

Expertos Invitados

● LINFOMAS CUTANEOS. LA CONEXION ULCERACION-SEPSIS Y OTRAS CARACTERÍSTICAS

Columnista Experto de SIIC
Dr. Sergio Gabriel Carbia



Médico de planta. Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

en colaboración con el doctor

Alberto Woscoff, Profesor titular consulto. Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Otro trabajo publicado: Carbia SG, Martín A, Charas G, Dei-Cas I, Casas G, Devés A, Woscoff A: "Nevo de Duperrat sobre un nevo spilus" *Dermatología Argentina* 8:198-200, 2002

Buenos Aires, Argentina (*especial para SIIC*)

En pacientes con úlceras cutáneas linfomatosas la sepsis es la principal causa de mortalidad, por lo que se destaca el valor del adecuado estudio bacteriológico y rápido tratamiento.

RESUMEN

Las úlceras cutáneas linfomatosas predicen mal pronóstico al ser potencial fuente de sepsis. Se estudiaron 12 pacientes con linfomas cutáneos ulcerados entre 59 pacientes con linfoma y compromiso cutáneo en piel durante 10 años. Las úlceras se caracterizaron en su mayoría por presentarse en individuos mayores a 50 años, asentar sobre tumores y ser múltiples, necróticas e infectadas. Usualmente aparecen en estadios tardíos y resultaron la principal vía de entrada para el desarrollo de sepsis, en especial a *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente. La sobrevivencia media de los pacientes fallecidos después del inicio de las úlceras fue de 6.27 meses. En otro trabajo con 62 pacientes con micosis fungoide las ulceraciones cutáneas linfomatosas mostraron una asociación fuertemente significativa para desarrollar sepsis ($p < 0.001$). Otros factores predisponentes para sepsis hallados en este grupo de pacientes fueron eritrodermia, adenopatías histológicamente infiltradas, metástasis viscerales, estadio IV y células atípicas circulantes $> 5\%$ (síndrome de Sézary; del cual se realiza una actualización del tema). Se identifica a la sepsis como la principal causa de mortalidad por lo que destacamos el valor de un adecuado estudio bacteriológico y un rápido tratamiento.

Palabras clave: linfomas cutáneos, sepsis, micosis fungoide, úlceras cutáneas.

SUMMARY

Ulcerated cutaneous lymphomas have a poor prognosis and may be the source of sepsis. We analyzed 12 patients with ulcerated cutaneous lymphomas between 59 patients with lymphomas and skin involvement during the period 1990-2000. Usually the ulcers were presented in people older than 50 years, placed on tumors and were multiple, necrotic and infected. More frequently they appeared at late stages and they were the main pathway of development of sepsis, specially by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Mean survival of deceased patients after onset of ulcers was 6.27 months. On other work we studied 62 patients with mycosis fungoides (MF) and sepsis. Cutaneous ulcers by MF were strongly associated with sepsis ($p < 0.001$). Other predisposing factors that we found in this group of patients were erythrodermia, lymph node and/or visceral involvement, stage IV and atypical circulating cells $> 5\%$ (Sézary syndrome; which an update is made). We emphasize the importance of an appropriate microbiological study and a prompt therapy

Key words: cutaneous lymphoma, sepsis, mycosis fungoides, cutaneous ulcer.

COMENTARIO

La sepsis es la principal causa de mortalidad en pacientes con linfomas cutáneos y su aparición es favorecida por diversos factores. Se estudiaron en nuestro servicio 12 pacientes con linfomas cutáneos ulcerados entre 59 pacientes con linfoma y compromiso cutáneo en piel durante un período de 10 años (1990-2000).¹ Usualmente, como ocurrió en nuestra serie, las úlceras cutáneas linfomatosas aparecen en individuos mayores de 50 años y en estadios tardíos de la enfermedad.² Sólo excepcionalmente son signo de presentación del linfoma.^{3,4} Las úlceras se caracterizaron por ser irregulares, de borde inflamatorio elevado, 3 a 5 cm de diámetro y fondo fibrino-necrótico. En ocasiones exudaron material purulento o hemorrágico. La mayoría eran múltiples, necróticas y asentaban principalmente sobre tumores y/o placas. Si bien no hubo una localización típica, la mayoría comprometía abdomen, tórax y extremidades.^{1,5} Como sabemos, el pioderma gangrenoso (PG) está asociado a trastornos mieloproliferativos (como leucemia mieloide aguda o crónica) y linfoproliferativos (como leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia de células vellosas y linfomas Hodgkin y no-Hodgkin).⁶ Recientemente se lo ha asociado a linfomas de células T (LCCT).⁷ Sin embargo las úlceras cutáneas linfomatosas pueden simular PG.^{4,8,9} Aunque infrecuentes, son úlceras que clínicamente parecen PG pero que la histopatología revela la presencia de células atípicas.^{4,8} Recientemente publicamos un caso en un varón de 47 años que debutó con múltiples ulceraciones PG-símil como signo de presentación de micosis fungoide (MF).⁴ Si bien excepcional, este caso nos alerta sobre las múltiples manifestaciones atípicas en este grupo de pacientes.

La histopatología puede ser inespecífica, como ocurrió con 2 de nuestros pacientes, debido a que la infección bacteriana produce un infiltrado inflamatorio que oculta las células linfocíticas malignas.^{1,2} Helm y colaboradores observaron esta dificultad en 8 de sus 25 pacientes estudiados.² De ahí la necesidad de realizar biopsias cutáneas repetidas del borde de la lesión y/o la realización de estudios de reordenamiento monoclonal del receptor antigénico de linfocito T (TCR).

Los estudios bacteriológicos son claves y deben correlacionarse con los hemocultivos.¹ Los principales agentes detectados en las úlceras fueron *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* aislándose los mismos gérmenes en hemocultivos (70% para *S. aureus* y 66% para *P. aeruginosa*).¹ Estos datos, como en las series de Helm y Posner, indican cuáles son las principales bacterias involucradas en los pacientes sépticos que cursan con un linfoma.^{2,10} Al respecto, estos organismos son responsables de más del 50% de las muertes en pacientes con LCCT.¹¹ La sobrevida varía según el tipo de linfoma y su estadio. Los estadios tardíos y los linfomas no-Hodgkin ganglionares (LNH) son los de menor sobrevida. A modo de comparación, mientras la sobrevida a los 6 meses de los LNH fue de 3.30 ± 2.06 meses, para los pacientes con MF fue de 9.69 ± 6.78 meses.¹ Entre las causas de muerte en este grupo de pacientes la sepsis fue la principal, seguida por la progresión del linfoma y el tromboembolismo pulmonar.¹ En nuestra casuística no hemos tenido pacientes con LCCT no-MF. En este grupo de pacientes Beljaards y colaboradores hallaron que los pacientes con linfomas a células grandes CD30 positivo tenían mejor pronóstico que con linfomas CD30 negativo los cuales desarrollaban rápidamente enfermedad sistémica.¹² Las ulceraciones cutáneas linfomatosas indican mal pronóstico independientemente del estadio del linfoma.¹³ Están asociadas con mayor riesgo de sepsis como demostramos en otro trabajo realizado en 62 pacientes con el linfoma cutáneo más frecuente, la micosis fungoide ($p < 0.001$).¹⁴ Otros factores predisponentes de sepsis que hallamos en este grupo de pacientes fueron eritrodermia ($p < 0.01$), adenopatías histológicamente infiltradas ($p < 0.001$), metástasis viscerales ($p < 0.01$), células atípicas circulantes $> 5\%$ ($p < 0.02$) y estadio IV ($p < 0.001$).¹⁴ Como observamos, la presencia de células atípicas circulantes, también conocidas como células de Sézary, resultó un factor de mal pronóstico. Si bien no hay acuerdo en definir al síndrome de Sézary (SS),¹⁵ en nuestro trabajo consideramos la presencia de más de 5% de células atípicas circulantes. La EORTC propuso como criterios la presencia de una población clonal celular T-CD4 que incrementa significativamente la tasa CD4/CD8 mayor a 10 en sangre periférica.¹⁶ Utilizando estos criterios encontraron una sobrevida de veinticuatro meses. Más recientemente se determinó que la ausencia del antígeno pan-T CD7 es un útil marcador pronóstico.¹⁷ Al respecto, Bernengo y colaboradores demostraron que la expresión de CD7 en pacientes con SS está asociada con una sobrevida media del 67% a los cinco años, a diferencia del grupo con ausencia de CD7 que era del 20%.¹⁷ Finalmente Russel-Jones y Whitaker¹⁸ propusieron en el año 2001 nuevos criterios para definir el SS, debiendo incluir como mínimo:

1. Eritrodermia
2. Histopatología compatible (similar a la MF, pudiendo faltar el epidermotropismo).
3. Células atípicas circulantes >5% (elegido porque corresponde al estadio B1 del compromiso hematológico según la estadificación original de Bunn- Lambert¹⁹ y tiene significancia pronóstica en pacientes con LCCT eritrodérmicos).
4. Población celular T clonal en sangre periférica evidenciada por una o más de las siguientes pruebas: células de Sézary grandes (> 14 µ), evidencia citogenética de un clon anormal, pérdida de antígenos celulares pan-T (inmunofenotipo) y presencia de un clon celular T por southern blot o reacción de cadena de la polimerasa.

Sin embargo, recientemente Bernengo y colaboradores determinaron que la pérdida del antígeno de superficie CD26 mayor al 30% de los linfocitos de sangre periférica sería el parámetro inmunofenotípico más confiable para identificar los LCCT con SS.²⁰ En nuestros trabajos la presencia de neutropenia febril pos-quimioterapia fue variable. En los pacientes con MF y sepsis¹⁴ la incidencia de neutropenia fue baja y se debería a que la MF no presenta alteración del sistema fagocítico-mononuclear (principal responsable del sistema de defensa contra *S. aureus*) ni defectos inmunológicos que favorezcan el desarrollo de sepsis.^{21,22} Además, se agrega el hecho que la mayoría de los pacientes con MF requieren tratamientos diferentes de la quimioterapia, a diferencia de lo que ocurre con otros tipos de linfomas. En nuestra casuística, aunque limitada, comprobamos que, en los pacientes con linfomas ganglionares y compromiso en piel, la neutropenia febril posterior a la quimioterapia estuvo siempre presente.¹ Como este grupo fue el de peor pronóstico, pensamos que en estos pacientes la ulceración sería la puerta de entrada de las infecciones y la neutropenia facilitarían su diseminación.¹ El tratamiento antibiótico cubriendo *S. aureus* (incluyendo cepas meticilino-resistentes) y bacterias gramnegativas (en especial *P. aeruginosa*) debe iniciarse ante evidencia clínica de sepsis (en nuestra serie expresadas usualmente en taquicardia, hipotensión y fiebre).^{1,14} No está claro cómo se producen las ulceraciones cutáneas por infiltración linfomatosas² al no ser típica de un subtipo de linfoma. Se han propuesto diversas teorías. De acuerdo con la observación de Piepkorn,²³ la ulceración sería provocada por necrosis epidérmica debido al marcado epidermotropismo que presentan algunos tipos de linfomas.

Esto explicaría la alta frecuencia de necrosis que presentan las ulceraciones cutáneas linfomatosas.¹ Otras hipótesis posibles para el desarrollo de las ulceraciones serían la destrucción de los vasos sanguíneos dérmicos (situación detectada en el linfoma angiocéntrico de células T, una variedad de linfoma cutáneo de células T)²⁴ o por vasculitis (situación aisladamente observada en la MF).²⁵ El papel de los factores inmunológicos tampoco puede ser excluido, ya que diversos factores dermonecroticos, deficiencias en el sistema fagocítico mononuclear o en la función neutrófila han sido postulados en su patogénesis.² En conclusión, las ulceraciones cutáneas linfomatosas son fuente de sepsis.

Ante su presencia, los estudios microbiológicos y el tratamiento antibiótico precoz y apropiado son elementos clave para evitar el desarrollo de sepsis y muerte.

BIBLIOGRAFIA

1. Carbia SG, Hochman A, Dei-Cas I et al. Linfomas cutáneos ulcerados. Diez años de experiencia. Medicina (Buenos Aires) 2000; 60: 565-569.
2. Helm KF, Su WPD, Muller SA, Kurtin PJ. Malignant lymphoma and leukemia with prominent ulceration: clinicopathologic correlation of 33 cases. J Am Acad Dermatol 1992; 27: 553-559.
3. Stringer MD, Melcher C, Stachan CJ. The lower limb as a presenting sign of malignant lymphoma. Ann R Coll Surg Engl 1987; 69: 8-11.
4. Carbia SG, Hochman A, Chain I et al. Mycosis fungoides presenting with extensive pyoderma gangrenosum-like ulcers. J Eur Acad Dermatol Venereol 2002; 16: 401-404.
5. Carbia SG, Dahbar M, Acuña K et al. Ulceras linfomatosas. Dermatol Argent 2001; 3: 220-224.
6. Powell FC, Su WPD, Perry HO. Pyoderma gangrenosum: classification and management. J Am Acad Dermatol 1996; 34: 395-409.
7. Kitahama A, Roland PY, Kerstein MD. Pyoderma gangrenosum with cutaneous T-cell lymphoma manifested as lower extremity ulcers. Angiology 1991; 42: 498-503.
8. Vose JM, Armitage JO, Duggan JD, Braddock SW. Pyoderma gangrenosum or cutaneous lymphoma: a difficult clinical diagnosis. Cutis 1988; 42: 335-337.

9. Ho KKL, Browne A, Fitzgibbons J et al. Mycosis fungoides bullosa simulating pyoderma gangrenosum. *Br J Dermatol* 2000; 142: 124-127.
10. Posner LE, Fossieck BE, Eddy JL et al. Septicemic complications of the cutaneous T-cell lymphomas. *Am J Med* 1981; 71: 210-216.
11. Lorincz AL. Cutaneous T-cell lymphomas. *Lancet* 1996; 347: 871-876.
12. Beljaards RC, Meijer CJ, Scheffer E et al. Prognostic significance of CD30 (Ki-1/Ber-H2) expression in primary cutaneous large-cell lymphomas of T-cell origin: a clinico-pathologic and immunohistochemical study in 20 patients. *Am J Pathol* 1989; 135: 1169-1178.
13. Green SB, Byar DP, Lamberg SI. Prognostic variables in mycosis fungoides. *Cancer* 1981; 47: 2671-2677.
14. Carbia SG, Dei-Cas I, Dahbar M, Acuña K, Woscoff A. Factores predisponentes de sepsis en micosis fungoide. *Actas Dermosifiliogr* 2001; 92: 491-497.
15. Carbia SG, Woscoff A. ¿Qué es el síndrome de Sézary?. *Dermatol Argent* 2001; 7: 296-298.
16. Willemze R, Kerl H, Sterry W et al. EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* 1997; 90: 354-371.
17. Bernengo M, Quaglino P, Novelli M et al. Prognostic factors in Sézary syndrome: A multivariate analysis of clinical, haematological and immunological features. *Ann Oncol* 1998; 9: 857-863.
18. Russell Jones R, Whitaker S. TCR gene analysis in the diagnosis of Sézary syndrome. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 254-259.
19. Bunn P, Lambert W. Report of the committee on staging and classification of cutaneous T-cell lymphomas. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 725-728.
20. Bernengo MG, Novelli M, Quaglino P et al. The relevance of the CD4+CD26- subset in the identification of circulating Sézary cells. *Br J Dermatol* 2001; 144: 125-135.
21. Seitz LE, Golitz LP, Weston WL, Aeling JE, Dustin RD. Defective monocyte chemotaxis in mycosis fungoides. *Arch Dermatol* 1977; 113: 1055-1057.
22. Blaylock WK, Clendenning WE, Carbone PP, Van Scott EJ. Normal immunologic reactivity in patients with the lymphoma mycosis fungoides. *Cancer* 1966; 19: 233-236.
23. Piepkorn M, Tigelaar RE. The intracutaneous growth of murine lymphomas: epidermal invasion is characteristic of multiple tumor phenotypes. *J Invest Dermatol* 1984; 83: 281-285.
24. Chan JKC, Ng Cs, Ngan KC et al. Angiocentric T-cell lymphoma of the skin: an aggressive lymphoma distinct from mycosis fungoides. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 871-876.
25. Granstein RD, Soter NA, Haynes HA. Necrotizing vasculitis within cutaneous lesions of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol* 1983; 9: 128-133.

EVALUAN EL TRASPLANTE AUTOLOGO DE PRECURSORES HEMATOPOYETICOS EN EL AMBITO DE LA MEDICINA AMBULATORIA



Columnista Experto de SIIC
Pranatharthi H. Chandrasekar, MD

Profesor de Medicina, Infectólogo. División de Enfermedades Infecciosas, Harper University Hospital, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, EE.UU.

Otro trabajo publicado: Soubani AO, Chandrasekar PH: «Clinical spectrum of pulmonary aspergillosis», *Chest* 121:1988-1999, 2002

Michigan, EE.UU. (**especial para SIIC**)

El trasplante autólogo de precursores hematológicos de sangre periférica puede llevarse a cabo en forma segura y eficaz en forma ambulatoria.

