



Volumen 3, Número 4, Mayo 2006

Resúmenes SIIC

● ALGUNOS AINE PUEDEN OCASIONAR DEFECTOS EN LA FIJACION DE LAS ENDOPROTESIS PARA ARTROPLASTIAS DE CADERA

Kristianstad, Suecia

A los pacientes sometidos a artroplastia de cadera 10 años antes y que recibieron ibuprofeno para prevenir osificación heterotópica se les aflojó la endoprótesis en mayor proporción que aquellos que sólo recibieron placebo.

Acta Orthopaedica 76(6):735-740, Dic 2005

Autores:

Persson P

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Orthopedics, Hässleholm-Kristianstad Hospital

Título original:

Do Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Cause Endoprosthetic Loosening? A 10-Year Follow-Up of a Randomized Trial on Ibuprofen for Prevention of Heteropic Ossification after Hip Arthroplasty

Título en castellano:

¿Las Drogas Antiinflamatorias no Esteroides Producen Aflojamiento Endoprotésico? Seguimiento a 10 Años de un Ensayo Aleatorizado con Ibuprofeno para la Prevención de Osificación Heterotópica después de Artroplastia de Cadera

Introducción

Cuando se utilizan antiinflamatorios no esteroides (AINE) en una artroplastia total de cadera preocupa al cirujano el posible efecto de esas drogas sobre la fijación de la prótesis, debido a que hay comprobaciones clínicas y experimentales de que inhiben la formación de hueso nuevo. Por ejemplo, estas drogas inhiben el crecimiento óseo dentro de implantes porosos, retrasan la cicatrización de fracturas, interfieren con la fusión del raquis en ratas y perturban la inducción ósea experimental. Clínicamente, los AINE retrasan la cicatrización de fracturas femorales diafisarias y fusiones de la columna. Además, varios estudios aleatorizados demostraron la eficacia de los AINE en la prevención de osificaciones heterotópicas, lo cual sugiere que estas drogas tienen efectos sobre el metabolismo humano.

Como en el caso de la cicatrización de fracturas, el trauma quirúrgico de la artroplastia total de cadera (ATC) induce un proceso reparador necesario para la fijación perdurable de la prótesis por regeneración ósea sobre y dentro del cemento o de la prótesis. La reducción o inhibición de la reparación del hueso resultará en una fijación menos estable y aun en un implante inestable. Por estas razones, los autores estudiaron los resultados a largo plazo del tratamiento posoperatorio con AINE sobre la fijación protésica, con un control a los 10 años de los pacientes que integraron un estudio previo realizado por ellos mismos, para observar el efecto de estas drogas sobre la formación de hueso heterotópico después de artroplastia de cadera.

Material y métodos

En un estudio previo, los autores habían analizado un diseño aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego integrado por 144 pacientes a quienes les habían realizado ATC por osteoartritis (OA) entre 1987 y 1989. Entonces intentaron investigar la eficacia a corto plazo de los AINE para la prevención de osificación heterotópica (OH) después de ATC. Se excluyeron los pacientes con artritis reumatoidea, contraindicaciones para el uso de AINE por alergia, e insuficiencia

hepatorrenal o úlcera gastroduodenal. La cohorte se dividió en 3 grupos con 48 individuos cada uno, correspondientes a los siguientes tratamientos: 1) ibuprofeno durante 3 semanas; 2) ibuprofeno una semana y placebo las 2 siguientes, y 3) placebo durante 3 semanas. La droga fue suministrada en supositorios los 2 primeros días y luego por boca, a partir del mismo día de la operación. Esta fue llevada a cabo a través de incisión posterolateral típica, con cementado convencional. Después de insertar la prótesis, la herida se irrigó profusamente con solución isotónica. Al finalizar se instaló drenaje aspirativo, el cual permaneció durante 24 horas. Se aplicó heparina de bajo peso molecular para prevenir tromboembolismo y durante el acto operatorio se realizó quimioprofilaxis antibiótica. Los pacientes no fueron tratados con otros AINE, salicilatos, esteroides, bifosfonatos u otras drogas de conocidos efectos sobre el hueso, durante los 3 meses que siguieron a la operación. Los 2 grupos que recibieron ibuprofeno desarrollaron menos OH que el grupo placebo después de un seguimiento de 3 a 12 meses. Diez años después de la cirugía se revisaron las historias clínicas de los 144 pacientes. De ellos, 37 habían muerto y a 13 se les reoperó la ATC. A los 107 sobrevivientes se les remitió un cuestionario referido a cirugía ulterior y síntomas en la cadera operada. Se ofreció seguimiento clínico y radiográfico a 94 personas que aún permanecían vivas, de las cuales aceptaron 84. Los que se consideraron fracasos se agruparon en 2 categorías: 1) cirugía de revisión con reemplazo o remoción de uno o ambos componentes de la prótesis y 2) signos radiográficos de que la prótesis se había aflojado en pacientes no reoperados. Se emplearon criterios precisos para establecer que la prótesis se había aflojado. Para la copa acetabular: 1) zona visible alrededor de toda la circunferencia de la interfase cemento-hueso en radiografía (Rx) anteroposterior (AP), con un espesor de 2 mm, y 2) migración de más de 3 mm visible en la Rx actual, en comparación con la posoperatoria. Para el componente femoral: 1) más de 5 mm de migración distal, 2) fractura visible del manto cementicio, 3) más de 5 mm de migración distal entre hueso y cemento, con radiolucencia entre hueso y cemento mayor de 2 mm, 4) pivoteo de la mitad del tallo de la prótesis con lateralización de su extremo más de 3 mm, 4) fractura del tallo femoral por fatiga del metal. Se definió como ATC radiográficamente floja cuando uno o ambos componentes protésicos cumplía con uno o más de los criterios antes expuestos.

Resultados

A 13 de los 107 pacientes que vivían después de 10 años se les revisó la ATC debido a: 1) aflojamiento de la prótesis en forma aséptica, 2) fractura del fémur alrededor del tallo protésico femoral después de trauma moderado, dislocaciones recurrentes o infección local (1 caso). Los 12 casos de complicaciones asépticas aparecieron en varones, 11 pertenecientes al grupo de tratados. El riesgo de revisión a los 10 años en los grupos con ibuprofeno fue de 15%, en tanto que en el grupo placebo fue de 2.4%.

A fin de estudiar los efectos del ibuprofeno sobre la fijación protésica, los autores hicieron un segundo análisis en el cual los 2 pacientes revisados por dislocación recurrente o infección séptica no fueron calificados como fracasos. Entonces el riesgo de fracaso a 10 años pasó a ser de 12% para los tratados y permaneció en 2.4% en los no tratados.

De los 94 sobrevivientes restantes que no debieron ser sometidos a revisiones, 84 aceptaron revisiones radiográficas. Se demostraron 5 fracasos en el grupo placebo, 6 en el grupo de 8 días de ibuprofeno y 11 en el grupo de 21 días de ibuprofeno. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.2$).

Discusión

El mecanismo de acción del ibuprofeno y otros AINE sobre la formación de hueso es probablemente a través de sus efectos sobre la prostaglandina E₂ (PGE₂) y otras PG, dado que estas sustancias tienen efectos sobre la osteogénesis y la remodelación ósea. Como los AINE son potentes inhibidores de la síntesis de PG, es posible que el tratamiento perioperatorio y posoperatorio pueda deteriorar la interfase entre hueso y prótesis y, de esta manera, se incrementa el riesgo de fracaso porque la prótesis se afloja. Al igual que la cicatrización de fracturas, el trauma quirúrgico de la ATC induce a la cascada del proceso reparador, mediado sobre todo por citoquinas, incluidas las PG. Estudios clínicos y experimentales indicaron que la fase temprana de la regeneración del hueso después de un trauma es especialmente sensible a la inhibición por AINE, y éste es también el período durante el cual el implante cementado se fija por aposición ósea.

