientes sometidos a prostatectomía radical y a observación clínica en el estudio PIVOT, adaptada de Wilt et al, 2012.

Subgrupo	Observación Clínica	Prostatectomía Radical	Hazard Ratio (95% IC)
	Nº de eventos/Nº total		
Total	183/367	171/364	0.88 (0.71-1.08)
PSA			
≤ 10	101/241	110/238	1.03 (0.79-1.35)
> 10	77/125	61/126	0.67 (0.48-0.94)*
Riesgo Tumoral			
Bajo	59/148	62/148	1.15 (0.80-1.66)
Intermedio	70/120	59/129	0.69 (0.49-0.98)*
Alto	49/80	42/77	0.74 (0.49-1.13)

* Estadísticamente significativo

El estudio decidió utilizar como variable principal la mortalidad por cualquier causa debido al sesgo de sobrediagnóstico y sobretratamiento que existe en la actualidad en relación al cáncer de próstata con el aumento de los métodos de cribaje y diagnóstico y a las limitaciones del uso de la mortalidad asociada a cáncer de próstata como variable ya planteadas en otros trabajos previos, incluso con el uso de comités independientes y estandarizados. A pesar de ello se analizó como variable secundaria la mortalidad asociada al cáncer de próstata o a su tratamiento, obteniéndose resultados similares a los de mortalidad global o por cualquier causa.

Se analizaron además como variables secundarias la aparición de metástasis óseas y morbilidad perioperatoria. En el grupo de prostatectomizados aparecieron metástasis óseas en 17 pacientes (4.7%) mientras que en el grupo sometido a observación en 39 (10.6%) con hazard ratio de 0.40 (0.22-0.70; p<0.001), siendo este resultado estadísticamente

significativo. Se produjeron mínimos cambios en la incidencia acumulativa tras 8 años de seguimiento.

Durante los primeros 30 días tras la cirugía ocurrieron complicaciones perioperatorias en el 21.4% de los prostatectomizados siendo la más prevalente la infección de la herida quirúrgica. A los dos años, se observa una mayor notificación por los pacientes de incontinencia urinaria siendo el riesgo atribuible de 11 casos de incontinencia urinaria por cada 100 pacientes prostatectomizados. El NNH (número de pacientes operados para que aparezca un caso de incontinencia urinaria) sería de 10. Apareció además mayor frecuencia de disfunción eréctil en los pacientes asignados al grupo de prostatectomía, siendo el riesgo atribuible de 37 casos de disfunción eréctil por cada 100 pacientes prostatectomizados. El NNH (número de pacientes operados para que aparezca un caso de disfunción eréctil) sería 3. (Tabla 2).

Tabla 2: Análisis de aparición de incontinencia urinaria y disfunción eréctil, adaptada de Wilt et al, 2012.

Disfunción	Observación Clínica	Prostatectomía Radical	Valor de p
Nº de eventos/Nº total (%)			
Incontinencia urinaria	18/284 (6.3)	49/287 (17.1)	<0,001
Disfunción eréctil	124/281 (44.1)	231/285 (81.1)	<0,001

El estudio concluye que no hay diferencias en mortalidad entre prostatectomía u observación en pacientes que cumplan los criterios de inclusión, por lo que en éstos no estaría indicado realizar la prostatectomía radical debido a la agresividad de esta operación y a la alta frecuencia de efectos adversos. Se debería tener en cuenta que menos de un 10% de los pacientes eran menores de 60 años, debido a su poca representación se debe prestar especial precaución en este colectivo a la hora de tomar decisiones clínicas en base a este ensayo.

Consideramos relevante que pacientes con tumores no palpables detectados mediante PSA constituyeran más de la mitad de la muestra y que las conclusiones de los

subgrupos orienten hacia beneficios de la observación más marcados en pacientes con cifras bajas de PSA y riesgo bajo. Estos datos plantean la hipótesis de disminución de la mortalidad en estos subgrupos con el manejo conservador, que debe ser analizada en ensayos clínicos futuros.