RESUMEN

El trasplante de precursores hematopoyéticos, un método cada vez más frecuentemente usado en el tratamiento de pacientes con enfermedades malignas y trastornos genéticos, se ha efectuado tradicionalmente en enfermos internados. Las complicaciones inmediatas que ocurren durante la neutropenia (período preinjerto), particularmente aquellas debidas a infección y mucositis que requieren tratamiento inmediato, dificultaron la posibilidad del trasplante en el contexto de la medicina ambulatoria. Retrospectivamente analizamos datos de mujeres receptoras de trasplante autólogo de precursores hemato poyéticos de sangre periférica fuera del hospital. El ensayo se realizó finalmente sobre 105 mujeres con cáncer de mama que recibieron profilaxis con antibióticos de amplio espectro. El régimen seleccionado de acondicionamiento no produjo o sólo generó manifestaciones leves a nivel de mucosa oral y gastrointestinal. Todas las pacientes fueron controladas diariamente en los consultorios externos de la clínica de trasplante y el personal médico especializado estuvo disponible día y noche. La patología infecciosa fue considerablemente baja sin que se registraran fallecimientos o eventos adversos graves. La duración de la neutropenia fue corta (en promedio 7.5 días). El 50% de las enfermas debió internarse por fiebre persistente, con un promedio de 3 días. El esquema de acondicionamiento que respeta mucosas, el uso de factores estimulantes de colonias, la profilaxis con antibióticos de amplio espectro y, esencialmente, la disponibilidad inmediata de personal médico y el control diario de las enfermas fueron elementos cruciales para garantizar el éxito del trasplante en este contexto. Por lo tanto, el trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos es factible en el ámbito de la medicina ambulatoria. Se requieren estudios clínicos cuidadosos para evaluar su aplicabilidad en otras técnicas de trasplante (técnica sin mieloablación en el grupo alogénico) que involucran diferentes poblaciones de pacientes ambulatorios. En caso de confirmarse el éxito, este tipo de trasplante podrá representar ventajas económicas importantes y, esencialmente, podría significar una mejora sustancial en la calidad de vida de los enfermos.

Palabras clave: trasplante, ámbito ambulatorio, profilaxis antibiótica.

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation, an increasingly popular method to treat malignancies and genetic disorders, has been traditionally performed in an in-hospital setting. Immediate complications during neutropenia (pre-engraftment period), particularly those due to infection and mucositis that need prompt care have made transplantation difficult in the outpatient setting. We retrospectively analyzed data on women undergoing autologous peripheral blood stem/progenitor cell transplantation (PBPCT) out of the hospital. There were 105 women with breast cancer receiving broad-spectrum antimicrobial prophylaxis. The conditioning regimen chosen produced minimal or no oral/gastrointestinal mucositis. All women were seen daily in the out-patient transplant clinic; appropriate medical personnel were readily available during day/night. Infectious morbidity was remarkably low with no deaths or serious adverse events. Duration of neutropenia was short (mean, 7.5 days). Fifty percent women were hospitalized usually due to persistent fever; mean duration of hospital stay was 3 days. Mucositis-sparing conditioning regimen, liberal use of colony-stimulating factors, use of broad-spectrum antimicrobial prophylaxis and importantly, ready availability of medical personnel and close daily care were the key elements for successful transplantation in the outpatient setting. Thus, autologous stem cell transplantation as an outpatient procedure is feasible. Careful clinical studies are needed of other transplant techniques (e.g. non-myeloablative technique in the allogeneic group) involving different populations in the out-of-hospital setting. If successful, transplant procedure will become economically far less expensive and importantly, patient's quality of life is likely to be significantly improved.

Key words: transplantation, outpatient setting, antimicrobial prophylaxis

El trasplante de precursores hematopoyéticos (HSCT) es un método comúnmente aceptado en el tratamiento de neoplasias hematológicas y no hematológicas así como en diversos trastornos genéticos.

Tradicionalmente, tanto el trasplante autólogo como el alogénico se realizan en pacientes internados. Hasta hace poco, las complicaciones infecciosas graves en los receptores de trasplante constituían un obstáculo fundamental en el éxito del procedimiento en el contexto ambulatorio. Desde que se cambió la práctica del trasplante de médula ósea por el trasplante de sangre periférica como fuente esencial de precursores hematopoyéticos, la duración de la neutropenia disminuyó considerablemente, con reducción de las complicaciones infecciosas.¹⁻³ Asimismo, la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos se ha transformado en rutina con lo cual se redujo aún más el período de riesgo de infección.⁴ Debido a ello, el HSCT se ha transformado en un procedimiento pasible de realizarse en el ámbito ambulatorio. El ahorro económico y la mejor calidad de vida son dos aspectos particularmente ventajosos en relación con este procedimiento. Sin embargo, sólo se han publicado unos pocos estudios al respecto y los datos acerca de complicaciones precoces (preinjerto y periinjerto) son escasos.⁵⁻⁹ Nuestro centro de trasplante (*Barbara Ann Karmanos Cancer Institute*) ha efectuado trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos de sangre periférica (PBSCT) en el ámbito externo en mujeres con cáncer de mama metastásico. Con la finalidad de evaluar las complicaciones tempranas (primeras dos semanas luego del trasplante), realizamos un estudio retrospectivo en esta población uniforme de pacientes.¹⁰ Estudiamos 105 mujeres con cáncer de mama primario de alto riesgo o con cáncer de mama metastásico sometidas a PBSCT autólogo durante 1996 y 1997. El esquema de acondicionamiento consistió en ciclofosfamida intravenosa (iv), cisplatino iv y carmustina iv. Luego de la quimioterapia en altas dosis, las enfermas fueron dadas de alta y controladas diariamente en los consultorios externos de la clínica. Las células precursoras de sangre periférica fueron infundidas en las pacientes.

Simultáneamente se inició terapia con filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos) que continuó hasta el injerto de médula. Se indicó profilaxis antibiótica con ciprofloxacina oral (500 mg tres veces por día) más rifampicina oral (300 mg dos veces por día) desde dos días antes del trasplante y se continuó hasta que se desarrollara fiebre, infección documentada o hasta que el recuento de neutrófilos fuese de 500 células/mm³ o más alto. La fiebre durante la neutropenia se trató empíricamente con antibióticos. La terapia antimicrobiana incluyó ceftriaxona iv una vez por día o tobramicina iv una vez al día y vancomicina iv también una vez por día.

Ambos fármacos se administraron durante los controles diarios en consultorios externos. Este esquema empírico se modificó según los hallazgos clínicos y microbiológicos, y el tratamiento se mantuvo en forma ambulatoria a menos que se registrara fiebre persistente o que surgieran complicaciones tales como hipotensión, sobrecarga de líquidos o mucositis grave. Las enfermas que debieron ser internadas fueron rápidamente dadas de alta una vez que el problema agudo se resolvió y siguieron controladas diariamente en consultorios externos. Las mujeres con infecciones documentadas clínica o microbiológicamente fueron tratadas hasta la desaparición completa de los signos y síntomas. Todas las enfermas recibieron clotrimazol, cada dosis de 10 mg cinco veces por día como profilaxis antimicótica. El protocolo permitió la terapia antifúngica sistémica preventiva en pacientes con fiebre persistente o inexplicable a pesar de 5 días de tratamiento antibacteriano empírico. No se administró profilaxis antiviral y sólo se indicó aciclovir oral o iv en caso de infección probable o documentada por virus herpes simplex (HSV).

La edad promedio de las mujeres fue de 45 años. Aunque la mayoría recibió células no seleccionadas, 9 de las 105 recibieron células seleccionadas CD34+. La duración promedio de la neutropenia fue de 7.5 días (5 días en 2 pacientes, 6 a 8 días en 86, 9 a 10 días en 16 y 11 días en una enferma). El 78% toleró la profilaxis antimicrobiana oral mientras que el resto debió ser tratado en forma parenteral. En el 71% se registró fiebre; no se identificó la causa en 64 de 75 pacientes. Cabe mencionar que el 29% no demostró fiebre durante la neutropenia, por lo que no requirió antimicrobianos en forma empírica. Se produjeron complicaciones infecciosas en 36 enfermas (34%)

y hubo 40 episodios infecciosos. Los tipos de infección y la frecuencia se muestran en la tabla 1.

TABLA 1. Complicaciones infecciosas en mujeres con cáncer de mama sometidas a trasplante de precursores hematopoyéticos de sangre periférica en el ámbito ambulatorio.

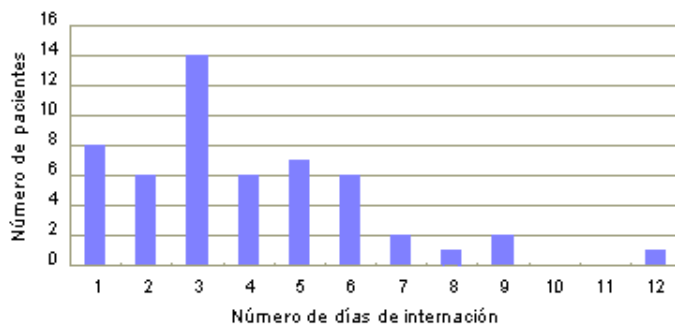
Diagnóstico	Documentación		
	Microbiológica	Clínica*	Total
Bacteremia			
Estafilococos coagulasa negativo	4	0	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	1
<i>Streptococcus viridans</i>	1	0	2
Celulitis	0	2	2
Neumonía	0	1	1
Infección en el sitio del catéter	2	3	5
Infección por virus herpes			
Perianal	3	2	5
Genital	2	3	5
Oral	10	3	13
Candidiasis oral	1	1	2
Vaginitis (causa desconocida)	0	1	1

*, sin confirmación microbiológica.

No hubo episodios de septicemia por gramnegativos ni tampoco infecciones micóticas sistémicas documentadas. En 6 oportunidades se registró bacteriemia por gérmenes grampositivos, cinco de ellas atribuibles a estafilococos coagulasa negativos y la restante a *Streptococcus viridans*. Las infecciones más comunes fueron por HSV. Todos las pacientes respondieron rápidamente al tratamiento antimicrobiano. La mucositis o diarrea grave, complicaciones habituales de la quimioterapia citotóxica, fueron muy raras. Los catéteres vasculares (*Arrowgard*, en subclavia) fueron removidos en 8 pacientes y se sospechó infección en 6 de los 8 casos. El uso global de antibióticos, independientemente del régimen profiláctico, fue común. El 72% recibió agentes antibacterianos, 5 fueron tratadas con antifúngicos y 24 pacientes recibieron aciclovir. El antimicótico utilizado fue el fluconazol; ninguna paciente recibió anfotericina B o formas lipídicas de anfotericina B.

La mitad de las enfermas no debió ser internada durante el período de estudio (hasta 14 días luego del trasplante). Cuarenta y una de las 53 pacientes fueron hospitalizadas por fiebre, 4 por náuseas y vómitos, y 7 por otros problemas (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal). La duración de la internación fue corta en la mayoría de los casos; 28 pacientes (53% de las internadas) permanecieron 3 días o menos mientras que 19 enfermas (36%) debieron permanecer entre 4 y 6 días (gráfico 1).

GRAFICO 1. Número de días de internación durante el período de 2 semanas luego del trasplante de células progenitoras de sangre periférica en el ámbito ambulatorio en mujeres con cáncer de mama. La duración de la internación osciló entre 1 y 12 días (3 días en promedio).



No se registraron fallecimientos o eventos adversos graves (transferencia a unidad de cuidados intensivos) durante el período de estudio. Debe remarcarse que todas las pacientes estuvieron cerca del hospital, que el personal médico estuvo disponible las 24 horas del día y que a las enfermas en la clínica se les realizó un cuidadoso.

El hallazgo más destacable fue que la morbilidad infecciosa durante la neutropenia (período preinjerto) fue muy baja y las pocas infecciones que ocurrieron fueron de gravedad leve o moderada, sin fallecimientos o eventos adversos graves. Creemos que la baja incidencia de infecciones registradas en el estudio obedeció al régimen de quimioterapia que no se asocia con mucositis. De hecho, las manifestaciones clínicas indicadoras de mucositis (como dolor oral o de fauces, úlceras orales, vómitos y diarrea) estuvieron ausentes. Debido a que la mayoría de las infecciones que ocurren durante la neutropenia son endógenas, esencialmente de origen gastrointestinal, no fue sorprendente observar marcada reducción en la frecuencia de infecciones asociada con mucositis mínima o ausente. Con los regímenes de acondicionamiento que se acompañan de mucositis oral o gastrointestinal grave, la incidencia esperada de bacteriemia por gramnegativos y de otras complicaciones infecciosas es alta. Se han publicado al menos dos estudios que demostraron asociación entre la mucositis y la mayor frecuencia de infección en el contexto de trasplantes autólogos.^{11,12} La mucositis grado II a IV se acompañó de distinta frecuencia de infección ($p = 0.0001$, odds ratio = 3.4). Los investigadores notaron 33 episodios infecciosos (20 por bacterias grampositivas y 13 por bacterias gramnegativas) entre 150 receptores de trasplantes autólogos.¹² Entre los patógenos grampositivos, el estreptococo-hemolítico de origen orofaríngeo fue causa de septicemia en pacientes que desarrollaron mucositis ulcerosa oral o gastrointestinal luego de la quimioterapia citotóxica.¹¹ Probablemente, las ulceraciones en la mucosa oral representaron la vía de entrada de este germen.

Ruescher y colaboradores encontraron que los pacientes con mucositis ulcerosa tuvieron 3 veces más riesgo de bacteriemia por estreptococo hemolítico que quienes no la demostraron (odds ratio = 3.2) en un grupo de enfermos sometidos a trasplante autólogo de médula por neoplasias hematológicas.¹¹ Asimismo, aquellos que presentaron úlceras orales, independientemente de la bacteriemia, debieron ser internados por más tiempo. La bacteriemia debida a estreptococo hemolítico no es trivial y se observó que la demora en el tratamiento es causa de sepsis fulminante y muerte.^{13,14} Algunos centros con mayor frecuencia de infección por estreptococo α -hemolítico actualmente administran en forma rutinaria vancomicina en combinación con profilaxis para gramnegativos en pacientes con neutropenia febril. Así, es claro que la frecuencia y la gravedad de la mucositis oral o gastrointestinal asociada con el esquema de acondicionamiento deben tenerse en cuenta al estimar el riesgo de infección durante el trasplante autólogo.

La duración de la neutropenia, un factor reconocido de riesgo de infección, se reduce mediante tratamiento con factores estimulantes de colonias, por ejemplo G-CSF (filgrastim) y GM-CSF (sargramostim).⁴ Sin embargo, a pesar del uso de G-CSF durante el PBSCT autólogo, la neutropenia no se evita por completo. Se ha visto que, incluso, un período corto de neutropenia (5 días con recuento absoluto de neutrófilos por debajo de los 100 por mm^3) se correlaciona con el desarrollo de infección ($p = 0.0001$, odds ratio = 2.3) y con su evolución ($p = 0.0024$).¹² Muchos protocolos de trasplante autólogo de PBSCT actualmente incluyen en forma rutinaria el uso de factores estimulantes de colonias luego de la infusión de las células precursoras. Sin embargo, las recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology* y el panel de la *Infectious Diseases Society of America* no avalan el uso rutinario de factores estimulantes de colonias para tratar pacientes con neutropenia febril o afebril.^{15,16} La patología subyacente del huésped es un aspecto fundamental a considerar en el riesgo de infección durante el trasplante. En general, es común que los enfermos con tumores sólidos reciban regímenes menos intensos de quimioterapia, lo cual se asocia con períodos más cortos de neutropenia en comparación con los individuos portadores de neoplasias hematológicas. Por ello los primeros pueden tener riesgo de infección considerablemente más bajo. Asimismo, los pacientes con tumores sólidos pueden estar internados menos tiempo, con lo cual disminuye el riesgo de adquirir infección por gérmenes intrahospitalarios multirresistentes.

En nuestra investigación se empleó profilaxis antibacteriana de amplio espectro. Sin embargo, es importante evaluar el verdadero beneficio de dichos protocolos preventivos, especialmente en pacientes que reciben esquemas que no se asocian con mucositis. En los últimos años, el uso masivo de antibióticos en múltiples contextos (empírico, profiláctico y terapéutico) motivó un problema importante por la aparición de cepas con resistencia a múltiples antimicrobianos en pacientes sometidos a trasplante por cáncer.