Un aspecto del diagnóstico del aflojamiento de la prótesis en ATC se relaciona con el tiempo de seguimiento. La fijación temprana de los componentes protésicos es de suma importancia para la

supervivencia a largo plazo y puede haber un tiempo prolongado antes que micromovimientos en la interfase hueso-cemento resulten en un fracaso de la implantación protésica. Por ello, muchos autores consideran que aun el aflojamiento tardío es la consecuencia de una fijación defectuosa temprana. Esta visión se apoya por hallazgos en estudios que emplean análisis radioestereométricos, los cuales demostraron una correlación entre esos micromovimientos tempranos en la interfase y el aflojamiento protésico ulterior, a pesar de que la falla sea clínicamente evidente tiempo después. Por lo tanto, son necesarios estudios a largo plazo para determinar los efectos de los diferentes tratamientos sobre la fijación de la prótesis. Para investigar el riesgo de revisión de la prótesis en pacientes tratados con AINE, los autores realizaron un seguimiento a 10 años de 144 pacientes, quienes tomaron parte en el estudio con placebo y a doble ciego, sobre los efectos preventivos del ibuprofeno en la OH después de ATC. La diferencia entre el grupo placebo y el tratado con la droga fue significativa. A criterio de los expertos, el porcentaje de revisión global de 9% fue aceptable. Destacan que todas las revisiones se realizaron en varones, con la excepción de la única que se debió a infección profunda. El hecho de que 10 de las 11 revisiones realizadas por aflojamiento aséptico o fractura femoral se produjeran en los grupos tratados con ibuprofeno es un tema de gran preocupación.

Conclusión

La alta proporción de revisiones en grupos tratados con ibuprofeno, junto con la evidencia clínica y experimental de los efectos inhibidores de los AINE sobre la formación de hueso nuevo, induce a continuar con la investigación de los efectos de estas drogas sobre la fijación protésica.

Autoevaluación de Lectura

¿Sobre qué sustancias del organismo actuarían los antiinflamatorios no esteroides para incidir sobre la formación de tejido óseo?

A. Prostaglandinas.

B. Calcitonina y ACTH.

C. Hormona de crecimiento.

D. Laminina y fibronectina de la matriz extracelular.

Respuesta Correcta

● BIOPSIA DEL GANGLIO CENTINELA CON RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA EN CARCINOMAS MAMARIOS

Londres, Reino Unido

La biopsia del ganglio centinela de la axila evita vaciamientos ganglionares innecesarios. La radioterapia intraoperatoria produce efectos profilácticos equivalentes a la radioterapia externa, con la ventaja de la posibilidad de aplicación en una sola sesión.

International Journal of Fertility and Women's Medicine 50(5):218-226, Sep 2005

Autores:

Keshgar M

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Surgery, Royal Free and University College Medical School

Título original:

New Approaches in Breast Cancer Management: Sentinel Node Biopsy and Intraoperative Radiotherapy

Título en castellano:

Nuevos Abordajes en el Manejo del Cáncer Mamario: Biopsia del Ganglio Centinela y Radioterapia Intraoperatoria

Introducción

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente y de incidencia creciente entre las mujeres occidentales. Se observa una tendencia hacia el diagnóstico más temprano, atribuible a la mayor conciencia de la enfermedad y a la difusión de los programas de pesquisa. A lo largo de las 3 décadas pasadas, se ha observado un cambio radical en el manejo del CM. El presente trabajo revisa los 2 mayores avances recientes en la cirugía del CM: la biopsia del ganglio centinela (GC) y la radioterapia intraoperatoria (RI).

Biopsia del GC

A pesar de los avances en el campo del diagnóstico molecular, el estado ganglionar de la axila permanece como el factor predictivo más destacado en la práctica corriente. Las técnicas de diagnóstico por imágenes más avanzadas no son capaces de superar la precisión de la biopsia quirúrgica para establecer la diseminación a la axila. El vaciamiento ganglionar axilar (VGA) ha sido el método de referencia para la estadificación de la primera estación linfática. Debido al diagnóstico más temprano, la mayoría de las pacientes se presentan a la consulta con ganglios negativos y, por lo tanto, no reciben beneficio alguno del VGA. La tendencia a la cirugía conservadora de la mama ha conducido a la situación irónica de promover un procedimiento para estadificación que conlleva mayor morbilidad que la cirugía del tumor primario. La biopsia del GC se presenta como una alternativa de precisión, dado que permite una linfadenectomía selectiva frente a la indicación del VGA sólo como procedimiento terapéutico para casos de ganglios positivos comprobados. Además, la posibilidad de poder examinar el GC con mayor profundidad (ultraestadificación) da lugar a identificar un subgrupo de pacientes con focos micrometastásicos, con mayor riesgo de metástasis (MTS) sistémicas que probablemente puedan beneficiarse con la terapia sistémica. Las micrometástasis detectables mediante coloración con hematoxilina-eosina tienen significación pronóstica, mientras que se considera que es menos útil con esa finalidad la demostración de pequeños focos (células tumorales aisladas) que sólo se detectan mediante inmunomarcación. Los autores comentan que el diccionario que consultaron define el término centinela como "aquel o aquello que cuida como lo hace un centinela militar". Consideran que la definición más abarcativa para el caso específico del GC es la que atribuyen al autor Morton: es el ganglio que tiene comunicación directa con el tumor y, por lo tanto, es el primer afectado cuando el cáncer metastatiza en el sistema linfático. Agregan que el debate continúa sobre si los ganglios individuales son responsables de partes especiales de la mama en la que ellos son tributarios, o bien si un solo ganglio común drena toda la glándula. Sobre la base del empleo exitoso de una inyección común periareolar, consideran que la última opción es quizá la más correcta.

Selección de pacientes para biopsia de GC

Las indicaciones iniciales fueron para tumores T1 y T2 pequeños o con pronóstico favorable, tales como los carcinomas mucinosos y tubulares sin evidencia de MTS axilares.

Hay pruebas de que la biopsia del GC permanece como procedimiento preciso en tumores de mayor tamaño. El diagnóstico intraoperatorio por congelación o impronta citológica debe emplearse para tumores con alto riesgo de MTS linfáticas a fin de reducir la necesidad de una intervención ulterior destinada a completar el VGA con el costo psicológico y económico que ello involucra.

Los resultados preliminares del estudio de los autores, realizado mediante técnicas ópticas con el empleo de espectroscopia dispersa, han mostrado resultados promisorios para alcanzar el diagnóstico preoperatorio. Sin embargo, consideran que continúa la discusión sobre la aplicabilidad a tumores multifocales y para aquellas pacientes ya sometidas a biopsias escisionales. A pesar de las preocupaciones iniciales, la biopsia del GC parece mantener su precisión luego de quimioterapia neoadyuvante; no obstante, parecería beneficioso establecer el estado ganglionar antes de comenzar con este tratamiento. El daño a los vasos linfáticos debido a la cirugía axilar o a la radioterapia (RT) puede alterar los resultados, por lo cual deben considerarse contraindicaciones relativas de la biopsia del GC. El azul patente atraviesa la barrera placentaria, razón por la que no debe emplearse durante el embarazo. La única contraindicación absoluta es la axila afectada en su aspecto clínico y radiológico, y los antecedentes de alergia al colorante.

Identificación del GC

Las técnicas para identificar el GC consisten en el empleo combinado de radiocoloide y colorante azul, que resulta en una alta proporción de éxitos y pocos falsos negativos. El sitio de inyección

varía según los centros. Las vías superficiales intradérmica, subdérmica, periareolar y subareolar pueden ser más útiles que las profundas intratumoral y peritumoral. Las diferencias más importantes entre las vías residen en la velocidad de migración del coloide y la capacidad para detectar un GC de la cadena mamaria interna. La biopsia de esta última se encuentra todavía en el terreno experimental.