En cambio, en pacientes con PSA>10 parece estar más indicada la realización de prostatectomía según el análisis de subgrupos, pero de nuevo serían necesarios estudios adicionales para poder confirmar esta hipótesis.

Alberto SAN FRANCISCO RAMOS
Marta VIÑARÁS MOLINERO

Terapia Hormonal Sustitutiva para mujeres recientemente postmenopáusicas

Schierbeck L, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial' *BMJ* 2012; 345:e6409

Tradicionalmente, la terapia hormonal sustitutiva (THS) para mujeres postmenopáusicas ha sido considerada beneficiosa por reducir el riesgo cardiovascular, la osteoporosis y el cáncer de colon. Estos beneficios excedían los efectos negativos tales como incremento del cáncer de mama y enfermedad tromboembólica. Esta información procedía de estudios observacionales. Sin embargo, en 2002 los primeros resultados del ensayo aleatorizado WHI (Women's Health Initiative) no mostraron beneficios cardiovasculares con la THS. A raíz de estos resultados confusos se ha creado una hipótesis sobre la importancia del período transcurrido desde el inicio de los síntomas postmenopáusicos y la administración de la THS, ya que algunos meta-análisis que han analizado los resultados por subgrupos de edad han encontrado reducción del riesgo cardiovascular en las mujeres más jóvenes.

Éste es un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo es investigar el efecto cardiovascular a largo plazo de la introducción de la THS en mujeres recientemente postmenopáusicas. Se trata de un diseño prospectivo, aleatorizado, abierto con enmascaramiento en la evaluación de las variables. Los datos sobre los participantes e intervención con la THS son extraídos de otro estudio, The Danish Osteoporosis Prevention Study, iniciado en 1990 para evaluar el efecto de la THS en la prevención primaria de las fracturas osteoporóticas. Se incluyó un número total de 1006 mujeres para el análisis de los datos. En el ensayo participaron mujeres blancas entre los 45 y 58 años con historia de sangrado menstrual entre 3 y 24 meses previos al inicio del estudio o con síntomas menopáusicos en combinación con niveles hormonales de FSH más de 2 desviaciones estándar sobre el valor de premenopausia y mujeres histerectomizadas comprendidas entre los 45 y 52 años

que muestren un incremento de los niveles de FSH. Los dos grupos fueron similares en características: 504 mujeres en el grupo control y 502 en el grupo de tratamiento. La media de edad en el primero fue de 50 años mientras que en el segundo de 49.5. El tiempo medio transcurrido desde la menopausia para ambos grupos fue de 7 meses. Los factores de riesgo cardiovascular son similares, así como el porcentaje de mujeres con deficiencia de vitamina D.

Las mujeres no histerectomizadas en el grupo de tratamiento recibieron 2 mg de 17-β-estradiol sintético durante 12 días, 2 mg de 17-β-estradiol junto con 1 mg de acetato de noretisterona durante 10 días y 1 mg de 17-β-estradiol durante 6 días (Trisekvens; Novo Nordisk, Dinamarca). En mujeres histerectomizadas, el tratamiento de primera línea fue 2 mg de 17-β-estradiol al día (Estrofem; Novo Nordisk, Dinamarca). La duración estimada del estudio se había fijado en 20 años. Sin embargo, la aparición de información en otros estudios acerca de la seguridad del tratamiento hormonal sustitutivo llevó a interrumpir 10 años antes de lo previsto, el 1 de Agosto de 2002, momento que toman los investigadores para iniciar los primeros análisis estadísticos de los resultados. El período de seguimiento se alargó 5.7 años con un total de 15.8 años, finalizando el 16 de junio del 2008.

La variable principal es compuesta y se basa en la incidencia de algunos de los siguientes eventos: muerte, admisión hospi-

talitaria por infarto de miocardio o fallo cardíaco, siendo significativamente menor en el grupo tratado, dándose 53 casos en el grupo control y 33 en el tratado, con un riesgo relativo de 0.61 (0.39-0.94, p=0.02) (Tabla 1). Esto implica una reducción relativa en el riesgo instantáneo del 39%, y una reducción del riesgo absoluto del 4%. El NNT (número de pacientes que necesitamos tratar para evitar un evento) sería de 25; es decir, por cada 25 mujeres tratadas con la THS evitamos que una tenga un episodio de infarto de miocardio, fallo cardíaco o muerte.