En la profilaxis antibacteriana durante la neutropenia, el objetivo esencial es la eliminación selectiva de bacilos gramnegativos aeróbicos del intestino. En este sentido, las quinolonas son ideales y estudios con ciprofloxacina u ofloxacina durante la neutropenia mostraron su eficacia en la prevención de infecciones por bacterias gramnegativas.^{17,18} Sin embargo, en relación con el uso profiláctico de

quinolonas surgieron dos aspectos de particular preocupación: la aparición de bacterias grampositivas (estafilococo y estreptococo resistentes a la meticilina) con resistencia a las quinolonas como patógenos significativos y la frecuencia en aumento de infecciones por bacterias gramnegativas resistentes a quinolonas.^{19,23} En este sentido se intentaron con diferente éxito diversas estrategias (como el uso de una quinolona más penicilina, un macrólido -claritromicina-, rifampicina) para la reducción o eliminación de bacterias grampositivas.^{24,26} El agregado de penicilina o vancomicina a la norfloxacin se asoció con reducción significativa de las infecciones estreptocócicas.²⁴ Con el agregado de claritromicina a ciprofloxacina, como profilaxis en PBSCT autólogo, se recuperaron cepas de estreptococo resistentes a macrólidos.²⁵ Con el esquema de ciprofloxacina en combinación con rifampicina, tal como se usó en nuestro estudio, aún se registraron casos de bacteriemia por grampositivos pero en muy baja frecuencia. Hidalgo y colaboradores encontraron que la profilaxis con ciprofloxacina más rifampicina, en comparación con ciprofloxacina en forma exclusiva, se acompañaba de menor frecuencia de bacteriemia por grampositivos en pacientes con tumores sólidos que recibieron PBSCT autólogo.

Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los dos grupos en el tiempo que transcurrió hasta el inicio de la fiebre, incidencia de episodios febriles, uso de anfotericina B y duración de la internación.²⁶ Asimismo, el esquema profiláctico combinado se asoció con mayor incidencia de efectos adversos. En nuestras pacientes, el 22% tuvo intolerancia a la rifampicina. Ante estos resultados, es justificable que los profesionales cuestionen el agregado de rifampicina a la quinolona en la profilaxis, en especial en pacientes que recibieron un esquema de acondicionamiento que se asocia con una baja frecuencia de infección bacteriana por estreptococo u otro germen grampositivo. Además, muchos pueden preguntarse si no sería conveniente reservar la rifampicina para el manejo de infecciones por micobacterias. Debido a que la resistencia a la rifampicina es rápido desarrollo, parece adecuado evitar su uso con fines profilácticos. Este argumento es aún más válido en el caso de pacientes con bajo riesgo de infección, por ejemplo los que son tratados con regímenes de acondicionamiento que ocasionan mucositis leve y neutropenia de corta duración.

Diversos estudios demostraron la aparición de bacilos gramnegativos resistentes a las quinolonas durante la profilaxis con estos antibióticos.^{20,23} En una población semejante a la de nuestro estudio, investigadores españoles administraron ofloxacina a 132 mujeres con cáncer de mama sometidas a PBSCT autólogo,²⁷ y encontraron frecuencia creciente de bacteriemia por gramnegativos; es de destacar que el 71% de los bacilos gramnegativos aislados era resistente a la ofloxacina. Así, el uso de quinolonas o de cualquier otro antibacteriano con finalidad profiláctica debe ser meticulosamente evaluado. La frecuencia y la gravedad de la mucositis ocasionadas por el régimen de acondicionamiento, la magnitud y la duración de la neutropenia y las enfermedades subyacentes (tumores sólidos *versus* neoplasia hematológica) son factores cruciales que deben ser considerados. En las enfermas estudiadas (mujeres con tumores sólidos, tratadas con esquemas que respetan mucosas y se asocian con neutropenia de corta duración durante el PBSCT autólogo), las desventajas del uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro podrían superar a los beneficios.

Nuestras enfermas adquirieron frecuentemente infección por virus herpes simplex orogenital o anal (23 de 40 episodios infecciosos). El 65% de las pacientes tenía serología positiva para este virus por lo que, actualmente, administramos aciclovir en forma profiláctica a todas las enfermas seropositivas durante la fase de preinjerto. En este sentido son preferibles los preparados orales menos costosos que la fórmula para uso iv. Cuando la mucositis es un factor significativo, el aciclovir iv parece más apropiado. En este contexto, dada la corta duración de la neutropenia, es más improbable la aparición de HSV resistente al aciclovir. Dignani y colaboradores evaluaron recientemente la eficacia del valaciclovir oral en la profilaxis en pacientes con serología positiva antiHSV sometidos a PBSCT autólogo.²⁸ El fármaco fue tan eficaz como el aciclovir por vía iv y de costo muy inferior. Por lo tanto, en la prevención de la reactivación de la infección por HSV, en áreas de elevada seroprevalencia, la profilaxis antiHSV estaría indicada en estos enfermos, independientemente del tipo de esquema de acondicionamiento o de la duración de la neutropenia. Otras enfermedades virales, como la ocasionada por el citomegalovirus, son infrecuentes en el contexto del trasplante autólogo y por ello la profilaxis no está indicada.

Las infecciones micóticas en pacientes sometidos a trasplante habitualmente son causadas por *Candida* y menos frecuentemente por *Aspergillus*.²⁹ Son más frecuentes en el trasplante alogénico. La infección por *Candida* puede expresarse como candidiasis oral o vaginal, candidemia (habitualmente relacionada con catéteres vasculares) y, menos comúnmente, como candidiasis sistémica. Se vio que la profilaxis con fluconazol en receptores de trasplante alogénico reduce la infección por *Candida* sistémica y superficial así como la morbilidad relacionada con la infección fúngica.^{30,31} En nuestro estudio, a pesar de la ausencia de profilaxis sistémica antimicótica, no se registraron casos de infecciones sistémicas por hongos o candidemia. Por lo tanto, el uso de la profilaxis antimicótica sistémica (con fluconazol o echinocandins) está justificada durante el período preinjerto en pacientes similares a los que estudiamos.³² Esta política, sin embargo, no parece

aplicable a todos los receptores de trasplante autólogo. Rotstein y colaboradores demostraron el beneficio de la profilaxis con fluconazol en receptores de PBSCT autólogo que no reciben en forma rutinaria factores estimulantes de colonias.³³ La infección por hongos filamentosos, aspergilosis, no se evita con el fluconazol y se observa típicamente en pacientes con neutropenia prolongada (de más de 2 semanas) o que reciben esteroides por enfermedad de injerto *versus* huésped. En trasplante autólogo, la falla o retardo del injerto así como la administración de esteroides por toxicidad asociada con el esquema puede colocar al enfermo en riesgo de aspergilosis invasiva. Afortunadamente, este escenario no es común durante el PBSCT autólogo. Además, en nuestra cohorte muy pocas pacientes recibieron tratamiento empírico con agentes antifúngicos por fiebre persistente. Durante estos períodos, se empleó exitosamente fluconazol en vez de anfotericina B u otras formas lipídicas costosas de anfotericina B. De esta forma se reduce la toxicidad y la nefrotoxicidad relacionadas con la infusión. Debido a que este grupo de mujeres tenía bajo riesgo de infecciones micóticas por hongos no *Candida* y no recibió fluconazol como profilaxis, el tratamiento empírico con fluconazol parece eficaz y adecuado. Por lo tanto, la clara comprensión de los factores de riesgo de infección micótica es esencial para determinar el tipo (o tipos) de poblaciones de sujetos receptores de trasplante que pueden beneficiarse más a partir de la quimioprofilaxis antifúngica. Debe recalarse que, a diferencia de los receptores de PBSCT autólogo, los individuos sometidos a trasplante alogénico, particularmente aquellos que reciben órganos de donadores no relacionados y los que padecen enfermedad de injerto *versus* huésped tratados con corticoides así como los que reciben un esquema de acondicionamiento no mieloablativo, están expuestos a mayor riesgo de enfermedad fúngica invasiva.³⁴ En resumen, nuestro estudio demuestra que el trasplante de precursores hematológicos autólogos de sangre periférica puede llevarse a cabo con seguridad y eficacia en forma ambulatoria. Las claves del éxito residen en la elección de los enfermos (aquellos con tumores sólidos y, por ende, con menor riesgo de infección); el empleo de un esquema que respeta mucosas; la neutropenia de corta duración y el uso de factores estimulantes de colonias; la profilaxis antibiótica y, tal vez más importante, el monitoreo diario estricto de los enfermos en el ámbito externo así como también la disponibilidad permanente del equipo de profesionales. En este contexto de bajo riesgo, la profilaxis con antibióticos de amplio espectro debe reevaluarse. El abordaje ambulatorio ha sido exitosamente aplicado en otras poblaciones de enfermos con cáncer. Por ejemplo, algunos pacientes febriles neutropénicos cuidadosamente seleccionados fueron exitosamente tratados de manera ambulatoria con antibióticos orales.³⁵⁻³⁸ Se han identificado los factores que influyen en un bajo riesgo de infecciones graves entre los enfermos neutropénicos (tabla 2). Los resultados son promisorios.

TABLA 2. Factores de bajo riesgo de infección grave en pacientes con neutropenia.

▪ Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 100 / \text{mm}^3$
▪ Recuento absoluto de monocitos $\geq 100 / \text{mm}^3$
▪ Duración esperada de la neutropenia < 10 días
▪ Radiografía de tórax normal
▪ Pruebas aproximadamente normales de las funciones hepática y renal
▪ Neoplasia en remisión
▪ Ausencia de dolor abdominal; ausencia de cambios mentales o del SNC
▪ Picos de temperatura < 39 °C; sin aspecto de estar enfermo
▪ Ausencia de síntomas (hipotensión, hipoxia, neumonía, vómitos, diarrea)

Adaptado de la cita bibliográfica # 16.

El trasplante en el contexto ambulatorio parece factible en receptores de trasplante autólogo y alogénico, por ejemplo, en aquellos que son sometidos a un esquema sin mieloablación asociado con neutropenia de corta duración. Parece oportuno evaluar esta posibilidad en poblaciones de pacientes con un riesgo global bajo de infección o de otras complicaciones, durante la fase de preinjerto. Dicha estrategia, en caso de confirmarse su éxito, será sin duda bienvenida por los administradores del área de salud, por los médicos y, fundamentalmente, por los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Nosanchuk JD, Sepkowitz KA, Pearse RN, et al. Infectious complications of autologous bone marrow and peripheral stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:355-359.
2. Mossad JB, Longworth DL, Goormastic M, et al. Early infectious complications in autologous bone marrow transplantation: a review of 219 patients. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:265-271.
3. D'Antonio D, Iacone A, Pierelli L, et al. Patterns of recovery phase infection after autologous blood progenitor cell transplantation in patients with malignancies. The Gruppo Italiano di Studio per la Manipolazione Cellulare in Ematologia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:552-556.
4. TR, Mangan KF, Goldbert SL, et al. Granulocyte colony-stimulating factor accelerates neutrophil engraftment following peripheral blood stem cell transplantation: a prospective, randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13:1323-1327.
5. Gilbert C, Meisenberg B, Vredenburg J, et al. Sequential prophylactic oral and empiric once-daily parenteral antibiotics for neutropenia and fever after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow support. *J Clin Oncol* 1994; 12:1005-1011.
6. Peters WP, Ross M, Vredenburg JJ, et al. The use of intensive clinic support to permit outpatient autologous bone marrow transplantation for breast cancer. *Semin Oncol* 1994; 21 (Suppl 7):25-31.
7. Meisenberg B, Gollard R, Brehm T, et al. Prophylactic antibiotics eliminate bacteremia and allow safe outpatient management following high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue. *Support Care Cancer* 1996; 4:364-369.
8. Meisenberg BR, Miller WE, McMillan R, et al. Outpatient high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue for hematologic and nonhematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1997; 15:11-17.
9. Jagannath S, Vesole DH, Zhang M, et al. Feasibility and cost-effectiveness of outpatient autotransplants in multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20:445-450.
10. Chandrasekar PH, Abraham OC, Klein J, et al. Low infectious morbidity after intensive chemotherapy and autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in the outpatient setting for women with breast cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32:546-551.
11. Ruescher TJ, Sodefi A, Srivani SJ, et al. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infection in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998; Jun 1;82(1):2275-2281.
12. Offidani M, Corvatta L, Olivieri A, et al. Infectious complications after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation followed by G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 1999 Nov.; 24(10):1079-1087.
13. Bochud PY, Calandra T, Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97:256-264.
14. Pizzo PA, Ladisch S, Robichaud K. Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients. *Cancer* 1980; 45:206-207.
15. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18:3558-3585.
16. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002; 34:730-751.
17. Kern W, Kurrle E. Ofloxacin versus trimethoprim-sulfamethoxazole for prevention of infection in patients with acute leukemia and granulocytopenia. *Infection* 1991; 19:73-80.
18. Bow EJ, Mandell LA, Louie TJ, et al. Quinolone-based chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity. *Ann Intern Med* 1996; 125:183-190.
19. Harvathova Z, Spanik S, Sufliarsky J, et al. Bacteremia due to methicillin-resistant staphylococci occurs more frequently in neutropenia patients who received antimicrobial prophylaxis and is associated with higher mortality in comparison of methicillin-sensitive bacteremia. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:55-58.
20. Carratala J, Fernandez-Sevilla A, Tubau F, et al. Emergence of quinolone-resistant *Escherichia coli* bacteremia in neutropenic patients with cancer who have received prophylactic norfloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 20:557-560.
21. Somolinos N, Arranz R, Del Rey MC, et al. Superinfections by *Escherichia coli* resistant to fluorouinolones in immunocompromised patients [letter]. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:730-731.
22. Kern WV, Andriof E, Oethinger M, et al. Emergence of fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* at a cancer center. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:681-687.
23. Cometta A, Calandra T, Bille J, et al. *Escherichia coli* resistant to fluoroquinolones in patients with cancer and neutropenia [letter]. *N Engl J Med* 1994; 330:1240-1241.
24. Broun ER, Wheat JL, Kneebone PH, et al. Randomized trial of the addition of gram-positive prophylaxis to standard antimicrobial prophylaxis for patients undergoing autologous bone marrow transplantation. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38(3):576-579.

25. Naqvi B, Dorsky D, Ali SA, et al. Efficacy of clarithromycin in preventing viridans streptococcal bacteremia following autologous stem cell transplantation. *Infection* 2001 Aug.; 29:201-204.
26. Hidalgo M, Hornedo J, Lumbreras C, et al. Lack of ability of ciprofloxacin-rifampin prophylaxis to decrease infection-related morbidity in neutropenic patients given cytotoxic therapy and peripheral blood stem cell transplants. *Antimicrob Agents Chemother* 1997 May; 41:1175-1177.
27. Palau J, Picon I, Angel Ciiment M, et al. Infection in patients with neutropenia that undergo an autologous peripheral blood stem cell transplant due to breast cancer. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001 Nov; 19:422-427.
28. Dignani MC, Mykietiuik A, Michelet M, et al. Valacyclovir prophylaxis for the prevention of Herpes simplex virus reactivation in recipients of progenitor cells transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2002; 29:263-267.
29. Marr KA, Crippa F, Carter R, et al. Epidemiology of fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients in the 1990s [abstract]. *Clin Infect Dis* 2000; 31:261.
30. Slavin MA, Osborne B, Adams R, et al. Efficacy and safety of fluconazole prophylaxis for fungal infections after marrow transplantation—a prospective, randomized, double-blind study. *J Infect Dis* 1995; 171:1545-1552.
31. Marr KA, Seidel K, Slavin MA, et al. Prolonged fluconazole prophylaxis is associated with persistent protection against candidiasis-related death in allogeneic marrow transplant recipients: long-term follow-up of a randomized, placebo-controlled trial. *Blood* 2000; 96:2055-2061.
32. Montesinos J, Sola C, Maroto P, et al. Fungal infections in patients with solid tumors treated with high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001 Aug; 20:569-572.
33. Rotstein C, Bow EJ, Laverdiere M, et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic cancer patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. The Canadian Fluconazole Prophylaxis Study Group. *Clin Infect Dis* 1999 Feb; 28:331-340.
34. Walsh TJ, Roden M, Nelson L, et al. Invasive fungal infections complicating non- myeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). 42nd ICAAC Abstract # M1233, San Diego, California, Sept. 27-30, 2002.
35. Malik IA, Khan WA, Karim M, et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98:224-231.
36. Garcia-Carbonero R, Cortes-Funes H. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999; 85:213-219.
37. Rolston KVI. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:515-521.
38. Freifeld A, Marchigiani D, Walsh T, et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:305-311.

 **EL ACIDO ZOLEDRONICO ES EL NUEVO TRATAMIENTO ESTANDAR DE LA HIPERCALCEMIA ASOCIADA A PROCESOS MALIGNOS**

Columnista Experto SIC
Pierre P. Major, MD

Médico Oncólogo, Medical Oncology Department, Hamilton Regional Cancer Centre, Hamilton, Ontario, Canada.

Otro trabajo publicado: Major PP, Cook R: «Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical endpoints», *American Journal of Clinical Oncology* 25(6 Suppl 1):S10-8, Dic 2002 (Revisión).

Hamilton, Ontario, Canadá (**especial para SIC**)

Mediante el tratamiento de la hipercalcemia asociada a procesos malignos con ácido zoledrónico, se obtiene rápida respuesta y de mayor duración que con la administración de 90 mg de pamidronato.