Según los autores, continúa el debate sobre el valor del centellograma linfático, porque algunos expertos consideran que es innecesario y oneroso, mientras que otros estiman que puede predecir el éxito de la biopsia y hasta el número de GC. Tampoco hay acuerdo sobre el número óptimo de ganglios que deberían researse como GC.

Validación de la biopsia del GC en CM

En un trabajo de Turner sobre 1 087 ganglios evaluados con inmunomarcación, el autor concluyó que si el GC estaba libre de tumor, la probabilidad de que estuvieran comprometidos otros ganglios del mismo paquete es menor a 0.1%. Desde entonces se han publicado muchos otros estudios que confirman esta aseveración. Un metaanálisis de trabajos publicados entre 1993 y 1999 incluye 4 333 pacientes. Se encontró una proporción de 7% de falsos negativos, pero en los estudios en que se empleó la técnica combinada para identificar el GC, la cifra descendió a 5%. Hasta el momento, se cuenta con 3 estudios aleatorizados y controlados: el del Instituto Europeo de Oncología dividió 516 pacientes en 2 ramas, una de ellas integrada por pacientes en quienes la biopsia del GC fue sucedida por VGA y, la otra, por VGA sólo en los casos de GC con MTS. Para la identificación se empleó radiocoloide sin colorante. Se concluyó que el GC contaba con la capacidad para predecir el estado ganglionar de la axila con una sensibilidad de 91.2% y un valor predictivo negativo de 95.4%. La morbilidad –que consistía en dolor axilar, parestesias, trastornos en la motilidad del brazo y edema– fue significativamente menor dentro del grupo de pacientes sometidas sólo a biopsia del GC. Otro estudio británico sobre 1 031 pacientes operadas demostró que el grupo con biopsia solamente tuvo menor tiempo de internación, menos permanencia del drenaje y más rápido retorno a las actividades habituales. Un tercer estudio sobre 298 pacientes también dio por resultado las ventajas de la biopsia GC por sobre el VGA, manifestadas en este caso por menos edema del miembro superior, pocas parestesias y casi ausencia de trastornos motores. En estos casos, la observación permite reconocer que aquellas mujeres con ganglios negativos presentaban linfedema posoperatorio con mayor probabilidad que las que tenían MTS cuando se les realizaba VGA, por lo cual concluyeron que este último procedimiento debería evitarse en pacientes con ganglios negativos.

¿Qué sigue a la biopsia del GC?

Las pacientes sin MTS ganglionares presentaban pocas recurrencias axilares, lo que parece subestimar la proporción de falsos negativos que tiene el procedimiento. El manejo óptimo de las pacientes portadoras de MTS en el GC permanece en investigación. La práctica actual de la mayoría de los cirujanos es completar el VGA, pero una cierta proporción de pacientes carece de MTS más allá del GC. Por ello se ha intentado establecer si esta situación se presenta en cada caso particular y si corresponde evitar el vaciamiento. La RT axilar parece ser una alternativa promisoriosa al VGA. Se encuentran en curso estudios para establecer una conducta sobre la base de resultados en cohortes aleatorizadas.

Entrenamiento en biopsia del GC

El mayor riesgo del procedimiento es el falso negativo, porque puede derivar en un tratamiento sistémico y regional inadecuado en aquellas pacientes que potencialmente podrían beneficiarse de ellos. Para lograr los mejores resultados debe superarse la curva de aprendizaje. Se debate cuántos procedimientos practicados se requieren. Algunos expertos han puesto la cifra de 150 durante el aprendizaje, pero serían necesarios 750 para que se puedan obtener conclusiones confiables sobre la calidad de la biopsia y lograr un intervalo de confianza del 95%. Los autores consideran que estas cifras son claramente imposibles de llevar a la práctica y señalan que con 30 o 40 pacientes alcanza para superar el aprendizaje. Se muestran en desacuerdo con el clásico esquema de “ver uno, hacer uno y enseñar uno” y, en cambio, recomiendan programas de entrenamiento bien organizados, el empleo de asistencias de entrenamiento y enseñanza tutorial.

RT intraoperatoria

La mayoría de las pacientes con CM localizado se tratan con cirugía conservadora seguida por RT en toda la mama durante 4 a 6 semanas de aplicaciones cotidianas. Hay pruebas de que la

recurrencia después de cirugía conservadora aparece en la mayoría de los casos, dentro del cuadrante índice adyacente al tumor primario. Ello es cierto a pesar de la observación de que la mayoría de las piezas operatorias contienen tumores microscópicos distribuidos a través de la glándula. Por lo tanto, sólo el área contigua al tumor requeriría tratamiento con RT. La irradiación parcial, sólo al cuadrante índice, se ha practicado por muchos años en forma de braquiterapia. Sobre esta base se ha ideado una nueva tecnología para irradiar el área con mayor riesgo de recurrencia local, que da la oportunidad de efectuar RT como fracción única en la misma sala de operaciones inmediatamente después de la amplia resección del tumor primario. El método se sustenta en la hipótesis de que la irradiación del cuadrante índice debería ser adecuada para el control local de la enfermedad. Si se comprueba que es exitoso, sería mucho más conveniente para las pacientes y, además, les evitaría la concurrencia diaria al centro de RT con el consiguiente ahorro de gastos para los sistemas de salud. Pero lo más importante, las radiaciones en esta técnica son aplicadas directamente en el lecho tumoral con relativa facilidad. Además, según los autores, ayudaría a disminuir la cantidad de mastectomías radicales que se llevan a cabo en países en desarrollo, donde las mujeres eligen someterse a esta cirugía a cambio de no viajar para recibir irradiación.

Radioterapia intraoperatoria en una sola fracción

Se la emplea dentro de la sala de operaciones pero requiere un acelerador lineal especialmente designado para este objetivo. Produce un haz de electrones con energías de 3 MeV a 12 MeV. La dosis sobre el lecho tumoral es de 15 a 20 Gy por minuto durante 5 minutos. Después de realizada la cuadrantectomía, el tejido mamario restante se moviliza y sutura, luego se ubica un escudo por detrás para proteger la pared torácica, el corazón y los pulmones. Los resultados preliminares en 58 pacientes tratadas en Milán demostraron la ausencia de mortalidad y la escasez de efectos colaterales. Tres tuvieron recurrencias locales. Se habían seleccionado para RI a pacientes con T1 o T2 menores de 2.5 cm sin MTS distantes, aptas para cirugía conservadora que consisten en biopsia del GC más VGA si el último había sido positivo. El mismo centro italiano comunicó luego un estudio sobre 558 mujeres que recibieron 21 Gy de RI. Se observaron 3 recurrencias locales a los 28, 29 y 39 meses. Las pacientes fueron reoperadas y se encuentran bien entre 9 y 23 meses de la segunda operación. Se observaron 13 MTS distantes sin recurrencias locales.

Dispositivo para RI con haz interno (intrabeam)

Los autores emplearon por primera vez un dispositivo con haz interno, un aparato de irradiación intraoperatoria que tiene un pequeño generador de fotones y de baja energía; se lleva a la sala de operaciones durante la cirugía y está alimentado por una fuente de 12 voltios, tiene una pistola electrónica en miniatura y un acelerador de electrones que emite rayos X de baja energía (50 kV) desde una fuente puntual. El tejido a ser irradiado permanece a una distancia de la fuente mediante aplicadores esféricos para asegurar una distribución más uniforme de la dosis. De acuerdo al tamaño de la cavidad quirúrgica, existen varios tamaños de esferas. La dosis a suministrar depende del diámetro del aplicador y de la distancia.

Se llevó a cabo un estudio multicéntrico integrado por 185 pacientes con cirugía conservadora, de las cuales 163 recibieron RI además de RT externa como sustituto del *boost* o sobredosis y 22 recibieron RT externa como única modalidad de RT. Con un promedio de seguimiento de 22 meses, se comprobó que la cicatrización de la herida había sido excelente. Hubo 2 recurrencias, de las cuales una fue un segundo primario en cuadrante diferente aparecido a los 42 meses, y la otra, un compromiso difuso de toda la mama a los 2 meses de la cirugía. El resultado a nivel cosmético fue sumamente satisfactorio.