Las variables secundarias recogen cada uno de los eventos que componen la variable principal por separado y la admisión hospitalaria por ictus. Como podemos ver en la tabla 1, se obtuvo una reducción no significativa en todas las variables en el grupo en tratamiento.

Destacan como variables de seguridad incluidas en el estudio: mortalidad o diagnóstico de cáncer de mama y admisión hospitalaria por tromboembolismo pulmonar (TEP) o trombosis venosa profunda (TVP). No se obtuvo en ningún caso diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque sí una tendencia a la disminución de estos eventos en el grupo en tratamiento. Así, según este estudio no se puede afirmar que la THS sea factor de riesgo para la aparición de cáncer de mama, TEP, TVP o ictus, incluso parece tener cierta tendencia protectora frente a estos eventos.

Tabla 1: Resultado principal, resultados secundarios y resultados de seguridad de la THS en la muestra total a los 16 años de seguimiento, incluyendo 11 años de tratamiento aleatorizado.

	Control(n=504)	Tratamiento(n=502)	Hazard ratio (IC 95%)
Muerte, insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio	53 (10.5%)	33 (6.5%)	0.61 (0.39 – 0.94)*
Mortalidad por cualquier causa	40 (7.9%)	27 (5.3%)	0.66 (0.41 – 1.08)
Insuficiencia cardíaca	8	3	0.37 (0.10 - 1.41)
Infarto de miocardio	11	5	0.45 (0.16 - 1.31)
Ictus	21	19	0.89 (0.48 - 1.65)
TVP	5	4	0.80 (0.22 – 2.99)
TEP	3	1	0.33 (0.04 - 3.21)
Cáncer de mama	26	24	0.90 (0.52 – 1.57)

* Estadísticamente significativo

En los análisis por subgrupos se observó una interacción significativa entre la THS y la edad para la variable compuesta por mortalidad o cáncer de mama: las mujeres menores de 50 años en tratamiento con THS tenían un riesgo 51% menor de muerte o cáncer de mama que aquellas en el grupo control (HR=0.49, 0.28-0.87, p=0.015) mientras que para las mayores de 50 años no se veían diferencias entre ambos grupos. Sin embargo, el tiempo limitado del estudio es uno de sus puntos débiles ya que la aparición de cáncer de mama podría suceder más tardíamente y modificar los resultados del mismo. Los demás análisis por subgrupos, según edad y anterior histerectomía, no aportaron diferencias significativas en las variables que se estudiaron.

En el estudio que analizamos (realizado por la "Danish Osteoporosis Study Intervention") se concluía que la administración de la TSH en mujeres postmenopáusicas no se asociaba a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares, de incidencia de tumores o de mortalidad respecto a la población control. En cambio, el estudio tuvo que ser suspendido en 2002, después de que la "Women's Health Initiative" publicara datos opuestos

en cuanto a esta conclusión. Esto se podría deber a una serie de motivos: distintos fármacos administrados, población muestral con una media de edad de 50 años en el actual estudio y de 60 en el WHI y tiempo medio de tratamiento tras aparición de síntomas postmenopáusicos de 8.4 meses en el actual estudio y 10 años en el WHI.

No obstante, los resultados del estudio de la "Danish Osteoporosis Study Intervention" no tienen una buena validez externa, ya que por ser una muestra con mujeres sanas no podemos hacer una inferencia de los resultados a la población diana, cuyas características se asemejarían más a las de las mujeres incluidas en el estudio WHI. Serían necesarios más estudios que evaluaran la introducción de la THS en una muestra menos restrictiva de mujeres recientemente postmenopáusicas.

Denis ZAFRA TORRES
Álvaro DE LA FUENTE VISEDO
Raquel GONZÁLEZ RUBIO
Estudiantes de 6º de Medicina H.U. La Princesa
Universidad Autónoma de Madrid