RESUMEN

Hasta hace poco tiempo, el tratamiento estándar para la hipercalcemia asociada a procesos malignos fue la administración endovenosa de 90 mg de pamidronato. A pesar de esto, el análisis conjunto efectuado durante el año 2001 de dos trabajos paralelos, multicéntricos, aleatorizados y a doble ciego demostró que 4 mg de ácido zoledrónico tuvieron una respuesta superior a 90 mg de pamidronato. En

estas pruebas, 287 pacientes con hipercalcemia moderada a severa a consecuencia de procesos malignos (la cual se definió por una concentración de calcio sérico corregido 3.00 mmol/l (12.0 mg/dl)), fueron tratados con una dosis simple de ácido zoledrónico (perfusión durante 5 minutos de 4 mg u 8 mg) o con pamidronato (perfusión durante 2 horas de 90 mg); se obtuvo una respuesta superior con la primera de estas drogas independientemente de las dosis en estudio. Al décimo día de tratamiento, 88% de los pacientes tratados con 4 mg de ácido zoledrónico vs. 70% de los que recibieron pamidronato tuvieron normalización completa del calcio sérico corregido ($p = 0.002$). Además, la duración de la respuesta fue mayor en los individuos tratados con 4 mg u 8 mg de ácido zoledrónico respecto de los que recibieron 90 mg de pamidronato, con valores de 32, 43 y 18 días, respectivamente. El ácido zoledrónico proporciona normalización más rápida y efectiva del calcio sérico y respuesta de mayor duración, motivo por el cual es considerado (en la dosis recomendada de 4 mg) el nuevo tratamiento estándar.

Palabras clave: bisfosfonato, marcador óseo, resorción ósea, hipercalcemia, ácido zoledrónico

Abreviaturas:

RC, remisión completa
CSC, calcio sérico corregido
HPM, hipercalcemia asociada a procesos malignos
PRHP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea

ABSTRACT

Until recently, the standard of care for the treatment of hypercalcemia of malignancy was intravenous administration of 90 mg pamidronate. However, in 2001, the pooled analysis of 2 parallel, multicenter, randomized, double-blind trials demonstrated that 4 mg zoledronic acid was superior to 90 mg pamidronate. In these trials, 287 patients with moderate to severe hypercalcemia of malignancy, defined as corrected serum calcium (3.00 mmol/L (12.0 mg/dL)), were treated with either a single dose of zoledronic acid (4 or 8 mg via 5-minute infusion) or pamidronate (90 mg via 2-hour infusion). Both doses of zoledronic acid were superior to pamidronate. By Day 10, 88% of patients treated with 4 mg zoledronic acid versus 70% of patients treated with pamidronate had complete normalization of corrected serum calcium ($P = .002$). Moreover, the median duration of complete response favored zoledronic acid 4 and 8 mg over pamidronate 90 mg , with response durations of 32, 43, and 18 days, respectively. Zoledronic acid provides a more rapid and effective normalization of serum calcium and a longer duration of response compared with 90 mg pamidronate. Therefore, zoledronic acid (at a recommended dose of 4 mg) is the new standard of care.

Key words: Bisphosphonate, bone marker, bone resorption, hypercalcemia, zoledronic acid.

Abbreviations:

CR, complete response
CSC, corrected serum calcium
HCM, hypercalcemia of malignancy
PTHrP, parathyroid hormone-related protein

INTRODUCCION

La hipercalcemia asociada a procesos malignos (HPM) es una complicación metabólica potencial con tratamiento de por vida, y afecta aproximadamente a entre 10% y 20% de los pacientes con cáncer avanzado.¹ Su incidencia es mayor en caso de mieloma múltiple y carcinomas de mama, pulmón, riñón, cabeza y cuello.²⁻⁴ Los síntomas clínicos de HPM tales como náuseas, vómitos y alteración del estado cerebral producen angustia y disminución de la calidad de vida en los últimos estadios de la progresión del cáncer; además, la patología puede llevar a un daño renal y generalmente se asocia con mal pronóstico, con supervivencia mediana de sólo 30 días de los pacientes que reciben terapia antihipercalemicia.⁵ Los bisfosfonatos son potentes inhibidores de la resorción ósea, y por este motivo resultan la terapia más efectiva para la HPM; la administración endovenosa de pamidronato en dosis de 60 a 90 mg por perfusión durante 2 a 4 horas ha sido considerado el tratamiento estándar desde principios de los años '90. En estudios que investigaron varias dosis (30 a 90 mg) y programas de administración de pamidronato, se observó un índice de remisión completa (RC) de 40% al 100% en los 7 días siguientes a la perfusión endovenosa intensiva de fluidos para la hidratación, y la duración de la respuesta en promedio fue desde los 11 días hasta las 3 o 4 semanas.^{1,6-12} El ácido zoledrónico es un bisfosfonato de nueva generación que contiene nitrógeno en su estructura, y en estudios preclínicos ha demostrado ser más potente que otras drogas de la misma clase comúnmente disponibles, incluido el pamidronato.¹³ Recientemente se realizaron de forma simultánea dos estudios idénticos, multicéntricos, aleatorizados y a doble ciego (uno en los EE.UU. y Canadá, y el otro en Europa y Australia), con el fin de investigar la efectividad clínica del ácido zoledrónico (4 mg y 8 mg)

vs. 90 mg de pamidronato para el tratamiento de la HPM moderada a severa. El análisis conjunto especificado en los protocolos de los datos obtenidos en estas 2 pruebas, publicado en el *Journal of Clinical Oncology* en enero del 2001,¹⁴ demostró que 4 mg u 8 mg de ácido zoledrónico fueron superiores a 90 mg de pamidronato para el tratamiento de HPM. Los resultados de este análisis conjunto son brevemente resumidos a continuación.

PACIENTES Y METODOS

Para participar de estas pruebas, los pacientes debían tener HPM moderada a severa, definida mediante un nivel basal de calcio sérico corregido (CSC) ≥ 3.00 mmol/l (12.0 mg/dl). Esta es una concentración bastante elevada de calcio sérico en comparación con los valores requeridos para comenzar otros estudios con bisfosfonatos.

Los participantes fueron tratados en forma aleatorizada por vía endovenosa con una dosis única de ácido zoledrónico (4 mg u 8 mg) durante 5 minutos o con pamidronato (90 mg) durante 2 horas. La terapia con bifosfonatos fue administrada de forma simultánea con hidratación endovenosa (en total, 500 ml de fluidos durante 4 horas).

Los pacientes recibieron 250 ml del fluido antes de la perfusión con la droga en estudio, mientras que el resto del líquido para hidratación fue administrado como parte de una perfusión por doble simulación, lo cual mantuvo la característica de doble ciego de la muestra. Esto quiere decir que cada paciente recibió: (a) la administración por 5 minutos de ácido zoledrónico seguida de 2 horas de perfusión salina, finalizando con otras 2 horas de administración de fluidos, o (b) primero recibió una solución salina durante 5 minutos seguida por la administración de pamidronato por 2 horas, finalizando con la perfusión durante 2 horas de fluidos. Cabe destacar que este régimen de hidratación es mucho menos agresivo que el utilizado en otros ensayos con bisfosfonatos, incluidos los efectuados previamente con pamidronato, que a menudo requieren hidratación endovenosa durante 24 a 48 horas antes de la administración de los fármacos en estudio.

Se efectuó el seguimiento de los pacientes durante 56 días o hasta la recaída; ésta fue definida por una concentración de CSC ≥ 2.90 mmol/l (11.6 mg/dl). El tratamiento con ácido zoledrónico (8mg) fue reiniciado en los pacientes refractarios al tratamiento inicial, cuando la concentración de CSC respecto al nivel basal no disminuyó más de 0.05 mmol/l (0.2 mg/dl) en el día 4 o no más de 0.25 mmol/l (1.0 mg/dl) en el día 7, o si al décimo día el CSC fue ≥ 2.90 mmol/l. Los pacientes refractarios a la terapia inicial o que tuvieron recaída dentro de los 56 días de iniciado el tratamiento con ácido zoledrónico o pamidronato fueron tratados nuevamente con una dosis única de 8 mg de ácido zoledrónico por perfusión endovenosa durante 5 minutos y posteriormente seguidos durante 28 días.

El criterio principal para evaluar los tratamientos fue la proporción de pacientes con RC, definida como la normalización de la concentración de CSC a valores ≤ 2.70 mmol/l (10.8 mg/dl) al décimo día. Otros criterios clínicos de comparación importantes incluyen el tiempo de recaída de la HPM, duración de la respuesta, eficacia del tratamiento repetido por recaída o refractariedad, y el grado de seguridad de los fármacos. La metodología estadística ha sido descrita en detalle con anterioridad.¹⁴

RESULTADOS

Características clínicas iniciales y demográficas de los pacientes

Un total de 287 pacientes fueron seleccionados al azar, y 275 fueron elegidos para el análisis de eficacia (población por protocolo); de estos participantes, 86 integraron el grupo tratado con 4 mg de ácido zoledrónico, 90 fueron administrados con 8 mg de esta droga, y 99 recibieron el tratamiento con 90 mg de pamidronato. Las características clínicas iniciales y demográficas fueron en general comparables entre los grupos en estudio (tabla 1),¹⁴ con aproximadamente 60% de pacientes hombres y 80% de raza blanca. La proporción de participantes con proceso maligno a nivel mamario o hematológico fue mayor en el grupo tratado con 4 mg de ácido zoledrónico que en los restantes.

TABLA 1. Características clínicas iniciales y demográficas de los pacientes por grupo de tratamiento.

	Unidades	Acido zoledrónico 4 mg (n = 86)	Acido zoledrónico 8 mg (n = 90)	Pamidronato 90 mg (n = 99)	Total (n = 275)	Retratamiento con ácido zoledrónico 8 mg (n = 69)
Sexo						
Masculino	n (%)	46 (53.5)	60 (66.7)	56 (56.6)	162 (58.9)	42 (60.9)
Femenino	n (%)	40 (46.5)	30 (33.3)	43 (43.4)	113 (41.1)	27 (39.1)
Raza						
Blanca	n (%)	73 (84.9)	70 (77.8)	76 (76.8)	219 (79.6)	54 (78.3)
Negra	n (%)	11 (12.8)	15 (16.7)	17 (17.2)	43 (15.6)	13 (18.8)
Asiática	n (%)	0	2 (2.2)	1 (1.0)	3 (1.1)	—
Otra	n (%)	2 (2.3)	3 (3.3)	5 (5.1)	10 (3.6)	2 (2.9)
Edad						
Promedio	años	60.5	61	61	61	61
Rango	años	33 - 84	21 - 84	25 - 87	21 - 87	33 - 84
Variedad de cáncer						
Mamario/hemát	n (%)	40 (46.5)	26 (28.9)	31 (31.3)	97 (35.3)	24 (34.8)
Otros	n (%)	46 (53.5)	64 (71.1)	68 (68.7)	178 (64.7)	45 (65.2)
CSC a nivel basal						
Promedio	mmol/l	3.49	3.42	3.49	3.47	3.17
Rango	mmol/l	3.02 - 4.71	3.00 - 4.68	3.00 - 5.16	3.00 - 5.16	2.75 - 4.23
Localización del cáncer primario						
Pulmonar	n (%)	15 (17.4)	25 (27.8)	23 (23.2)	63 (22.9)	18 (26.1)
Mamario	n (%)	22 (25.6)	14 (15.6)	15 (15.2)	51 (18.5)	11 (15.9)
Mieloma múltiple	n (%)	9 (10.5)	5 (5.6)	9 (9.1)	23 (8.4)	8 (11.6)
Cabeza y cuello	n (%)	9 (10.5)	9 (10.0)	12 (12.1)	30 (10.9)	8 (11.6)
Renal	n (%)	9 (10.5)	10 (11.1)	11 (11.1)	30 (10.9)	8 (11.6)
Desconocido	n (%)	2 (2.3)	1 (1.1)	4 (4.0)	7 (2.5)	2 (2.9)
Hematológico	n (%)	9 (10.5)	7 (7.8)	7 (7.1)	23 (8.4)	5 (7.2)
Otros	n (%)	11 (12.8)	19 (21.1)	18 (18.2)	48 (17.5)	9 (13.0)
Metástasis ósea						
No	n (%)	37 (43.0)	40 (44.4)	54 (54.5)	131 (47.6)	40 (58.0)
Sí	n (%)	49 (57.0)	50 (55.6)	45 (45.5)	144 (52.4)	29 (42.0)
Nivel basal de PRHP						
≤ 2 pmol /l	n (%)	62 (72.1)	59 (65.6)	65 (65.7)	186 (67.6)	41 (59.4)
> 2 pmol /l	n (%)	20 (23.3)	25 (27.8)	24 (24.2)	69 (25.1)	23 (33.3)
Uso de diuréticos del asa, días 1 - 10						
No	n (%)	64 (74.4)	66 (73.3)	78 (78.8)	208 (75.6)	58 (84.1)
Sí	n (%)	22 (25.6)	24 (26.7)	21 (21.2)	67 (24.4)	11 (15.9)
Uso de bisfosfonatos durante el último año						
No	n (%)	77 (89.5)	86 (95.6)	91 (91.9)	254 (92.4)	63 (91.3)
Sí	n (%)	9 (10.5)	4 (4.4)	8 (8.1)	21 (7.6)	6 (8.7)
Índice de NUS/creatinina						
Promedio		18.8	17.4	15.6	16.9	17.0
Tiempo desde el diagnóstico de cáncer						
< 1 mes	n (%)	20 (23.3)	23 (25.6)	24 (24.2)	67 (24.4)	8 (11.6)
1 - < 6 meses	n (%)	8 (9.3)	19 (21.1)	22 (22.2)	49 (17.8)	26 (37.7)
6 - < 12 meses	n (%)	17 (19.8)	8 (8.9)	15 (15.2)	40 (14.5)	10 (14.5)
≥ 12 meses	n (%)	41 (47.7)	40 (44.4)	38 (38.4)	119 (43.3)	25 (36.2)

CSC, calcio sérico corregido. PRHP, proteína relacionada con la hormona paratiroidea. NUS, nitrógeno ureico en sangre. Adaptado con autorización de Major y colaboradores.¹⁴

Índice de remisión completa

En el análisis primario efectuado al décimo día, 88.4% ($p = 0.002$) de los pacientes tratados con 4 mg de ácido zoledrónico y 86.7% ($p = 0.015$) de los que recibieron 8 mg alcanzaron la RC; en cambio, sólo 69.7% de los participantes bajo tratamiento con pamidronato obtuvieron tal respuesta. Por otra parte, el porcentaje de RC fue mayor en los pacientes administrados con ácido zoledrónico al 4to. y al 7mo. día (figura 1),¹⁴ y no hubo diferencias significativas entre los grupos bajo tratamiento con 4 mg u 8 mg en ningún momento durante el transcurso del trabajo.

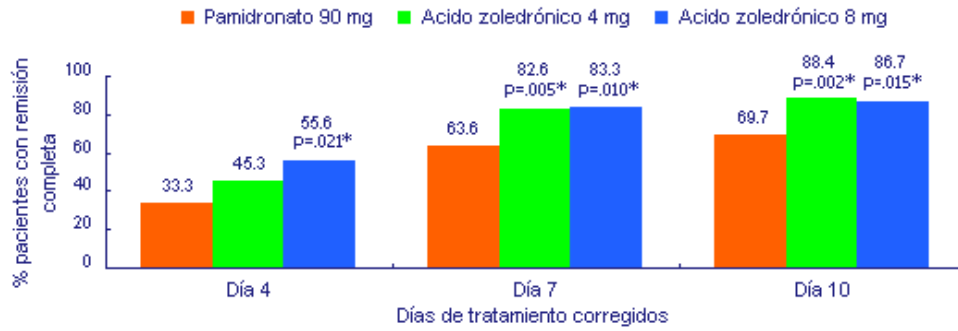


Figura 1. Porcentaje de pacientes que alcanzaron la remisión completa (CSC < 2.7 mmol/l [10.8 mg/dl]). (*), significación estadística vs. pamidronato. (Corrección por día: día 4 = días 2 a 5; día 7 = días 6 a 8; día 10 = días 9 a 11).¹⁴

Además, los niveles promedio de CSC en los días 4, 7 y 10 fueron significativamente menores ($p < 0.05$) en pacientes tratados con ácido zoledrónico respecto de los que recibieron 90 mg de pamidronato (figura 2).¹⁴

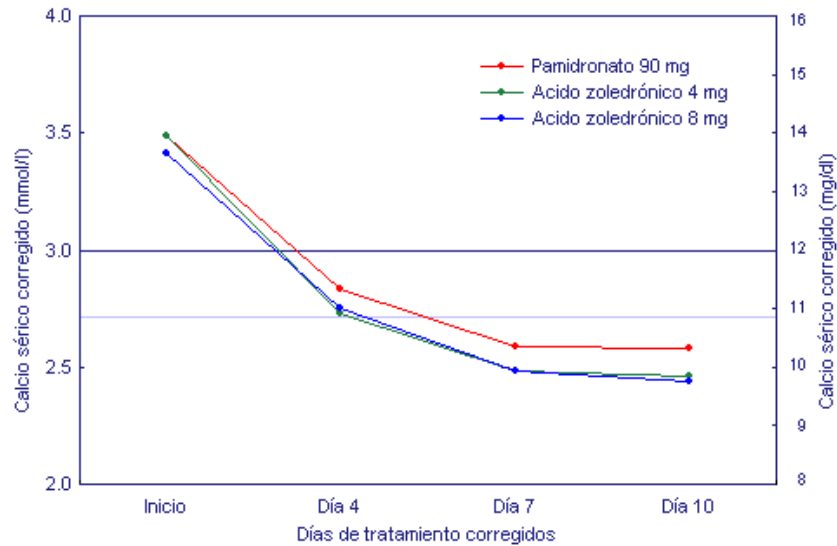


Figura 2. Calcio sérico corregido promedio al inicio y en los días 4, 7 y 10 siguientes al tratamiento de la hipercalcemia con ácido zoledrónico (4 mg u 8 mg) o pamidronato (90 mg). Si no se encuentra el valor de calcio, se considera el último valor obtenido.¹⁴

Fueron evaluados diversos factores con valor pronóstico, pero el ácido zoledrónico demostró ser efectivo a pesar de los niveles iniciales de CSC, concentración de proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PRHP) o presencia o no de metástasis (tabla 2).¹⁴

TABLA 2. Índice de remisión completa al día 10 del tratamiento inicial para subgrupos seleccionados.