Después de estos resultados promisorios se inició, en marzo de 2000, una fase aleatorizada en Gran Bretaña y otra se encuentra en curso en Alemania, Italia, EE.UU. y Australia. Las pacientes fueron divididas en ramas para recibir una sola fracción intraoperatoria o RT externa. El final de este ensayo incluye recurrencia local, resultado a nivel cosmético, satisfacción de la paciente y análisis de costos. Se espera que los resultados estén disponibles en 2007.

Un tema que permanece en discusión es si el efecto biológico de la dosis única de RI sobre el tejido es idéntico al de un tratamiento completo de RT externa. Existe preocupación al respecto por parte de ciertos oncólogos radioterapeutas, en relación a cuáles pueden ser los efectos a largo plazo que sigan a la administración de altas dosis de radiaciones en una sola sesión, en especial cuando podrían comprometerse tejidos que reaccionan en forma diferida. Sin embargo, ya existen pruebas que sugieren que estas dosis únicas son seguras y eficaces para ocasionar la muerte celular. Datos

recientes también sugieren que, aun en el largo plazo, la RT externa seguida por un *boost* (sobredosis) confiere un excelente control. Pero, por sobre todo, los autores consideran que la RI es una alternativa a la RT externa para pacientes con CM apto para cirugía conservadora, en especial para pacientes ancianas con tumores pequeños, positivos para receptores hormonales, cuyo riesgo de recurrencia neoplásica es relativamente bajo.

Conclusión

La biopsia del GC es el recurso de elección para el manejo del carcinoma mamario temprano. El entrenamiento adecuado, el trabajo multidisciplinario en equipo y la selección apropiada de las pacientes son las claves para el éxito del procedimiento. El VGA debe contemplarse sólo en los casos de ganglios con MTS. La RT operatoria gana interés universal creciente, el concepto resulta interesante tanto para pacientes como para médicos. Los resultados preliminares provenientes de diferentes centros que utilizan técnicas distintas son promisorios, pero aún se esperan los resultados de ensayos aleatorizados con seguimiento adecuado. Hasta entonces, debe emplearse en el marco de ensayos clínicos.

Autoevaluación de Lectura

¿En qué casos de carcinomas mamarios se indica la radioterapia intraoperatoria?

- A. Carcinoma inflamatorio.
- B. Estadios clínicos con T1 N0 Mx o T2 N0 Mx en pacientes operables.
- C. Estadio clínico con T1 N0 M1.
- D. Tumor de menos de 2 cm en cuadrante superoexterno con adenomegalia supraclavicular homolateral.

[Respuesta Correcta](#)

● ALGUNAS CONSIDERACIONES FISIOPATOLÓGICAS SOBRE EL CÁNCER GÁSTRICO

South Moor Road, Reino Unido

Análisis del carácter pronóstico de la expresión del factor 1-alfa en el carcinoma gástrico y sus posibles consecuencias terapéuticas.

European Journal of Cancer 41(18):2792-2805, Dic 2005

Autores:

Griffiths E y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Gastrointestinal Surgery, South Manchester University Hospitals NHS Trust, Wythenshawe Hospital

Título original:

Is the Hypoxia-Inducible Factor Pathway Important in Gastric Cancer?

Título en castellano:

¿Es importante el factor inducido por la hipoxia en el cáncer gástrico?

Introducción

Si bien la incidencia y mortalidad del adenocarcinoma de estómago han disminuido en los últimos años, aún es la segunda neoplasia más frecuente y la segunda causa de mortalidad por cáncer en el mundo. En Europa se registraron 130 810 casos nuevos durante el año 2000 con una incidencia de 12 a 15 casos cada 100 000 habitantes. En el mundo occidental, esta enfermedad aún tiene

pronóstico adverso a pesar de los avances recientes en las técnicas quirúrgicas y los tratamientos oncológicos. En estos países, la supervivencia global a 5 años se encuentra entre 5% y 17%, la cual no ha cambiado significativamente en 30 años. Actualmente, el tratamiento curativo consiste en la resección quirúrgica del tumor primario con una adecuada linfadenectomía si la enfermedad es resistente a la quimioterapia o radioterapia.

En general, la enfermedad se presenta en estadios avanzados y aproximadamente un cuarto de los pacientes que tienen resecciones curativas en apariencia presentarán metástasis o recurrencias. La mayor parte de los ensayos clínicos de terapia neoadyuvante han mostrado resultados decepcionantes. No obstante, el estudio más promisorio fue el *Intergroup 0116* publicado en 2001, en el que 556 pacientes con cáncer gástrico resecado fueron aleatorizados a recibir sólo un seguimiento clínico o quimiorradioterapia adyuvante. Este régimen incluyó 5-fluoruracilo, ácido folínico y radioterapia (45 Gy). La supervivencia global promedio fue de 27 meses en el grupo no tratado y de 36 meses en los que recibieron el tratamiento adyuvante. Este esquema es muy utilizado en los EE.UU., no así en Europa. Este estudio fue muy criticado, dado que sólo en el 10% se realizó una linfadenectomía D2 y el 1% murió como consecuencia directa de la toxicidad de la quimiorradioterapia.

El cáncer gástrico persiste como una enfermedad con opciones terapéuticas limitadas y pronóstico adverso. Para poder utilizar los recursos oncológicos disponibles de manera más racional, es necesario evaluar nuevos marcadores biológicos que puedan predecir adecuadamente el curso natural de la enfermedad. Esto permitirá individualizar el tratamiento hacia aquellos pacientes que se beneficiarán más y evitar que lo reciban los que quizá no respondan.

La hipoxia es un factor fundamental en el desarrollo de la enfermedad, y la proteína más importante que responde al cambio de los niveles de oxígeno en la célula es la conocida como factor 1-alfa inducido por la hipoxia (HIF-1alfa). En este artículo se analiza el carácter pronóstico de la expresión de esta proteína en el cáncer gástrico.

Hipoxia tumoral

La hipoxia es la disminución de la tensión normal de oxígeno en los tejidos y se asocia con muchos procesos fisiopatológicos, incluidos los neoplásicos. En la actualidad, se considera que existen 2 tipos principales de hipoxia tumoral: la limitada por la difusión crónica y la perfusión aguda. La primera aparece porque las células están alejadas de los capilares nutrientes como para difundir el oxígeno. En la hipoxia intermitente/aguda, las células permanecen hipóxicas durante un lapso variable. Se considera que el tipo intermitente se debe a alteraciones en la vasculatura normal del tumor. Los vasos ocluidos temporalmente pueden reestablecer el flujo y llevar a efectos de reperfusión que incluyen el aumento de la concentración de radicales libres, daño tisular y activación de los genes de respuesta al estrés.

Hipoxia y resistencia al tratamiento oncológico

Los tumores hipóxicos se asocian con pronóstico adverso y resistencia al tratamiento. La respuesta de las células a la radiación ionizante depende de la disponibilidad del oxígeno y estas células también pueden ser resistentes a la quimioterapia. En este último caso, se ha postulado que influyen la alteración de la difusión de los fármacos, la disminución de la proliferación celular, la reducción de la actividad citotóxica de las drogas y la inducción de proteínas del estrés. Los ejemplos los constituyen el 5-FU, la doxorubicina, la bleomicina, la procarbazona, el etopósido y la vincristina. La hipoxia no sólo se asocia con mal pronóstico para la quimioterapia y la radioterapia sino también para el tratamiento quirúrgico.

Factor 1-alfa inducido por HIF-1alfa

La expresión de esta proteína es muy frecuente en distintas neoplasias de los seres humanos y los estudios han mostrado que su expresión se encuentra incrementada en los tumores de colon, mama, pulmón, piel, ovario, páncreas, próstata, riñón y estómago.