Subgrupo	Acido zoledrónico 4 mg n (%)	Acido zoledrónico 8 mg n (%)	Pamidronato 90 mg n (%)
CSC a nivel basal			
< 3.4 mmol/L	39 (87%)	54 (90%)	38 (78%)
≥ 3.4 mmol/L	37 (90%)	24 (80%)	31 (62%)
Metástasis ósea			
Presencia	44 (90%)	42 (84%)	36 (80%)
Ausencia	32 (87%)	36 (90%)	33 (61%)
Nivel de PRHP			
≤ 2 pmol/L	55 (89%)	53 (90%)	48 (74%)
> 2 pmol/L	17 (85%)	19 (76%)	17 (71%)
Índice NUS/creatinina			
≤ 20	40 (87%)	47 (87%)	47 (71%)
> 20	32 (89%)	30 (86%)	21 (66%)

CSC, calcio sérico corregido. **PRHP**, proteína relacionada con la hormona paratiroidea. **NUS**, nitrógeno ureico en sangre.

Adaptado con autorización de Major y colaboradores.¹⁴

El porcentaje de pacientes con RC al décimo día fue similar entre los participantes con CSC inicial < 3.4 o ≥ 3.4 mmol/l (13.6 mg/dl). Además, la RC en el día 10 fue similar dentro de cada grupo en tratamiento independientemente de los niveles basales de PRHP, del índice de nitrógeno ureico/creatinina en sangre, de la edad, sexo o variedad de cáncer. Los índices de RC en los grupos administrados con ácido zoledrónico fueron similares pese a la presencia de metástasis ósea. Sin embargo, entre los participantes tratados con pamidronato, sólo el 61% de los pacientes sin metástasis obtuvieron la RC al décimo día vs. 80% de los que padecían esta patología.

Duración de la remisión completa y tiempo de recaída

El tiempo promedio de recaída en pacientes tratados con 4 mg u 8 mg de ácido zoledrónico fue de 30 días (p = 0.001) y 40 días (p = 0.007) respectivamente, mientras que en los receptores de pamidronato fue de 17 días (figura 3).¹⁴ Entre los pacientes que alcanzaron la RC, la duración mediana de la respuesta fue de 32 y 43 días para los tratados con 4 mg u 8 mg de ácido zoledrónico, respectivamente, en tanto en el grupo al que se administró pamidronato fue de 18 días.

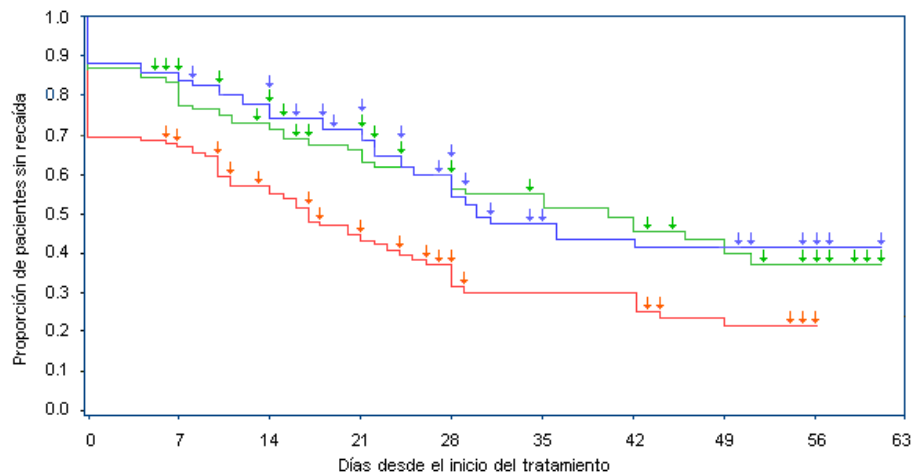


Figura 3. Estimación de Kaplan-Meier del tiempo de recaída por hipercalcemia luego del tratamiento con ácido zoledrónico 4 mg, 8 mg o pamidronato 90 mg. Las flechas indican los momentos de registro.¹⁴

Retratamiento con ácido zoledrónico

Se efectuó un nuevo tratamiento con 8 mg de ácido zoledrónico en 70 pacientes que sufrieron recaída luego de haber alcanzado la RC o que fueron refractarios (n = 15) al tratamiento inicial con ácido zoledrónico o pamidronato; sólo 69 participantes fueron evaluados respecto a la eficacia. Las

características demográficas de este grupo analizado fueron similares en su mayoría a las de la población participante del estudio completo. Aproximadamente 33% de pacientes tuvieron niveles iniciales de PRHP > pmol/l. Luego del retratamiento con 8 mg de ácido zoledrónico, los valores medios del CSC disminuyeron desde 3.17 mmol/l basales (es decir, después del tratamiento inicial) a 2.17 mmol/l en el día 10; además, se determinó que 36 participantes (52%) alcanzaron la RC al décimo día. La duración de la RC fue en promedio de 10.5 días, la duración mediana de la respuesta fue de 15 días y la mediana del tiempo hasta la recaída, de 8 días.

Seguridad

Los efectos adversos más comúnmente informados (fiebre, anemia, náuseas, constipación y disnea) ocurrieron con frecuencia similar entre los grupos tratados con ácido zoledrónico y con pamidronato (tabla 3).¹⁴

TABLA 3. Número de pacientes con efectos adversos más frecuentes (> 15%).

	Acido zoledrónico 4 mg n (%)	Acido zoledrónico 8 mg n (%)	Pamidronato 90 mg n (%)	Retratamiento con ácido zoledrónico 8 mg n (%)
Pacientes estudiados				
Total	86 (100)	98 (100)	103 (100)	70 (100)
Total con algún efecto adverso	81 (94.2)	94 (95.9)	95 (92.2)	50 (71.4)
Efectos adversos				
Fiebre	38 (44.2)	34 (34.7)	34 (33.0)	11 (15.7)
Anemia	19 (22.1)	27 (27.6)	18 (17.5)	8 (11.4)
Náuseas	25 (29.1)	21 (21.4)	28 (27.2)	8 (11.4)
Constipación	23 (26.7)	19 (19.4)	13 (12.6)	5 (7.1)
Disnea	19 (22.1)	18 (18.4)	20 (19.4)	6 (8.6)
Confusión	11 (12.8)	15 (15.3)	13 (12.6)	4 (5.7)
Insomnio	13 (15.1)	15 (15.3)	10 (9.7)	2 (2.9)
Vómitos	12 (14.0)	15 (15.3)	17 (16.5)	5 (7.1)
Hipopotasemia	10 (11.6)	12 (12.2)	16 (15.5)	4 (5.7)
Diarrea	15 (17.4)	10 (10.2)	17 (16.5)	8 (11.4)
Dolor abdominal	14 (16.3)	7 (7.1)	13 (12.6)	7 (10.0)

Los efectos adversos se ordenan según la frecuencia descendente mostrada para el tratamiento con ácido zoledrónico 8 mg. Adaptado con autorización de Major y colaboradores.¹⁴

Las reacciones adversas posiblemente relacionadas con la droga en estudio incluyeron fiebre, hipofosfatemia e hipocalcemia asintomática. Fueron informados efectos secundarios a nivel renal, con más frecuencia en los grupos tratados con ácido zoledrónico; a pesar de esto, la incidencia de cambios en la creatinina sérica de grado 3 o 4 fue baja y similar entre los grupos en tratamiento (tabla 4).¹⁴

TABLA 4. Número de pacientes con valores de toxicidad de grado 3 o 4 por creatinina sérica.

Pacientes con valores de creatinina sérica	Acido zoledrónico 4 mg (n = 86)	Acido zoledrónico 8 mg (n = 96)	Pamidronato 90 mg (n = 100)	Retratamiento con ácido zoledrónico 8 mg (n = 68)
Grado 3 n (%)	2 (2.3)	3 (3.1)	3 (3.0)	1 (1.5)
Grado 4 n (%)	0	2 (2.1)	1 (1.0)	1 (1.5)

Adaptado con autorización de Major y colaboradores.¹⁴

DISCUSION

Entre las pruebas clínicas efectuadas hasta el momento, éstas fueron las de mayor magnitud, realizadas de forma prospectiva, aleatorizada y comparativa, con el fin de evaluar 2 bisfosfonatos en pacientes con HPM. Los datos de eficacia demuestran que el ácido zoledrónico (en dosis de 4 mg u 8 mg) es superior a 90 mg de pamidronato para el tratamiento de HPM moderada a severa. La primera de estas drogas normalizó el calcio sérico dentro de los 4 a 10 días en un porcentaje significativamente alto de pacientes; además, estos participantes mantuvieron niveles de calcio sérico clínicamente aceptables por un tiempo mucho mayor que los individuos tratados con 90 mg de pamidronato.

Debido a que la administración de 4 mg de ácido zoledrónico fue tan efectiva como la de 8 mg en la población total de HPM, la primera resultó la dosis recomendada. A pesar de que la administración de 8 mg puede producir duración de la respuesta levemente mayor, no se recomienda su utilización por el gran potencialidad de daño renal. Luego de realizado el presente trabajo, se efectuaron 3 pruebas en más de 3 000 pacientes con metástasis ósea, o lesiones como tumores sólidos o mieloma múltiple; estos estudios demostraron la amplia eficacia del ácido zoledrónico y su superioridad en comparación con el pamidronato para el tratamiento y prevención de las complicaciones óseas. En dichos ensayos, las dosis repetidas de 8 mg de ácido zoledrónico produjeron riesgo mayor de elevación de la creatinina sérica; además, las pruebas demostraron que la perfusión durante 15 minutos de ácido zoledrónico (administrado cada 3 a 4 semanas) se asocia con riesgo menor de daño renal, en comparación con su perfusión por 5 minutos. Por lo tanto, basada en la mayor experiencia con el ácido zoledrónico, la recomendación actual sobre su dosificación es de 4 mg mediante perfusión por 15 minutos.^{15,16} A pesar de que pocos pacientes respondieron al retratamiento, el índice de respuesta del 52% observado en participantes con recaída o HPM refractaria es importante. La poca respuesta al retratamiento con bifosfonatos en la HPM ha sido sugerida en otras pruebas con menor número de pacientes.^{17,18} Una de las inquietudes acerca de estos trabajos fue el índice de respuesta menor al esperado (70%) con la administración de 90 mg de pamidronato, ya que en pruebas anteriores sobre HPM se informó que había normalizado el CSC en el 100% de los pacientes.^{10,19,20} A pesar de esto, existen diversas explicaciones razonables acerca de esta diferencia; entre los factores que pueden contribuir están los cambios en el tratamiento del cáncer y el diseño de los estudios. En trabajos previos con pamidronato, se evaluó sólo un número pequeño de pacientes (10 a 20) con una dosis de 90 mg, y los niveles basales de CSC eran inferiores a los 3.49 mmol/l (13.95 mg/dl) considerados en el grupo tratado con pamidronato en los trabajos actuales.

Además, los estudios anteriores requirieron de 24 a 48 horas de hidratación endovenosa previa al tratamiento con bifosfonatos, y hubo variaciones entre los trabajos respecto al grado de hipercalcemia requerida para iniciar el estudio y la definición de la respuesta.¹⁸ Es importante considerar que la presente fue una prueba prospectiva y aleatorizada con tratamientos equilibrados.

Otros dos bisfosfonatos que contienen nitrógeno también han sido evaluados para el tratamiento de HPM en pequeñas pruebas de fase II. Por ejemplo, en un estudio reciente de 147 participantes con un CSC inicial promedio de 3.4 mmol/l, la administración de ibandronato (4 mg o 6 mg por vía endovenosa) normalizó los niveles de calcio sérico en 76% y 77% de los pacientes, respectivamente.²¹ La respuesta fue dependiente de la dosis administrada, de la severidad de la hipercalcemia y de la variedad tumoral (los pacientes con cáncer mamario y tumores hematológicos tuvieron mejor respuesta que los participantes con otra clase de tumor).

En otro pequeño estudio en que participaron 59 pacientes con un CSC inicial mayor o igual a 2.88 mmol/l, la administración de dosis únicas de 5 mg, 10 mg o 15 mg de alendronato sódico permitió la RC en el 74% de los individuos.¹⁸ La tasa de respuesta más elevada (90%) fue alcanzada con 15 mg de la droga, pero solo 10 pacientes recibieron dicha dosis. Estos estudios sugieren que tales fármacos también tienen actividad en el tratamiento de HPM, pero en ausencia de pruebas comparativas aleatorizadas resulta difícil analizarlos con respecto a la administración de 90 mg de pamidronato o de 4 mg de ácido zoledrónico.

El ácido zoledrónico fue bien tolerado en el presente estudio, con un perfil de seguridad total similar al de 90 mg de pamidronato. La hipocalcemia y la hipofosfatemia ocurren con un poco más de frecuencia en pacientes tratados con ácido zoledrónico en comparación con los que reciben pamidronato, lo que puede obedecer a su actividad farmacológica más potente. Debido a que todos los bisfosfonatos endovenosos pueden ocasionar daños en el funcionamiento renal y que la HPM también puede afectarlo de modo adverso, la monitorización de la creatinina sérica es muy importante en la práctica de rutina; esta determinación ha de efectuarse especialmente cuando los pacientes presentan patologías subyacentes o concomitantes asociadas con daño renal, o cuando tienen función renal disminuida antes del tratamiento.

En conclusión, la administración de 4 mg de ácido zoledrónico mediante perfusión endovenosa durante 15 minutos proporciona un tratamiento más efectivo y conveniente para la HPM que el pamidronato, con niveles de seguridad similar. Además, esta droga puede ser considerada como el nuevo tratamiento estándar para la HPM. Desde su aprobación en el año 2001, el ácido zoledrónico ha sido aceptado de manera entusiasta por la comunidad médica mundial, e igualmente es preferido por los pacientes que toman en cuenta la conveniencia del menor tiempo de perfusión.