También se la ha detectado en enfermedades premalignas como el adenoma colónico, el carcinoma ductal mamario *in situ* y la neoplasia intraepitelial de próstata. Por el contrario, la mayor parte de las proliferaciones benignas no presentan indicios de sobreexpresión de la HIF-1alfa. La estabilización de este agente se relaciona con alteraciones específicas de oncogenes como *PAS* y *MYC* y genes de supresión tumoral como *p53*, *PTEN* y *VHL*. Las citoquinas –como el factor de crecimiento similar a la insulina, el factor de crecimiento epidérmico y el receptor tirosina quinasa estimulado por la interleuquina-1– también modulan los niveles del HIF-1alfa.

Algunos estudios recientes han mostrado que esta proteína exhibe tanto efectos proapoptóticos

como antiapoptóticos y su equilibrio lo determinan las alteraciones genéticas en la *p53* o *Bcl-2*. En algunos cánceres, como el pulmonar no asociado a células pequeñas, el aumento de la expresión de la HIF-1alfa fue considerado de buen pronóstico. En otros estudios, este incremento se asoció con una mala respuesta a la quimioterapia.

Las proteínas inducidas por HIF-1alfa, que podrían resultar de importancia en el cáncer gástrico, incluyen la anhidrasa carbónica IX, los transportadores de glucosa, la eritropoyetina, el óxido nítrico sintetasa inducible y el factor de crecimiento del endotelio vascular, moléculas que en su conjunto intervienen en procesos vasculares y metabólicos relacionados con la nutrición del tumor. El aumento de la expresión de estas moléculas se ha asociado al carcinoma gástrico, aunque la mayoría de los estudios han mostrado resultados poco concluyentes.

Otros estudios han vinculado a la HIF-1alfa a la carcinogénesis gástrica inducida por *Helicobacter pylori* y los antiinflamatorios no esteroides (AINE); en el primer caso, los radicales libres del *H. pylori* asociados con la carcinogénesis estabilizarían la expresión de HIF-1alfa y, en el segundo, los AINE disminuirían el riesgo de desarrollar cáncer gástrico al reducir su expresión.

En la actualidad, existe cierto interés en promover al HIF-1alfa como un objetivo de la terapéutica oncológica. En este contexto, se ha desarrollado el YC-1, un activador de la guanilciclasa soluble que inhibe la agregación plaquetaria y la contracción vascular. En los modelos animales de cáncer gástrico este fármaco mostró que inhibe la angiogénesis y detiene el crecimiento tumoral, además de disminuir la expresión de HIF-1alfa. Este hallazgo fue confirmado por un estudio reciente.

Conclusión

En los últimos 5 años, los estudios han vinculado al HIF-1alfa como un regulador fundamental del crecimiento de tumores sólidos. Esta molécula también se expresa en las células gástricas neoplásicas bajo condiciones de oxígeno normales debido a la producción endógena de radicales libres. La infección por *H. pylori*, asociada con el desarrollo de carcinoma gástrico, puede inducir la producción de estas especies reactivas y resultar en la expresión constante del HIF-1alfa bajo tensiones de oxígeno adecuadas. Se necesitan más estudios que señalen la expresión de este factor en las lesiones gástricas malignas y premalignas, de manera tal que se pueda optimizar su valor de predicción en relación con el tratamiento de estas neoplasias.

Autoevaluación de Lectura

En la actualidad se considera que existen 2 tipos principales de hipoxia tumoral:

- A. Limitada por la difusión crónica y por la perfusión aguda.
- B. Limitada por la difusión crónica.
- C. Limitada por la difusión aguda.
- D. Ilimitada.

Respuesta Correcta

● TERAPIA DEL CANCER COLORRECTAL CON DROGAS DIRIGIDAS A DIFERENTES BLANCOS

Bolonia, Italia

Los nuevos agentes que bloquean algunas funciones de las células neoplásicas han sido útiles en los tumores gastrointestinales del estroma y en la leucemia mieloide crónica, pero aún no se ha probado su seguridad y eficacia en el carcinoma colorrectal.

Digestive and Liver Disease 38(2):71-77, Feb 2006

Autores:

Pantaleo M

Institución/es participante/s en la investigación:

Institute of Hematology and Medical Oncology "L.A. Seràgnoli", University of Bologna, Sant's Orsola-Malpighi Hospital

Título original:

Targeted Therapy in Colorectal Cancer: Do we Know Enough?

Título en castellano:

Terapéutica Específica Dirigida para el Cáncer Colorrectal: ¿Sabemos lo Suficiente?

Introducción

Recientemente han sido desarrollados agentes específicos bloqueantes de algunas de las funciones de las células neoplásicas para el tratamiento de los tumores; entre ellos, algunos inhibidores de la tirosinquinasa se utilizaron con éxito para la terapia de los tumores estromales gastrointestinales (TEGI) y la leucemia mieloide crónica. En la actualidad, otras moléculas –tales como los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (FCE) y el anticuerpo del factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) bevacizumab– han sido propuestas para el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR). Algunos ensayos clínicos sugirieron que estos agentes podrían proveer beneficios en la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes con enfermedad avanzada. Estas sustancias serán autorizadas o se encontrarán disponibles a la brevedad para la práctica clínica y ya muchos oncólogos las consideran opciones terapéuticas importantes en el tratamiento del CCR. Entre tanto, los medios de difusión generan expectativas para los pacientes afectados por esta enfermedad.

Los autores pronostican que se acerca una revolución en la decisión terapéutica para pacientes con CCR. Ante ello se preguntan: ¿se sabe bastante sobre la eficacia y seguridad de estos nuevos agentes? ¿Fueron adecuadamente evaluadas las consecuencias económicas derivadas de su empleo? ¿Fueron definidos los criterios para seleccionar los pacientes que podrían beneficiarse con este tratamiento? ¿Ha sido estudiada lo suficiente la asociación con quimioterapia para planear las estrategias terapéuticas combinadas? ¿Estamos realmente listos para ellas en la práctica clínica?

Bloqueante del FCE

El FCE es un receptor transmembrana con actividad tirosinquinasa que pertenece a la familia c-erb. Los trastornos en la regulación del FCE desempeñan diferentes papeles en el proceso de tumorigénesis: control de la proliferación celular y de la apoptosis y estímulo de la secreción de muchos factores de crecimiento comprometidos en la angiogénesis. En el CCR, la sobreexpresión de FCE se encontró en 25% a 75% de los pacientes. Se ha comunicado que la expresión del FCE coincidió con enfermedad avanzada, invasión ganglionar, poca diferenciación tumoral, tiempo de supervivencia libre de enfermedad más breve en pacientes con enfermedad hepática y menor supervivencia global. Se han desarrollado diferentes estrategias para dirigir el FCE: anticuerpos monoclonales antireceptor o inhibidores de la tirosinquinasa intracelular.

Estudios preclínicos

Los estudios preclínicos mostraron que los anticuerpos monoclonales anti-FCE inhiben el crecimiento celular por competencia con el ligando para el receptor. Además, tanto *in vitro* como en estudios realizados en animales, el cetuximab –un anticuerpo monoclonal IgG1 que se liga al FCE con gran afinidad y especificidad– ha demostrado que incrementa la actividad antitumoral de la quimioterapia, lo cual sugiere que la combinación de quimioterapia con cetuximab en pacientes con CCR metastásico podría mejorar la eficacia de la quimioterapia sola.

Estudios clínicos

La eficacia de cetuximab en el tratamiento del CCR avanzado ha sido inicialmente estudiada en pacientes refractarios al irinotecan. La primera comprobación clínica de la actividad antitumoral se llevó a cabo en 1 230 pacientes refractarios al irinotecan pero FCE positivos, portadores de CCR, tratados con la combinación irinotecan-cetuximab luego de un estudio preclínico previo que mostraba sinergia entre estos 2 agentes. Las respuestas objetivas fueron de 17% y la enfermedad se mantuvo estable en 31 %. Para evaluar la seguridad y la actividad antitumoral del cetuximab como agente único se llevó a cabo un ensayo en fase II en 57 pacientes portadores de CCR refractario a la quimioterapia, con evidencia de positividad al FCE por inmunohistoquímica. Se observó respuesta objetiva en 26 pacientes, 6 de ellas parciales y las restantes 20 fueron respuestas menores o enfermedad estable. Las respuestas carecían de correlación con el grado de

expresión del FCE.

Otro estudio multicéntrico aleatorizado tuvo por objeto evaluar la eficacia del cetuximab solo o en combinación con CPT-11 en 329 pacientes con CCR refractario que expresaba FCE. El grado de respuesta observado fue de 10.8% para cetuximab solo contra 22.

9% para la combinación terapéutica. Tampoco se correlacionó el grado de respuesta con el porcentaje de células tumorales con FCE positivo o con la intensidad del FCE por célula. Sin embargo, la toxicidad dérmica sí se correlacionó con la respuesta.

Varios ensayos se llevaron a cabo para evaluar la eficacia y seguridad del cetuximab y la quimioterapia que contenga irinotecan u oxaliplatino como terapéutica de primera línea en CCR metastásico que exprese FCE. El erlotinib –tirosinquinasa inhibidora del FCE– también ha sido investigada. En fase I se evaluó la dosis máxima tolerada de gefitinib combinado con irinotecan. Cinco estudios en fase II mostraron su actividad como primera y última línea de tratamiento del CCR en monoterapia o en combinación con FOLFOX-4, con capecitabina e irinotecan. Estos estudios destacaron su seguridad pero también su escasa eficacia. Se requieren estudios en fase III para evaluar el papel del gefitinib o del erlotinib para el tratamiento del CCR avanzado.

Bloqueante del factor de crecimiento del endotelio vascular

El FCVE es un factor de crecimiento con varias isoformas derivadas. Como regulador de la angiogénesis promueve la formación de arterias y venas, y la migración y el crecimiento de células tumorales. Se encontró su sobreexpresión en 30% a 53% de los pacientes con CCR, asociado con supervivencia libre de enfermedad más breve en pacientes con CCR no metastásico. Hay muchas maneras de bloquear el FCVE, éstas incluyen el empleo de anticuerpos monoclonales contra FCVE (bevacizumab) o contra su receptor (IMC-1C11).

Estudios preclínicos

La inhibición del FCVE ha sido investigada en varios estudios preclínicos y se ha demostrado la interrupción del crecimiento tumoral y de las metástasis hepáticas en ratones. Además, el anticuerpo anti-FCVE bevacizumab alteró la vascularización en cánceres y promovió los efectos antitumorales de la quimioterapia.

Estudios clínicos

El bevacizumab ha sido investigado en 2 ensayos en fase I. Ha sido bien tolerado y no se observaron interacciones con la quimioterapia. Un estudio en fase II comparó bevacizumab en dosis de 5 y 10 mg/kg, más fluoruracilo y leucovorina *versus* quimioterapia sola. El bevacizumab en dosis de 5 mg/kg más la quimioterapia obtuvieron mejoría en el grado de respuesta (40% *versus* 24% para el brazo de alta dosis *versus* 17% para quimioterapia sola), tiempo de progresión (9 meses *versus* 7.2 meses *versus* 5.2 meses) y tiempo de supervivencia media (21.5 meses *versus* 16.1 meses *versus* 13.8 meses), todo lo cual alienta futuros estudios sobre esta combinación terapéutica. Un estudio aleatorizado para evaluar la eficacia del agregado de bevacizumab al irinotecan más fluoruracilo y ácido folínico *versus* ácido folínico y placebo como terapéutica de primera línea fue llevado a cabo en 813 pacientes con CCR metastásico. La terapia combinada que contiene bevacizumab mostró ser superior para la supervivencia media, el tiempo de progresión, el grado de respuesta y el tiempo medio de duración de la respuesta. La supervivencia también se ha prolongado en diferentes subgrupos con distintos factores pronósticos. La incidencia de efectos adversos importantes fue más alta en el brazo de bevacizumab y ácido folínico, en particular la hipertensión grave. En 6 pacientes se observó perforación gastrointestinal y 1 de ellos murió. El bevacizumab también se ha combinado con FOLFOX-4, capecitabina, cetuximab, etc., en estudios que se encuentran en curso de investigación.

Bloqueantes de la COX-2

La COX-1 promueve respuestas fisiológicas y la COX-2, angiogénesis, apoptosis y proliferación. Su expresión está comprometida en apoptosis, adhesión celular, angiogénesis y tumorigénesis intestinal. El 50% de los adenomas colónicos y el 70% a 90% de los tumores gastrointestinales sobreexpresan enzimas o prostaglandinas COX-2. La expresión de COX-2 se correlaciona con invasividad, metástasis y supervivencia reducida.

Estudios preclínicos

La inhibición de la COX por celecoxib produjo incremento de la citotoxicidad si se la combinaba con drogas quimioterápicas como irinotecan, 5-fluoruracilo, vincristina, cisplatino, doxorubicina y

bleomicina.

Estudios clínicos

Dos estudios en fase II se llevaron a cabo en pacientes con CCR avanzado no tratados, a fin de evaluar la eficacia antitumoral de la terapia combinada con celecoxib, 5-fluoruracilo y ácido folínico. Se observó remisión parcial en 32% y enfermedad estable en 38%. La toxicidad fue mínima y no resultó peor que con quimioterapia sola. También se advirtió actividad alentadora por el agregado de celecoxib a un esquema de irinotecan y capecitabina. En el área de la quimioterapia adyuvante se ensayó la combinación de inhibidores de COX-2 con fluoruracilo y ácido folínico en pacientes con CCR calificados como Dukes B2 o C. Los estudios debieron interrumpirse probablemente por la toxicidad cardiovascular potencial.

Discusión

Hasta hace pocos años, la quimioterapia se consideró el tratamiento estándar para los pacientes con CCR avanzado. La supervivencia media para pacientes con enfermedad avanzada tratados con fluoruracilo y ácido folínico fue de 11 a 13 meses, en tanto que los regímenes combinados en que se agregan irinotecan u oxaliplatino a las drogas anteriores han logrado supervivencias globales de 14.8 a 21.5 meses. El papel de las nuevas drogas en el tratamiento del CCR como agentes simples o en combinación con quimioterapia estándar ha sido investigado en varios estudios, pero los autores igualmente consideran que el hecho debe debatirse por 2 razones: los resultados de los tratamientos con drogas nuevas, aunque superiores a los de la quimioterapia sola en algunos ensayos aleatorizados, no se comparan con los obtenidos en otras neoplasias, tales como TEG1; su actividad aparentemente no se relaciona con la expresión del blanco: receptor, factor o enzima. En particular, la respuesta al cetuximab no muestra ninguna correlación con el porcentaje de células tumorales positivas para FCE o intensidad del FCE por célula.

Por lo tanto, deben considerarse varias hipótesis: 1) en el CCR, la evaluación habitual de "blanco" o "moléculas relacionadas con el blanco" no es adecuada para apoyar decisiones correctas en relación con la asistencia, mientras en el cáncer de mama la correlación entre expresión de c-erb B 2 y respuesta clínica a trastuzumab es bien conocida. Hasta el momento, la inmunohistoquímica se ha considerado el método electivo en ensayos clínicos para detectar FCE, pero los autores consideran que no ha sido el determinante ideal de la respuesta, por varias razones: el FCE en CCR se considera sobreexpresado en 25% a 77% de los individuos, y este rango tan amplio podría explicarse por variación entre observadores o porque el puntaje en la evaluación inmunohistoquímica no está estandarizado. Además, la expresión fenotípica o morfológica de una molécula puede no relacionarse con su funcionamiento real en casos de cáncer. Una determinación molecular del receptor y las moléculas intracelulares relacionadas con *western blott*, Elisa, proteína C reactiva en tiempo o real o FISH podría ser más apropiada para tener una idea del verdadero entorno biológico de la neoplasia, condición esencial para el empleo de la terapéutica dirigida específicamente.