BIBLIOGRAFIA

1. Gucaip R, Theriault R, Gill I, Madajewicz S, Chapman R, Navari R, et al. Treatment of cancer-associated hypercalcemia. Double-blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate disodium and saline alone. *Arch Intern Med.* 1994;154:1935-1944.
2. Stewart AF, Horst R, Deftos LJ, Cadman EC, Lang R, Broadus AE. Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia: evidence for humoral and nonhumoral groups. *N Engl J Med.* 1980;303:1377-1383.
3. Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM, Simpson EL, Jacobs JW, Martin TJ. The hypercalcemia of cancer: clinical implications and pathogenic mechanisms. *N Engl J Med.* 1984;310:1718-1727.
4. Lang-Kummer J. Hypercalcemia. in: Groenwald SL, Goodman M, Froggee MH, et al, eds. *Cancer Nursing: Principles and Practice.* 3rd ed. Sudbury, Mass: Jones and Bartlett Publishers; 1993:644-661.
5. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med.* 1990;112:499-504.
6. Body JJ, Borkowski A, Cleeren A, Bijvoet OL. Treatment of malignancy-associated hypercalcemia with intravenous aminohydroxypropylidene diphosphonate. *J Clin Oncol.* 1986;4:1177-1183.
7. Body JJ, Magritte A, Seraj F, Sculier JP, Borkowski A. Aminohydroxypropylidene bisphosphonate (APD) treatment for tumor-associated hypercalcemia: a randomized comparison between a 3-day treatment and single 24-hour infusions. *J Bone Miner Res.* 1989;4:923-928.
8. Cantwell BM, Harris AL. Effect of single high dose infusions of aminohydroxypropylidene diphosphonate on hypercalcemia caused by cancer. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;294: 467-469.
9. Gucaip R, Ritch P, Wiernik PH, Sarma PR, Keller A, Richman SP, et al. Comparative study of pamidronate disodium and etidronate disodium in the treatment of cancer-related hypercalcemia. *J Clin Oncol.* 1992;10:134-142.
10. Nussbaum SR, Younger J, VandePol CJ, Gagel RF, Zubler MA, Chapman R, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J Med.* 1993;95:297-304.
11. Sawyer N, Newstead C, Drummond A, Cunningham J. Fast (4-h) or slow (24-h) infusions of pamidronate disodium (aminohydroxypropylidene diphosphonate [APD]) as single shot treatment of hypercalcemia. *Bone Miner.* 1990;9:121-128.
12. Thiébaud D, Jaeger P, Jacquet AF, Burckhardt P. A single-day treatment of tumor-induced hypercalcemia by intravenous amino-hydroxypropylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res.* 1986;1:555-562.
13. Green JR, Müller K, Jaeggi KA. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. *J Bone Miner Res.* 1994;9:745-751.
14. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol.* 2001;19:558-567.
15. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Mackey J, et al. Zoledronic acid versus pamidronate in the treatment of skeletal metastases in patients with breast cancer or osteolytic lesions of multiple myeloma: a phase III, double-blind, comparative trial. *Cancer J.* 2001;7:377-387.
16. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1458-1468.
17. Thiébaud D, Jaeger P, Burckhardt P. Response to retreatment of malignant hypercalcemia with the bisphosphonate AHPBP (APD): respective role of kidney and bone. *J Bone Miner Res.* 1990;5:221-226.
18. Nussbaum SR, Warrell RP Jr, Rude R, Glusman J, Bilezikian JP, Stewart AF, et al. Dose-response study of alendronate sodium for the treatment of cancer-associated hypercalcemia. *J Clin Oncol.* 1993;11:1618-1623.
19. Purohit OP, Radstone CR, Anthony C, Kanis JA, Coleman RE. A randomised double-blind comparison of intravenous pamidronate and clodronate in the hypercalcaemia of malignancy. *Br J Cancer.* 1995;72:1289-1293.
20. Ostenstad B, Andersen OK. Disodium pamidronate versus mithramycin in the management of tumour-associated hypercalcemia. *Acta Oncol.* 1992;31:861-864.
21. Ralston SH, Thiébaud D, Herrmann Z, Steinhauer EU, Thurlimann B, Walls J, et al. Dose-response study of ibandronate in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. *Br J Cancer.* 1997;75:295-300.

ELINAFIDA, ESTADO ACTUAL DE UNA NAFTALIMIDA ACTIVA

Columnista Experto de SIIC
Tamila L. Kindwall-Keller, DO



Medical Oncology Fellow, Division of Hematology/Oncology. Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J Solove Research Institute, The Ohio State University, Columbus, Ohio, EE.UU.

en colaboración con

Miguel A. Villalona-Calero, MD. Medical Oncologist, Associate Professor of Medicine. Division of Hematology/Oncology. Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J Solove Research Institute, The Ohio State University

Otro trabajo publicado: Villalona-Calero M, Kolessar J: "Mitomycin C as a Modulator of Irinotecan Anticancer Activity", *Oncology* 16(8, suppl 7): 21-25, 2002

Columbus, EE.UU. (**especial para SIIC**)

La investigación futura deberá establecer el esquema de quimioterapia con elinafida que se asocie con la menor toxicidad sin afectar su eficacia.

RESUMEN

La elinafida es una binaftalimida, formada por la unión de dos grupos naftalimida mediante un grupo de unión alquilamino. Induce citotoxicidad al intercalarse en el surco mayor de la hélice de ADN, con lo cual se altera la síntesis de ADN y su transcripción. Adicionalmente, la elinafida inhibe la actividad catalítica de la topoisomerasa II por un mecanismo único aún no identificado. En estudios preclínicos con xenoinjertos de tumores humanos, la elinafida inhibió el crecimiento en una variedad de modelos tumorales sólidos, inclusive cáncer de mama, melanoma, cáncer de pulmón y cáncer de colon. Se realizaron tres estudios clínicos en fase I para establecer la toxicidad de la elinafida en el hombre, así como para definir el mejor esquema de dosificación para un estudio en fase II. Los efectos adversos más frecuentemente observados con el fármaco son supresión medular y toxicidad neuromuscular que se manifiesta como debilidad proximal de las extremidades inferiores. Si bien los estudios de fase I mostraron efectos tóxicos, también se han observado respuestas parciales en tumores sólidos refractarios y con recidiva previa, tales como mesotelioma, cáncer pancreático, cáncer de mama en varones refractario a antraciclina, melanoma y carcinoma seroso papilar del peritoneo, un tumor histológicamente similar al cáncer de ovario. Además, en pacientes con cáncer de pulmón no a células pequeñas se apreció estabilización tumoral prolongada. La actividad antineoplásica tan manifiesta observada con elinafida en tumores sólidos previamente tratados y refractarios avala investigaciones futuras para definir con precisión la toxicidad y eficacia, y para establecer los pasos en su desarrollo como un nuevo agente antitumoral.

Palabras clave: mitotoxicidad, resistencia a drogas, intercalación en el ADN, elinafida.

ABSTRACT

Elinafide is a bis-naphthalimide formed by joining two naphthalimide groups with an alkylamino linker. It induces cytotoxicity by bis-intercalating into the major groove of the DNA helix causing disruption of DNA synthesis and transcription. Additionally, elinafide inhibits topoisomerase II catalytic activity by a unique and yet unidentified mechanism. In preclinical studies using human tumor xenografts, elinafide inhibited tumor growth in a variety of solid tumor models including breast cancer, melanoma, lung cancer and colon cancer. Three clinical phase I studies have been performed to access the toxicity of elinafide in humans as well as to find the best dosing administration schedule to take to a phase II trial. The most common toxicities seen with the administration of elinafide included myelosuppression and a neuromuscular toxicity manifested by proximal lower extremity weakness. Despite the toxicities of elinafide on the phase I trials, several partial responses were seen in previously relapsed and refractory solid tumors including mesothelioma, pancreatic cancer, anthracycline refractory male breast cancer, melanoma, and papillary serous carcinoma of the peritoneum, a tumor histologically similar to ovarian cancer. Prolonged stabilization was also seen in patients with non-small cell lung cancer. The impressive anti-neoplastic activity seen with elinafide in previously treated refractory solid tumors suggests that further studies of determinants of toxicity and activity are warranted for elinafide. Information from these studies would increase or understanding of elinafide and provide new insights into its development as an anti-tumor agent.

Key words: myotoxicity, drug resistance, DNA intercalation, elinafide

Las naftalimidias son una nueva clase de agentes que se intercalan en el ADN e inhiben la topoisomerasa. Fueron desarrolladas para incorporar componentes estructurales esenciales de varias moléculas antitumorales bien definidas, como ácido aristolóquico, tilorona, CG-603 y cicloheximida, en una molécula única.¹ La elinafida (LU 79553), N,N'-bis[2-(1,8-naftalimido)etil]-1,3-diaminopropano bimetanosulfonato, es una binaftalimida formada por la unión de dos moléculas de naftalimida mediante un grupo alquilamino (figura 1).^{2,3}

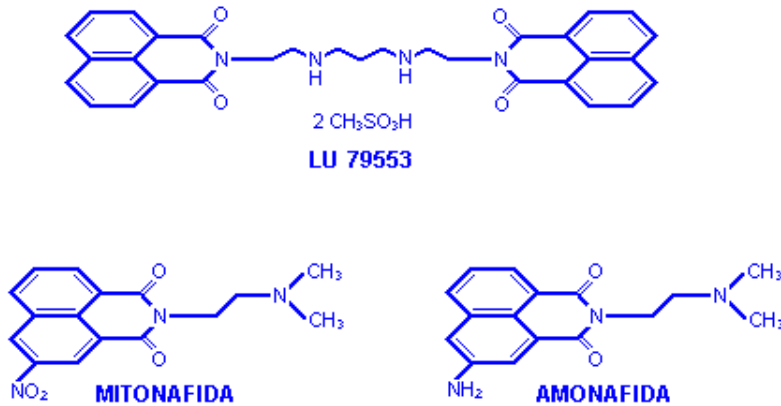


Figura 1. Estructura química de la LU 79553, la mitonafida y la amonafida. Fuente: Villalona-Calero MA, et al: "Phase I and Pharmacokinetic Study of LU79553, a DNA Intercalating Bisnaphthalimide, in Patients With Solid Malignancies", *J Clin Oncol* 19(3):857-869, 2001. Reimpreso con autorización de la American Society of Clinical Oncology.

La elinafida tiene mayor afinidad de unión al ADN que las mononaftalimidias debido a que se intercala en el surco mayor de la hélice del ADN, con lo cual mejora la citotoxicidad *in vitro* e *in vivo*.^{4,8} Debido a que la elinafida no tiene sustituciones amina en los grupos naftalimida, no se metaboliza por N-acetilación. Por este motivo, las diferencias farmacogenéticas del fenotipo acetilador no se asocian con diferencias interindividuales en el metabolismo tal como se observa con la amonafida, una mononaftalimida.⁶ Los estudios de investigación mostraron que la elinafida induce citotoxicidad por la doble intercalación en el surco mayor de la hélice del ADN, con lo cual se interrumpe la síntesis del ADN, la transcripción y la segregación cromosómica.^{5-7,9} Además, la elinafida inhibe la actividad catalítica de la topoisomerasa II mediante un mecanismo de acción único que aún no se ha identificado con precisión.⁶ En forma llamativa, la elinafida no estabiliza el complejo de ADN-topoisomerasa II tal como lo hacen fármacos como doxorubicina, VP-16 y m-AMSA.⁶ La elinafida tiene mayor citotoxicidad en líneas celulares tumorales humanas y xenoinjertos que la mitonafida y la amonafida. La elinafida también fue eficaz en tumores con resistencia a múltiples drogas asociada con mayor expresión de glucoproteína P y por la alteración de la topoisomerasa II. Sin embargo, en estos casos se requieren concentraciones mayores de la droga para inducir la misma citotoxicidad que en tumores no resistentes.⁶

ESTUDIOS PRECLINICOS

En estudios preclínicos, la elinafida demostró actividad antineoplásica sustancial en sistemas de cultivo de tejidos y xenoinjertos tumorales humanos; fue evaluada en líneas celulares humanas y murinas, y mostró ser potente agente citotóxico.

Aproximadamente el 75% de todas las células tumorales evaluadas en ensayo de formación de colonias tumorales se inhibió con elinafida en una concentración de 1 μ M, mientras que las células de cáncer de mama, pulmón, melanoma y ovario se inhibieron con concentraciones de 0.1 μ M.¹⁰ Respecto de xenoinjertos tumorales humanos, la elinafida mostró efecto curativo en modelos de cáncer de mama precoz y avanzado (MX-1) y melanoma (LOX).⁶ Llamativamente, se obtuvieron regresiones parciales y ocasionalmente curación en el modelo de carcinoma pulmonar menos sensible (LX-1).⁶ Ocasionalmente, en modelos de carcinoma de colon (CX-1, DLD-1) se comprobaron regresiones parciales y en la mayoría de los tumores se constató un retardo en el crecimiento del tumor.⁶ La administración en forma diaria durante 5 días, dos veces por semana o semanalmente fue

más eficaz que un único tratamiento.⁶ Los estudios de toxicidad en ratas, ratones y perros mostraron efectos en tejidos con rápida proliferación, como el hematopoyético, el linfoide y los órganos gastrointestinales. Las dosis letales o casi letales evidenciaron degeneración del músculo cardíaco y del músculo esquelético en estudios posmortem de roedores y perros. Otro efecto relacionado con la droga, cuando se utilizaron dosis más altas, fue la inflamación en el sitio de la inyección y cambios inflamatorios en nefronas e intersticio del riñón que no revirtieron por completo.⁶

ESTUDIOS CLINICOS

La marcada actividad antitumoral en estudios *in vivo* e *in vitro*, incluso en neoplasias resistentes a múltiples fármacos, y las ventajas metabólicas en comparación con amonafida, motivaron que la elinafida se estudiara en el hombre. Los ensayos de seguridad se realizaron simultáneamente con una variedad de esquemas diseñados para determinar la máxima dosis tolerada y la relación entre el esquema empleado, la toxicidad y metabolismo. En la tabla 1 se resume la toxicidad en relación con el aumento gradual de la dosis, tal como se registró en dichos estudios.

La primera investigación evaluó elinafida administrada una vez cada 21 días en pacientes con tumores sólidos.¹¹ Con dosis de inicio de 10 mg/m², la primera manifestación de toxicidad fue inflamación en el sitio de la inyección. A causa de la flebitis química, se empleó un catéter venoso central en los enfermos que debían recibir 100 mg/m² o más por infusión. En forma global, 50 pacientes con cáncer de pulmón, colorrectal, de páncreas y de mama recibieron 120 ciclos de quimioterapia, en promedio dos ciclos por enfermo. La dosis recomendada en este estudio se definió en 100 mg/m²/ciclo cuando la elinafida se administró cada tres semanas. La mielosupresión y un síndrome neuromuscular lentamente reversible fueron las toxicidades limitantes de dosis a 120 mg/m²/ciclo. Tres de seis pacientes tratados con dicha dosis presentaron neutropenia y trombocitopenia grado 3 o 4 y síntomas neuromusculares grado 3.

El estudio fue luego realizado con un nuevo esquema de dosificación, en el cual la elinafida se repitió cada 6 semanas;¹¹ como pareció tolerarse, se administraron dosis de hasta 160 mg/m². Sin embargo, 8 de 9 enfermos tratados con este esquema tuvieron progresión de la enfermedad antes de que pudiera repetirse el segundo ciclo, lo cual limitó la posibilidad de evaluar la toxicidad acumulada. Cabe mencionar que un paciente que recibió 70 mg/m² de elinafida cada tres semanas desarrolló descenso asintomático en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de 63% antes del tratamiento a 43% 15 días después del segundo ciclo de elinafida. Se registraron dos respuestas parciales, una en un enfermo con un mesotelioma y otra en un paciente con cáncer de páncreas.¹¹ La segunda investigación evaluó elinafida administrada semanalmente durante tres semanas consecutivas, cada cuatro semanas. En 27 individuos pudo determinarse la toxicidad.¹² El incremento consistió en 5 a 35 mg/m² por semana sin toxicidad mayor. En dosis de 45 mg/m² por semana se notó debilidad muscular proximal en extremidades inferiores en 3 de los 6 enfermos tratados. Esta toxicidad grado 2 fue reversible en todos los casos. Sin embargo, cuando la dosis se elevó a 60 mg/m² por semana, 4 de 6 sujetos experimentaron debilidad muscular grave y uno de ellos falleció por parálisis bulbar y aspiración.¹² Un enfermo desarrolló miocardiopatía dilatada y su fracción de eyección descendió de 65% a 35% con dosis de elinafida de 60 mg/m².¹² La evaluación posmortem reveló miocardiopatía que simuló cardiotoxicidad por antraciclina (M. Martín, comunicación personal).

La creatinquinasa se elevó en el 50% de los enfermos del estudio; las biopsias musculares practicadas en cuatro de ellos mostraron compromiso miopático con fibras necróticas y depósitos granulares eosinofílicos. Además, se observó mielosupresión en relación con dosis de 60 mg/m² por semana, con neutropenia grado 4 en 3 de 6 pacientes y un episodio de sepsis neutropénica y muerte. Un hombre con cáncer de mama refractario a antraciclina tuvo una respuesta parcial en una metástasis pleural y un enfermo con melanoma metastásico tuvo 50% o más de reducción en el tamaño y número de los nódulos pulmonares metastásicos aunque simultáneamente aparecieron lesiones en el sistema nervioso central.¹² Finalmente, con un esquema diario durante 5 días cada tres semanas, 30 enfermos con tumores sólidos avanzados recibieron 105 cursos de elinafida en dosis que osciló de 2 a 24 mg/m²/día administrados en 30 minutos a 3 horas.¹³ El principal efecto adverso no hematológico de este esquema fue la miopatía proximal acumulada, que imposibilitó la repetición del tratamiento en dosis superiores a los 18 mg/m² por día. Un hombre desarrolló miopatía proximal grave y disfunción eréctil además de neutropenia breve grado 4 luego del tercer curso de elinafida en dosis de 24 mg/m²/día. En otro enfermo se vio disfunción eréctil grave, miopatía proximal moderada y neutropenia breve grado 4 luego del tercer curso con el mismo nivel de dosis. La creatinquinasa sérica se elevó en estos individuos y la electromiografía demostró actividad espontánea y de inserción con potenciales miopáticos pequeños de unidades motoras con reclutamiento precoz. La biopsia muscular de ambos pacientes reveló depósitos de material granular fino azul verdoso e inclusiones citoplasmáticas pleomórficas (figura 2).