2) La distribución de moléculas específicas dentro del tumor no es uniforme. La expresión de FCE puede ser más alta en el frente invasor que en la neoplasia. Por ello, la definición biológica de tumor dependería del área estudiada. Quizá la experiencia en cáncer de mama no pueda extrapolarse a CCR. Además, el estado del FCE podría ser diferente en el tumor primario que las metástasis y, por consiguiente, la detección del FCE en el tumor primario sería inadecuada para planear la terapéutica en cáncer metastático.

Un abordaje novedoso para estudiar la aplicación clínica de las terapias específicas dirigidas podría ser el empleo de técnicas imagenológicas o funcionales tales como la tomografía computarizada de emisión de positrones, que provee información sobre la distribución *in vivo* del blanco y luego sobre la respuesta o resistencia a tales agentes dirigidos a él. Se estudiaron nuevos trazadores para obtener imágenes de FEVC, COX o FCE *in vivo* y en animales. Debido a la heterogeneidad de la biología tumoral respecto de la incorporación y depuración de drogas, los autores consideran que uno de los aspectos importantes en este campo es la caracterización *in vivo* de la expresión tumoral. La eficacia antineoplásica de los agentes biológicos debe probarse con la distribución del proceso biológico en el tumor primario y en las metástasis para predecir la respuesta a las drogas.

3) Las mutaciones diferentes de las moléculas blanco pueden asociarse a las distintas actividades de las drogas y, por consiguiente, a las diversas respuestas clínicas. En efecto, pacientes con TEG1 que tienen mutaciones en c-kit sobre el axon 11 mostraron un grado de respuesta al imatinib de 83.5% en comparación con 47.8% en caso de mutación en axon 9, y 0% cuando no había mutación detectable.

4) El mecanismo de acción de estos agentes puede ser diferente de lo que se presume. En particular, su actividad se debería no sólo al bloqueo de sus respectivos blancos sino también a la interferencia con otros caminos importantes. Los tumores sólidos, en contraste con las enfermedades oncohematológicas tales como la leucemia mieloide crónica, son policlonales y heterogéneos. Varios caminos son responsables de la tumorigénesis y el proceso metastásico. La inhibición de uno de esos caminos puede reflejarse en otro o podría promover un mecanismo de señalización preferido que provea la persistencia de la neoplasia.

Conclusión

Los autores cuestionan si conocemos lo suficiente acerca de las terapéuticas específicas dirigidas para encarar con éxito el tratamiento del CCR, y responden que aún existen varias incertidumbres, a pesar de que el cetuximab y el bevacizumab han sido aprobados para su empleo en cáncer. Los costos de estos fármacos son muy elevados, motivo de debate tanto en los EE.UU. como en Europa, a pesar de lo cual las compañías farmacéuticas dedican elevados fondos para desarrollar sustancias más selectivas aún que las actualmente en uso. En las reuniones científicas más recientes sobre el tema se expusieron nuevas drogas antineoplásicas de variada acción: vacunas y modificadores de la respuesta, cuyos objetivos son hipoxia, estroma, angiogénesis y apoptosis. Se presentaron aproximadamente 100 productos. Las dudas de los autores radican en que ante un número tan grande de sustancias farmacológicas se requeriría tal cantidad de pacientes para evaluar su uso que no creen disponibles como para satisfacer la necesidad de comprobar si son efectivos. Afirman que es necesaria la selección de pacientes que obtendrían beneficio de la terapia específica dirigida, no sólo por razones clínicas sino también por las económicas. El consiguiente ofrecimiento de un tratamiento potencialmente efectivo a los pacientes es un punto de intensa connotación ética, tanto que la decisión final debe depender de una base de conocimientos sólida e investigación. Señalan que este hecho se demostró con el gefitinib para el cáncer de pulmón y que se requieren más esfuerzos para evaluar los agentes nuevos en la terapia del CCR.

Autoevaluación de Lectura

Para configurar la denominada terapéutica específica dirigida, ¿qué tipos de sustancias se podrían estudiar para incorporar al tratamiento sistémico del cáncer colorrectal diseminado?

A. Glucocorticoides y somatostatina.

B. Inhibidores de la tirosinquinasa, anticuerpos para el factor de crecimiento epidérmico y anticuerpo para el factor de crecimiento vascular endotelial.

C. Factor estimulante de colonias y leucovorina.

D. Antibióticos que actúan por competencia de sustrato.

Respuesta Correcta

● EL FUNCIONAMIENTO DE LOS MIEMBROS SUPERIORES EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA

Kelvingrove, Australia

Evaluación de la relación entre el funcionamiento de los miembros superiores y ciertas características personales y del tratamiento en pacientes tratadas por cáncer de mama unilateral.

Breast Cancer Research and Treatment 94(1):1-10, Nov 2005

Autores:

Hayes S

Institución/es participante/s en la investigación:

Queensland University of Technology, School of Public Health

Título original:

Objective and Subjective Upper Body Function Six Months Following Diagnosis of Breast Cancer

Título en castellano:

Funcionamiento Objetivo y Subjetivo de los Miembros Superiores, 6 Meses después del Diagnóstico de Cáncer de Mama

Introducción

Una de las complicaciones más graves de los tratamientos del cáncer de mama es la disminución del funcionamiento de los miembros superiores (FMS). El 16% a 43% de las pacientes experimentan un deterioro en el funcionamiento del hombro, tumefacción, dolor o una disminución de la fuerza y de la flexibilidad hasta un año después de la cirugía. Para aproximadamente el 5% a 30% de las mujeres con cáncer de mama, el linfedema constituye una de las complicaciones más graves. Este trastorno produce una sensación de pesadez en el brazo, entumecimiento, hormigueo, incomodidad, deformidad, mayor riesgo de infección, distrés psicológico e impotencia funcional. Lamentablemente, los trabajos de investigación que intentaron determinar los factores que contribuyen al FMS son limitados y sus resultados, contradictorios.

El objetivo de este estudio consistió en describir las asociaciones entre el FMS y ciertas características personales y del tratamiento, 6 meses después de la terapia de cáncer de mama unilateral. También se evaluaron las relaciones entre las mediciones objetivas y subjetivas del FMS, con el objetivo de orientar acerca de futuros diseños de investigación en esta área.

Métodos

Del Registro de Cáncer de Queensland fue seleccionado para participar en el estudio un grupo de mujeres a las que se les diagnosticó cáncer de mama unilateral entre enero y diciembre de 2002, de < 75 años, con residencia dentro de un radio de 100 km de Brisbane, Queensland (n = 510). Se obtuvo el consentimiento profesional para contactar a 417 mujeres (82%), de las cuales 294 aceptaron participar (71%). Este estudio forma parte de una investigación longitudinal diseñada para evaluar la recuperación física y psicosocial de las mujeres luego del tratamiento del cáncer de mama.

Las características personales (edad, sexo, estado de civil, ocupación, nivel de educación, ingreso anual, nivel de seguro médico e índice de masa corporal) y las del tratamiento (cirugía, radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia, número de ganglios linfáticos extraídos, diagnóstico de linfedema) fueron obtenidas mediante un cuestionario a los 6 meses de la cirugía por cáncer de mama. En el mismo momento se efectuaron las mediciones objetivas y subjetivas del FMS.

La fuerza y resistencia de los miembros superiores (FRMS) fueron medidas a través de un protocolo de ejercicios de incremento, en el que cada etapa duraba 1 minuto y aumentaba la velocidad del movimiento y el peso sostenido. Si bien el protocolo de movimiento estaba predeterminado (combinaba un ejercicio de "remo frontal" y de "flexión de hombros" tradicional), el alcance requerido fue individualizado para cada paciente. El éxito del cumplimiento de una etapa, definido por el mantenimiento de la forma, el alcance del movimiento y la velocidad adecuados durante un minuto, fue el prerrequisito para avanzar al nivel siguiente. El peso (kg) sostenido durante la última etapa cumplida exitosamente fue registrado y este criterio fue aplicado a cada brazo.