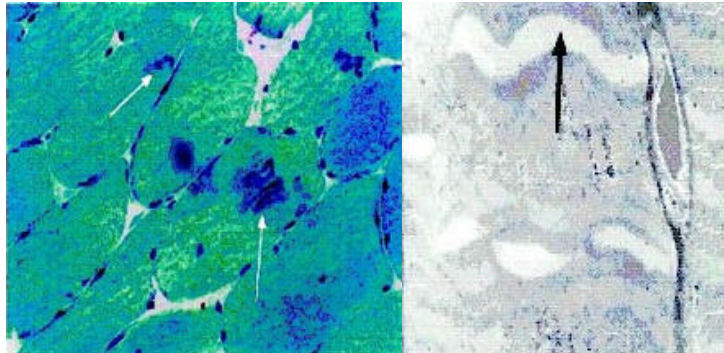


Figura 2. Cortes tisulares representativos de biopsia muscular en un paciente con miopatía clínica¹³. (Izquierda) Coloración tricrómica Gomori (x 440). (Derecha) Microscopía electrónica (x 2 900). Las flechas indican inclusiones citoplasmáticas. Fuente: Villalona-Calero MA, et al: "Phase I and Pharmacokinetic Study of LU79553, a DNA Intercalating Bisnaphthalimide, in Patients With Solid Malignancies", *J Clin Oncol* 19(3):857-869, 2001.

Reimpreso con autorización de la American Society of Clinical Oncology.

La evaluación muscular ultraestructural con microscopía electrónica mostró alteración miofibrilar grave y cuerpos citoplasmáticos semejantes a los que se observan en la miopatía miofibrilar. A diferencia de los otros dos estudios en los cuales uno de los enfermos presentó cierta toxicidad cardiológica, la función cardíaca no se alteró en forma sustancial en esta investigación. La fracción de eyección ventricular izquierda según el MUGA (*multiple gated acquisition*) estuvo dentro de los parámetros normales y no hubo diferencias entre los valores pretratamiento y postratamiento. En forma similar a las investigaciones previas, fue necesaria la infusión por un acceso venoso central por la flebitis química en el sitio de infusión.

La enfermedad se mantuvo estable durante 7 a 10 meses en dos pacientes con cáncer pulmonar no a células pequeñas que habían tenido progresión durante la quimioterapia basada en platino.¹³ Además, se comprobó respuesta parcial en una mujer con carcinoma seroso papilar del peritoneo luego de recibir 6 cursos de elinafida en dosis de 14 mg/m²/día. Su enfermedad había progresado en forma rápida luego de quimioterapia con que incluyó carboplatino/ciclofosfamida y paclitaxel/cisplatino antes de recibir elinafida. En forma llamativa, la respuesta parcial en esta enferma persistió aún después de completar 20 cursos totales y en el momento de comenzar un nuevo regimen de quimioterapia 22 meses después del inicio de la elinafida. Aunque no se registró toxicidad que limitara la dosis durante el primer curso en ninguna de las dosis analizadas, debido a la toxicidad acumulada observada, los autores recomendaron dosis de 18 mg/m²/día.

FARMACOCINETICA

El estudio farmacocinético permitió la evaluación del comportamiento farmacológico de la elinafida en diferentes esquemas de administración. En forma global, el fármaco tiene una vida media prolongada (50 a 80 horas) y luego de la administración repetida se acumula moderadamente en plasma.¹¹⁻¹³ La farmacocinética de la elinafida no fue dosis dependiente; la exposición sistémica aumentó en forma lineal con el aumento de la dosis en los tres estudios. La fracción de droga intacta excretada por orina fue baja, inferior al 5% de la dosis y no dependió de ella.¹³ El modelo de tres compartimientos fue el que mejor describió la relación plasmática entre concentración y tiempo. El volumen de distribución en el estado de equilibrio determinado mediante este modelo fue amplio, aproximadamente 100 veces mayor que el volumen del compartimiento central, lo cual indicó rápida distribución en los tejidos periféricos seguida de dos fases más lentas de disponibilidad. Debido a que el estudio farmacocinético se realizó durante el primer ciclo, y en virtud de que la toxicidad apareció luego de dos o tres ciclos de terapia, es difícil determinar la relación entre la concentración plasmática y la toxicidad. Sin embargo, en el estudio de cinco administraciones diarias, los valores del área bajo la curva de concentración vs. tiempo (ABC) fueron superiores en pacientes que presentaron miopatía grado 2 o mayor o neutropenia grado 4 en comparación con los pacientes que no tuvieron estas manifestaciones.¹³

DISCUSION

La capacidad única de intercalarse en el ADN y el modo de interacción con la topoisomerasa II, en combinación con su potencia, amplio espectro y actividad frente a tumores refractarios hacen que elinafida sea un agente muy interesante desde el punto de vista antitumoral. Su exclusivo mecanismo de acción depende de dos grupos cromóforos ligados por una unión alquilamino. Los grupos cromóforos se intercalan en el surco mayor de la hélice de ADN, con lo cual se altera su síntesis y transcripción.

En virtud de los resultados de los estudios preclínicos, las investigaciones revelaron un patrón único de toxicidad y de actividad en enfermedades malignas refractarias.

Los hallazgos clínicos, de laboratorio y electrofisiológicos en los estudios clínicos realizados hasta la fecha indican que la elinafida induce un proceso miopático primario.

Este fenómeno se confirmó mediante estudios ultraestructurales en biopsias de músculo de los pacientes afectados. Asimismo, en dos de tres investigaciones se comprobó el compromiso del músculo cardíaco.

Los mecanismos por los cuales el fármaco estóxico a nivel muscular periférico y cardíaco se desconocen. En sujetos que ingirieron grandes cantidades de clorhidrato de emetina por infección crónica por *Entamoeba histolytica* se describió una miopatía proximal similar. Lo mismo ocurrió en personas con trastornos de la alimentación y abuso de jarabe de ipecacuana, como inductor de emesis, cuyo principal componente es el clorhidrato de emetina.^{14,15} Las manifestaciones neuromusculares del clorhidrato de emetina son debilidad, dolor, dolor a la palpación y rigidez de los músculos esqueléticos especialmente en el cuello y en las extremidades proximales. La debilidad y malestar en los músculos proximales remiten luego de la interrupción del tratamiento con clorhidrato de emetina. Las aminotrasferasas séricas, la creatinquinasa y la aldolasa se elevan en forma moderada. La electromiografía revela aumento de la actividad de inserción, fibrilaciones y potenciales de unidades motoras miopáticas en la musculatura comprometida. La velocidad de conducción motriz y sensitiva no muestra alteraciones marcables. En estos enfermos también puede sobrevenir dolor torácico, taquicardia, disnea, hipotensión y alteraciones electrocardiográficas. Es de notar que la miocardiopatía dilatada asociada con insuficiencia cardíaca congestiva, arritmia y muerte súbita también ha sido descrita en pacientes que abusan de jarabe de ipecacuana.^{14,15} Aunque el mecanismo de toxicidad de la emetina se desconoce, el miocardio de ratas tratadas con este agente y con el antitumoral cicloheximida, que comparte con elinafida el mismo anillo glutarimida, tiene menor incorporación de leucina en la actomiosina, necesaria para la contracción.¹⁶ En forma llamativa, el anillo de glutarimida de la elinafida parece ser responsable de su mayor eficacia en comparación con otras binaftalimidias.

CONSIDERACIONES PARA EL DESARROLLO FUTURO

La eficacia antitumoral de la elinafida, tal como quedó ejemplificada en un paciente con carcinoma papilar peritoneal resistente al platino y al taxano (una neoplasia histológicamente semejante al cáncer de ovario), justifica la adopción de diversas estrategias que puedan asociarse con menor toxicidad sin pérdida de la eficacia antitumoral.

Tal como se muestra en la tabla 1, los datos clínicos sugieren que existe un umbral de dosis por encima del cual es probable que aparezcan toxicidad hematológica y toxicidad neuromuscular. Los resultados de estudios en fase I indican que la dosis única y la dosis total acumulada pueden ser determinantes clave de toxicidad. El modelo de tres compartimientos con amplio volumen de distribución según los datos farmacocinéticos sugiere distribución amplia y preferencial en el músculo esquelético y cardíaco, probablemente en relación con el elevado metabolismo de la droga en estos tejidos.

TABLA 1. Aumento de la dosis y toxicidad con elinafide en estudios clínicos.

Referencia	Nivel de dosis (mg/m ² /infusión)	Cursos totales por paciente	Pacientes con miopatía grado 2	Pacientes con mielosupresión grado 4	Dosis por ciclo (mg/m ²)	Dosis total (mg/m ²) en pacientes con miopatía o mielosupresión
11	70-90	9/30	3	1	70-90	280-450
	100	11/20	1	0	100	300
	120	6/14	3	3	120	360
	100 (*)	9/10	1	0	100	200
	160 (*)	4/7	1	0	160	160
12	5-17	9/29	0	0	15-51	-
	25-35	6/10	0	0	75-105	-
	45	6/13	3	0	135	270-405
	60	7/12	4	3	180	180-540
13	2-10	15/57	0	0	10-50	-
	14	3/23	1	0	70	350
	18	6/13	2	1	90	270
	24	6/12	2	2	120	360

Ref 11, dosificación una vez cada 21 días o cada 6 semanas (*).

Ref 12, una vez por semana durante tres semanas, cada 4 semanas.

Ref 13, diariamente durante 5 días, cada 3 semanas.

Un abordaje posible para eliminar la toxicidad podría ser aumentar el intervalo de administración y dejar tiempo suficiente para la depuración de la elinafida o sus metabolitos del músculo esquelético o cardíaco. Esta estrategia no se asoció con diferencias significativas en la intensidad de la dosis cuando el intervalo de administración de una única dosis se aumentó de 3 a 6 semanas (dosis limitante de toxicidad de 120 mg/m² cada 3 semanas y 160 mg/m² cada 6 semanas).¹¹ Esto puede tener consecuencias en relación con la actividad antitumoral del fármaco. Además, en caso de que la toxicidad en músculo esquelético y cardíaco refleje lesión progresiva por acumulación de la droga en los tejidos a lo largo del tiempo, un mayor período entre las exposiciones no sería capaz de reducir la incidencia y gravedad de la toxicidad sin comprometer la dosis total administrada. Este fenómeno ha sido documentado en el caso de la cardiotoxicidad relacionada con doxorrubicina.¹⁷⁻¹⁹ La naturaleza acumulativa de la toxicidad por elinafida probablemente represente mayor nivel tisular del fármaco en comparación con la concentración en plasma.

En el caso de que exista un umbral pico de concentración por encima del cual elinafida se distribuye preferentemente en tejido muscular, no alcanzar ese umbral sería una forma posible de reducir la incidencia y gravedad de la toxicidad sin afectar la intensidad de la dosis. Este abordaje sólo sería de valor en caso de que la exposición del tejido tumoral a la droga ocurra en concentraciones por debajo del umbral muscular. Si se tiene en cuenta que cuando un fármaco se administra en forma repetida a intervalos regulares, la concentración en plasma aumenta hasta que la eliminación y la administración se igualan, el uso de dosis más pequeñas a intervalos más cortos reduciría las oscilaciones en la concentración de la droga. La actividad antitumoral observada en un paciente que recibió 14 mg/m² diarios durante 5 días hace pensar que la concentración pico alta no es necesaria en la eficacia antineoplásica.¹³ El concepto discutido previamente alienta la evaluación de esquemas de infusión continua, con los cuales se evitan las concentraciones pico altas.

En resumen, la elinafida es eficaz contra neoplasias sólidas malignas refractarias. La dosis única y la acumulación de dosis son hechos importantes en la toxicidad. Se requiere más investigación para comprender mejor el mecanismo de acción de este agente así como su perfil de toxicidad. Los resultados de estas investigaciones aumentarán el conocimiento acerca de la droga y brindarán nuevas posibilidades de uso como un agente antitumoral.

BIBLIOGRAFIA

1. Brana MF, Castellano JM, Roldan CM, Santos A, Vazquez D, Jimenez A. Synthesis and mode(s) of action of a new series of imide derivatives of 3-nitro-1,8 naphthalic acid. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1980;4:61-66.
2. Brana MF, Castellano JM, Moran M, Perez de Vega MJ, Perron D, Conlon D, Bousquet PF, Romerdahl CA, Robinson SP. Bis-naphthalimides 3: synthesis and antitumor activity of N,N'-bis[2-(1,8-naphthalimido)-ethyl] alkanediamines. *Anticancer Drug Des.* 1996;11:297-309.
3. Brana MF, Castellano JM, Perron D, Maher C, Conlon D, Bousquet PF, George J, Qian XD, Robinson SP. Chromophore-modified bis-naphthalimides: synthesis and antitumor activity of bis-dibenz[de,h]isoquinoline-1,3-diones. *J Med Chem.* 1997;40:449-454.
4. Brana MF, Castellano JM, Moran M, Perez de Vega MJ, Romerdahl CR, Qian XD, Bousquet P, Emling F, Schlick E, Keilhauer G. Bis-naphthalimides: a new class of antitumor agents. *Anticancer Drug Des.* 1993;8:257-268.
5. Brana M, Castellano J, Moran M, et al. Bisnaphthalimides, synthesis and biological activity of 5,6 acenaphthalimido alkyl-1,8-naphthalimidoalkyl-amines. *Eur J Med Chem.* 1995;30:235-239.
6. Bousquet PF, Brana MF, Conlon D, Fitzgerald KM, Perron D, Cocchiario C, Miller R, Moran M, George J, Qian XD, Keilhauer G, Romerdahl CA. Preclinical evaluation of LU 79553: a novel bis-naphthalimide with potent antitumor activity. *1995;55:1176-1180.*
7. Bailey C, Brana M, Waring MJ. Sequence-selective intercalation of antitumor bis-naphthalimides into DNA. Evidence for an approach via the major groove. *Eur J Biochem.* 1996;240:195-208.
8. Romerdahl C, Brana M. Bisnaphthalimides, synthesis and pre-clinical evaluation, in Teicher B (ed). *Cancer Therapeutic: Experimental and Clinical Agents.* Totowa, NJ, Humana Press Inc, 1997.
9. Gallego J, Reid BR. Solution structure and dynamics of a complex between DNA and the antitumor bisnaphthalimide LU-79553: intercalated ring flipping on the millisecond time scale. *Biochemistry.* 1999;38:15104-15115.
10. Villalona-Calero M, Degen D, Bousquet P, Von Hoff D. LU 79553: evaluation by human tumor clonogenic assay of a novel naphthalimide. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 1996;37:398.
11. Hanauske AR, Awada A, Thödtmann R, Höppener F, Wanders J, von Broen I-M, Piccart MJ. A phase I study of LU 79553 administered every 21 days in patients (pts) with solid tumors: and EORTC/ECSCG study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1998;17:234a.
12. Martín M, Casado A, Benavides A, Alonso JL, Garcia-Carbonero I, Sastre J, Moreno E, Díaz-Rubio E. Phase I study of elinafide in solid tumors. *Ann Oncol.* 1998;9(suppl2):63.
13. Villalona-Calero MA, Eder JP, Toppmeyer DL, Allen LF, Fram R, Velagapudi R, Myers M, Amato A, Kagen-Hallet K, Razvillas B, Kufe DW, Von Hoff DD, Rowinsky EK. Phase I and pharmacokinetic study of LU79553, a DNA intercalating bisnaphthalimide, in patients with solid malignancies. *J Clin Oncol.* 2001;19:857-869.
14. Palmer EP, Guay AT. Reversible myopathy secondary to abuse of ipecac in patients with major eating disorders. *N Eng J Med.* 1985;313:1457-1459
15. Adler AG, Walinsky P, Krall RA, Cho SY. Death resulting from ipecac syrup poisoning. *J Am Med Assoc.* 1980;243:1927-1928.
16. Beller BM. Observations on the mechanism of emetine poisoning of myocardial tissue. *Circ Res.* 1968;22:501-505.
17. Von Hoff DD, Laynard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozenowicz M, Muggia FM. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91:710-717
18. Stewart DJ, Grewaal D, Green RM, Mikhael N, Goel R, Montpetit VA, Redmond MD. Concentrations of doxorubicin and its metabolites in human autopsy heart and other tissues. *Anticancer Res.* 1993;13:1945-1952.
19. Legha SS, Benjamin RS, Mackay B, Ewer M, Wallace S, Valdivieso M, Rasmussen SL, Blumenschein GR, Freireich EJ. Reduction of doxorubicin cardiotoxicity by prolonged continuous intravenous infusion. *Ann Intern Med.* 1982;96:133-139

RIESGO DE LINFOMA NO HODGKIN ASOCIADO CON LA ENFERMEDAD CELÍACA



Dr. Carlo Catassi

Investigador del Center for Celiac Research, University of Maryland.
Profesor del Departamento de Pediatría, Università di Ancona.
Ultimo trabajo publicado: *Risk of non-Hodgkin lymphoma in celiac disease*, JAMA 287(11):1413-1419, 2002

Baltimore, EE.UU. (**especial para SIIC**)

El **doctor Carlo Catassi** respondió a las preguntas del Columnista Experto de **SIIC**, **doctor William Dickey**, sobre su trabajo acerca del riesgo de linfoma asociado con la enfermedad celíaca. El **doctor Dickey** es Consultor en Gastroenterología del Altnagelvin Hospital, en Londonderry, Irlanda del Norte, y autor del trabajo *Identificación de la enfermedad celíaca en la atención primaria*, <<http://www.siicsalud.com/dato/dat013/99d09026.htm>>.

Las investigaciones conducidas por el **doctor Catassi** demostraron que la enfermedad celíaca se asocia con un riesgo aumentando de padecer linfoma no-Hodgkin, especialmente afectando a linfocitos T, y en el tracto intestinal.

Según explicó a **SIIC**, estas conclusiones fueron obtenidas en un estudio de casos y controles realizado entre 1996 y 1999 en varios centros de investigación italianos. Los casos fueron más de 650 pacientes mayores de 20 años con linfoma no-Hodgkin en cualquier localización primaria y de cualquier tipo histológico. Los controles, más de 5 000 hombres y mujeres sanos.

Todos los participantes fueron sometidos a pruebas de detección de anticuerpos antiendomiso de tipo A, a partir de las cuales se diagnosticó la enfermedad celíaca.

El **doctor Catassi** observó que el 0.92% de los pacientes con linfoma padecía además enfermedad celíaca, en comparación con el 0.42% de los controles. Entre los primeros, además, predominaron los tumores a células T, y los localizados en el intestino.

El experto, quien ha publicado trabajos en las revistas *Journal of the American Medical Association* y *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, destaca que esta asociación, si bien es significativa, no tiene la importancia suficiente como para justificar el rastreo masivo de la enfermedad celíaca en los pacientes con linfoma.

SIIC: Su definición de enfermedad celíaca no tratada se basó en un resultado positivo en la prueba de detección de anticuerpos antiendomiso (EmA). Se ha sugerido que hasta el 20% de los pacientes con enfermedad celíaca no presenta estos anticuerpos. ¿La exclusión de los pacientes EmA negativos podría haber afectado sus resultados?

Dr. Carlo Catassi: Soy consciente de la posibilidad de que haya pacientes con enfermedad celíaca que no presentan anticuerpos antiendomiso, aún si la frecuencia de esta situación no está muy clara todavía (en mi experiencia, es mucho menor del 20%).

Sin embargo, no creo que esta posibilidad pueda haber afectado nuestros resultados, ya que los casos y los controles fueron incluidos de manera simétrica de acuerdo con este potencial factor de selección. En otras palabras, la estimación del riesgo de padecer linfoma no-Hodgkin no está sesgada, ya que el porcentaje de pacientes celíacos EmA negativos es el mismo en la población general (grupo control) como en los pacientes con linfoma no-Hodgkin inicialmente (grupo de casos). La bibliografía disponible, por cierto, no indica que exista una respuesta anormal en los anticuerpos antiendomiso en los pacientes con diagnóstico reciente de linfoma no-Hodgkin.

SIIC: ¿Cuántos de los pacientes con linfomas intestinales pequeños exhibían atrofia vellosa, o exceso de linfocitos intraepiteliales indicadores de enteropatía relacionada con el gluten, aún en ausencia de anticuerpos antiendomiso?

C.C.: Esta es una pregunta muy interesante. Lamentablemente no puedo responderla, ya que el protocolo de nuestro estudio no requería el control de las biopsias intestinales de los pacientes con resultados negativos para los anticuerpos antiendomiso, a menos que el diagnóstico de enfermedad celíaca se hubiese realizado antes de la aparición del linfoma no-Hodgkin.

SIIC: El linfoma a menudo tiene un pronóstico desfavorable. Usted ha sugerido que la detección de la enfermedad celíaca y su tratamiento podrían ser beneficiosos para estos pacientes, a pesar de que el hecho de seguir una dieta libre de gluten es difícil. ¿Qué pacientes verían una mejora más importante en su calidad de vida con esta medida?

C.C.: Yo considero que la calidad de vida podría mejorarse en los pacientes con linfoma no-Hodgkin en cualquier localización primaria y de cualquier tipo histológico, tratando la enfermedad celíaca asociada. La absorción de drogas que requieren un transporte a través de la mucosa del intestino delgado puede mejorarse en los pacientes con linfoma no-Hodgkin y enfermedad celíaca activa, mediante una dieta libre de gluten.

Desde la perspectiva de la salud pública, sin embargo, nuestro estudio sugiere que el rastreo en todos los pacientes con linfoma no-Hodgkin en el momento del diagnóstico probablemente no tenga una buena relación entre el costo y la eficacia, ya que el riesgo de que haya enfermedad celíaca asociada es bastante bajo.

Por otro lado, sería definitivamente recomendable realizar el rastreo de la enfermedad celíaca en los pacientes con linfoma a células T o linfoma intestinal (incluyendo el de células B), ya que este subgrupo de pacientes con linfoma no-Hodgkin muestra un riesgo elevado de padecer enfermedad celíaca asociada.

SIIC: ¿Cree que debemos mencionar el riesgo de este tipo de enfermedad maligna a los pacientes celíacos recientemente diagnosticados, algunos de los cuales se niegan a seguir una dieta libre de gluten, en especial si sus síntomas son leves?

C.C.: Dado que el riesgo de linfoma es al parecer bastante bajo, creo que es éticamente apropiado mencionarlo sin asustar al paciente remarcando excesivamente este evento poco probable. Yo acostumbro a discutir la necesidad de la dieta libre de gluten, informando al paciente que este tipo de alimentación en general mejora el bienestar psicofísico en los afectados por la enfermedad celíaca (aún en la llamada forma silenciosa), y que puede, en cierta medida, prevenir la mayoría de las complicaciones a largo plazo, especialmente la osteoporosis, la anemia y la infertilidad.

SIIC: ¿Planean realizar nuevas investigaciones sobre este tema?

C.C.: No. Por otra parte, mis colegas y yo estamos participando en un estudio europeo cuyo objetivo es verificar nuestros resultados, en una muestra más numerosa de pacientes. Este estudio, que es realizado con fondos aportados por la Unión Europea, ha completado recientemente la etapa de reclutamiento de pacientes y controles.

Los resultados de la investigación del doctor Catassi muestran que existe una relación entre el linfoma no Hodgkin y la enfermedad celíaca, si bien por el momento no se justifica el rastreo de los pacientes con ambos cuadros

INVESTIGAN LAS MUTACIONES GENÉTICAS ASOCIADAS CON EL CÁNCER DE MAMA Y OVARIO



Dr. John O. Schorge

Profesor Asistente, División de Oncología Ginecológica, University of Texas Southwestern Medical Center.

Ultimo trabajo publicado: *Germline BRCA1-2 mutations in non-Ashkenazi families with double primary breast and ovarian cancer* Gynecologic Oncology 83(2):383-387, 2001.

Dallas, EE.UU. (**especial para SIIC**)

En una entrevista concedida al **doctor Mariano Martín-Loeches de la Lastra**, el **doctor John Schorge** presentó los resultados de su estudio sobre las mutaciones genéticas en pacientes con cáncer primario doble de mama y ovario. El **doctor Martín-Loeches de la Lastra** es Facultativo Especialista en Obstetricia y Ginecología del Hospital «Marina Alta» de Denia, Alicante, y de la Sección de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario «La Fe», en Valencia, España. Ha publicado diversos trabajos como Columnista Experto de **SIIC**, entre ellos *“Síndrome antifosfolípídico primario y gestación. Protocolos de actuación del Servicio de Obstetricia del Hospital «Marina Alta» de Denia (Alicante)”* (<http://www.siicsalud.com/dato/dat022/01228000.htm>).

El **doctor Schorge** estudió la incidencia de las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, en mujeres con cáncer primario de mama y de ovario. La relación entre estas alteraciones genéticas y la presencia de esta patología doble se había observado previamente en mujeres de ascendencia judía ashkenazi.

El trabajo, explicó el investigador, se realizó entre pacientes pertenecientes al University of Texas Southwestern Familial Cancer Registry, que fueron sometidas a un análisis genético completo.

Según concluyó el experto, el 62% de las familias con al menos un miembro afectado por la patología doble presentaba alguna mutación en los genes estudiados.

El **doctor Schorge** comentó sus conclusiones en su diálogo con **SIIC**. Sus trabajos científicos anteriores fueron publicados en revistas como Gynecologic Oncology, Journal of Reproductive Medicine y Cancer Research, entre otras.

SIIC: Doctor Schorge, ¿qué hallazgos previos a su estudio existían sobre la relación entre las mutaciones de los genes BRCA1 y 2 y el cáncer de mama y ovario, en mujeres ashkenazi?

Dr. John Schorge: Las mujeres de la población judía ashkenazi que desarrollan cáncer primario tanto en la mama como en el ovario tienen una elevada prevalencia (del 57%) de mutaciones de la línea germinal en los genes BRCA1 (185delAG, 5382insC) y BRCA2 (6174delT)¹. Sin embargo, el 62% de las mujeres ashkenazi que desarrollan solamente cáncer ovárico, y el 30% de las que padecen solamente cáncer de mama de aparición temprana (antes de los 40 años) son también portadoras de una mutación².

En la población ashkenazi, aquellas mujeres que desarrollan cáncer de mama o de ovario tienen una elevada probabilidad de ser portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, independientemente de si son diagnosticadas con la enfermedad primaria doble.

SIIC: ¿Cuál es la relación entre la prevalencia de las mutaciones de los genes BRCA1 y 2 y el cáncer primario doble de mama y ovario en la población que usted estudió, y en otros grupos investigados?

J.S.: La mayoría de las mujeres que viven en los Estados Unidos no es descendiente de la población ashkenazi. En nuestro estudio de personas de otros orígenes étnicos, seis de cada siete mujeres sometidas a una prueba genética (el 86%), que padecían cáncer primario doble de mama y ovario, eran portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Es interesante destacar que estas mutaciones ocurrían en ambos genes, lo cual enfatiza la necesidad de realizar una secuenciación completa en esta población.

El doctor Shih y sus colaboradores informaron que 27 de 32 familias con un miembro con cáncer primario doble de mama y ovario (el 84%) tenían una mutación en el gen BRCA1 o BRCA2, pero no estratificaron sus resultados de acuerdo con el origen étnico⁴.

SIIC: Ustedes concluyeron que estas mutaciones son frecuentes en mujeres con al menos una familiar con cáncer primario doble de mama y ovario. ¿Este hallazgo justifica el rastreo de la mutación en todas las mujeres de la familia?

J.S.: Se debería ofrecer un asesoramiento a las pacientes afectadas y a sus familias, para estimar su riesgo de ser portadoras de las mutaciones en estos genes. Las mujeres de ascendencia no ashkenazi que deseen someterse a las pruebas genéticas deberían poder acceder a una secuenciación completa, porque es poco probable que sean portadoras de una de las tres mutaciones fundadoras judías.

A pesar de que la realización de las pruebas en las mujeres que ya han desarrollado la patología primaria doble puede no tener una influencia directa sobre su manejo clínico, la identificación de la alteración genética brinda información muy valiosa en cuanto a la evaluación del riesgo de sus familiares. Si se identifica la mutación, las familiares de primero y segundo grado pueden someterse a pruebas de elevada exactitud. Las pacientes con mutaciones de las líneas germinales del BRCA1 y BRCA2 deben ser asesoradas individualmente sobre la iniciación de un protocolo de rastreo para la detección temprana del cáncer de mama u ovario, o sobre la realización de cirugías profilácticas.

SIIC: El 7% de las familias de este estudio tenía al menos un miembro con cáncer primario doble de mama y ovario. ¿Este porcentaje es similar al observado en la población general de los Estados Unidos y de otros países?

J.S.: El porcentaje de familias con un miembro, por lo menos, con cáncer primario doble de mama y ovario depende de la población que se estudie. En nuestra investigación, 62 familias (el 7%) tenían un miembro con esta patología doble. Sin embargo, las 900 familias que se inscribieron en el *University of Texas Southwestern Familial Cancer Registry* entre 1992 y 2000 presentaban ya un riesgo aumentado de padecer cáncer, a partir de los antecedentes familiares³.

Este porcentaje representa a un grupo de muy alto riesgo, y es de esperarse que sea mucho más bajo en la población general. Lamentablemente, existen pocos datos disponibles sobre la frecuencia del cáncer primario doble de mama y ovario en la población general de los Estados Unidos o de cualquier otro país.

SIIC: ¿Qué porcentaje de las portadoras de estas mutaciones tenían dos o tres miembros de su familia afectados por esta patología doble?

J.S.: Tres de las 13 familias con resultados positivos en las pruebas de detección de las mutaciones de los genes BRCA (el 23%) tenían dos miembros con la patología doble. Otras tres familias con dos miembros afectados no se sometieron a las pruebas genéticas.

A pesar de que no identificamos a ninguna de ellas, las investigaciones futuras deberán determinar si ciertas mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 predisponen a las mujeres a padecer cáncer primario doble. La mayoría de las pacientes de ascendencia no ashkenazi con patología doble de nuestro estudio (el 57%) había padecido cáncer de mama precediendo al de ovario, más de 1 año antes (el intervalo promedio fue de 9.5 años).

Basándonos en nuestros resultados, el diagnóstico de cáncer de mama debería llevar a los médicos a evaluar la historia familiar de la paciente, y a realizar la derivación apropiada para aquellas que estén en riesgo de ser portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. Se debería ofrecer un asesoramiento genético a las sobrevivientes de cáncer de mama de ascendencia no ashkenazi con una familiar con cáncer primario doble. En la mayoría de las circunstancias existe un lapso de tiempo amplio para iniciar una intervención profiláctica eficaz³.

SIIC: De acuerdo con sus resultados, las mutaciones del gen BRCA1 son más frecuentes que las del BRCA2 en esta población. ¿Se observa esta misma relación en la población general?

J.S.: Nosotros observamos que las mutaciones del BRCA1 se presentaban con una frecuencia más de cinco veces superior a las del BRCA2 en nuestro estudio³. El doctor Shih y su equipo informaron un aumento de la frecuencia de ocho veces en pacientes con cáncer primario doble de mama y ovario⁴. Los estudios realizados en los Estados Unidos⁵ y en otros países^{6,7} han informado en forma coincidente una mayor incidencia de las mutaciones de la línea germinal en el gen BRCA1 que en el BRCA2, en investigaciones basadas en poblaciones.

SIIC: Usted mencionó una mutación que “se encuentra más allá de la región del ‘cluster’ del cáncer de ovario”. ¿Podría describir esta región, y la importancia de esta mutación adicional?

J.S.: Las mutaciones heredadas del gen BRCA2 contribuyen al cáncer de ovario con una menor importancia en general que las del BRCA1. Una familia en nuestro estudio tenía la mutación 6985delCT del gen BRCA2. Esta se encuentra más allá de la región de 3.3 kilobases considerada como “cluster del cáncer de ovario”, en el exón 11 del gen BRCA2. El área está delimitada por los nucleótidos 3035 y 6629, y se ha informado previamente que predispone a las pacientes al mayor riesgo de cáncer de ovario relacionado con el cáncer de mama. Nuestros hallazgos indican que el riesgo de desarrollar cáncer de ovario puede ser menor, pero no estar ausente, cuando las mutaciones ocurren fuera de esta región del gen BRCA2.

Las observaciones del doctor Schorge indican que las mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 predisponen a las mujeres a padecer cáncer primario doble de mama y ovario. Como destaca el investigador, este hecho debería servir para identificar a las pacientes en riesgo, e iniciar una profilaxis eficaz.

Referencias:

1. Fishman A, Dekel E, Chetrit A, et al. Patients with double primary tumors in the breast and ovary- clinical characteristics and BRCA1-2 mutations status. *Gynecol Oncol* 2000;79:74-8.
2. Abeliovich D, Kaduri L, Lerer I, et al. The founder mutations 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2 appear in 60% of ovarian cancer and 30% of early-onset breast cancer patients among Ashkenazi women. *Am J Human Genet* 1997;60:505-14.
3. Schorge JO, Mahoney NM, Miller DS, et al. Germline BRCA1-2 mutations in non-Ashkenazi families with double primary breast and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:383-7.
4. Shih HA, Nathanson KL, Seal S, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations in breast cancer families with multiple primary cancers. *Clin Cancer Res* 2000;6:4259-64.
5. Shih HA, Couch FJ, Nathanson KL, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation frequency in women evaluated in a breast cancer risk evaluation clinic. *J Clin Oncol* 2002;20:994-9.
6. Loman N, Johannsson O, Kristoffersson U, et al. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1215-23.
7. Meindl A; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer. Comprehensive analysis of 989 patients with breast or ovarian cancer provides BRCA1 and BRCA2 mutation profiles and frequencies for the German population. *Int J Cancer* 2002;97:472-80.
8. Gayther SA, Mangion J, Russell P, et al. Variation of risks of breast and ovarian cancer associated with different germline mutations of the BRCA2 gene. *Nat Genet* 1997;15:103-5.