La flexión del hombro fue medida en grados con el empleo de un goniómetro convencional. Se le solicitó a la participante mantener el brazo al costado, con la palma ubicada a nivel medial (hacia su pierna). Luego, el brazo a evaluar fue movido hacia arriba (en la dirección de la flexión) en un arco tan lejos como fuera posible, con la palma de la mano siempre orientada en sentido medial y el codo en posición recta. La prueba fue repetida 2 veces para cada lado. Si ambas mediciones diferían por más de 5°, se realizaba una tercera medición. Se registró el alcance máximo logrado con cada brazo.

La fuerza de prensión de la mano (FPM) fue evaluada mediante un dinamómetro manual. Se pidió a la participante que realizara una contracción máxima 3 veces de cada lado y que alternara entre los lados para permitir el descanso entre cada contracción. Se registró el máximo puntaje alcanzado (unidades) para cada mano.

La escala de funcionamiento/síntomas del cuestionario *Disability of Arm, Shoulder and Hand* (DASH) fue utilizada para la valoración subjetiva del FMS. En este cuestionario, las pacientes califican la

dificultad en la realización de ciertas tareas diarias y recreativas, y permite obtener información acerca de la severidad de los síntomas de los miembros superiores. Los puntajes finales se encuentran entre 0 y 100, donde 0 refleja la ausencia de discapacidad (buen funcionamiento) y 100 representa una discapacidad marcada (funcionamiento deficiente).

Además, se incluyó una escala de calidad de vida específica para las mujeres con cáncer de mama, la *Functional Assessment of Cancer Therapy, Breast* (FACT-B + 4). Los 4 últimos ítem de este cuestionario evalúan los síntomas del brazo, por lo que fueron incluidos como una medición subjetiva adicional del FMS.

Las estadísticas bivariantes fueron aplicadas al relacionar las mediciones objetivas y subjetivas del FMS (coeficientes de relación de Pearson), y las mediciones del FMS con las características personales y del tratamiento (pruebas de la *t* con muestras independientes). Luego, 2 modelos de regresión lineal múltiple, temáticamente definidos, fueron adaptados para cada medición objetiva y subjetiva del FMS. Las características personales y del tratamiento fueron evaluadas en los 2 modelos junto con los factores de confusión potenciales y la dominancia del lado tratado, respectivamente. Las variables que eran importantes en el aspecto teórico (según la bibliografía), estadístico ($p < 0.05$) o clínico (diferencia de aproximadamente el 10% en el puntaje de la FRMS, la FPM, el puntaje del DASH transformado o una flexibilidad mayor de 5°) en al menos 2 mediciones del FMS fueron retenidas e incorporadas a un modelo final para considerar las relaciones independientes con varias características. Se consideraron las interacciones por dominancia del lado tratado en las relaciones entre los puntajes del FMS y la extensión de la disección axilar, el tratamiento radiante o la presencia de linfedema, y fueron conservadas en el modelo final cuando la significación clínica o estadística fue manifiesta. Los resultados fueron expresados como medianas con los intervalos de confianza del 95%.

Resultados

De las 214 mujeres que participaron en el componente de medición objetiva del estudio, una paciente no realizó la prueba de la FPM y 3 no efectuaron la prueba de la FRMS. Veintinueve de las 287 mujeres que participaron en el componente del cuestionario del estudio fueron excluidas de los análisis del DASH debido a la falta de información ($n = 258$). Las características demográficas y de la enfermedad fueron similares en las mujeres que participaron en todos los componentes del estudio y en las pertenecientes a la muestra a evaluar. Las participantes que sólo respondieron el cuestionario vivían más alejadas del sitio de estudio y mostraban menor posibilidad de tener una enfermedad avanzada, aunque estas diferencias eran reducidas.

A nivel bivariable, los puntajes de la FRMS y la flexibilidad fueron mayores en el lado no tratado, en comparación con los del lado tratado ($p < 0.05$). Esta relación no fue significativa para la FPM en el aspecto estadístico o clínico. Los puntajes del cuestionario DASH (FMS objetivo) se encontraron entre 0 y 72, aproximadamente el 50% de las pacientes comunicó puntajes de FMS de 11 o menores, lo que representa un buen funcionamiento del brazo.

Para determinar las relaciones bivariantes entre las variables de resultado se aplicaron las relaciones de Pearson entre todas las mediciones del FMS (puntajes de FRMS tratado y no tratado, flexibilidad y FPM y puntajes del DASH). Para todas estas mediciones objetivas del FMS, los puntajes del lado tratado se relacionaron positivamente con los del lado no tratado ($r = 0.67, 0.63$ y 0.53 , para la FRMS, la flexibilidad y la FPM, respectivamente; $p < 0.01$), independientemente de la dominancia. En comparación con las mediciones del lado no tratado, los puntajes del FMS objetivos del lado tratado se asociaron más firmemente a los puntajes del cuestionario DASH. Todas las mediciones del FMS (objetivas y subjetivas) del lado tratado estuvieron significativamente relacionadas pero en forma moderada ($r = 0.25-0.41$); la asociación más firme se observó entre la FRMS y la FPM, y la más débil entre la flexibilidad y la FPM.

En cuanto a las relaciones bivariantes ajustadas entre las mediciones del FMS y las características personales y del tratamiento, la edad avanzada se asoció con un FMS objetivo disminuido pero con una mejoría subjetiva del FMS. La FRMS y la FPM fueron mayores para aquellas que recibieron el tratamiento en el lado dominante, pero esto no sucedió con la flexibilidad y los puntajes del DASH. Las responsabilidades de crianza se asociaron a una mejoría de la FPM y a un empeoramiento de los puntajes DASH; el nivel socioeconómico (NSE) más bajo (determinado por la ocupación, la educación, el ingreso o el seguro médico privado) se asoció con un FMS insuficiente en la mayoría de las medidas y se observó una relación entre un índice de masa corporal más alto y un deterioro mayor de la FRMS. Por lo general, la radioterapia o la hormonoterapia no se relacionaron con un empeoramiento del FMS, mientras que la quimioterapia se asoció con una mejoría en la medición objetiva del mismo, pero la medición subjetiva fue peor. La disección ganglionar más extensa y la

presencia de linfedema demostraron un deterioro del FMS objetivo y subjetivo, sobre la base de criterios clínicos.

Para todas las mediciones objetivas del FMS se observó una relación significativa entre los puntajes del lado no tratado y los del lado tratado ($p < 0.001$). La edad avanzada se asoció clínicamente a una disminución objetiva del FMS (FRMS) pero a una mejoría subjetiva del mismo, mientras que el tratamiento en el lado dominante se relacionó con una mejoría objetiva del FMS (FRMS y FPM; $p < 0.001$) pero con una disminución de la medición subjetiva de este parámetro. Las mayores responsabilidades de crianza se mantuvieron como una característica personal importante, positivamente asociada a la FPM, pero relacionada en forma negativa con el FMS en los modelos finales. El NSE determinado por el ingreso perdió importancia en el modelo multivariable para las mediciones objetivas del FMS, pero la relación (estadística y clínica) entre el NSE más bajo y el mayor deterioro del FMS objetivo y subjetivo se mantuvo. La disección ganglionar más extensa y la presencia de linfedema se asociaron a un mayor deterioro del FMS. Los resultados hallados con el empleo de los puntajes del DASH como una medida subjetiva del FMS fueron sustentados por los resultados de las preguntas de morbilidad de la escala FACT-B+4; sin embargo, con la excepción de la edad avanzada, la fuerza de las asociaciones no fue significativa en el aspecto clínico o estadístico. No obstante, estos hallazgos deberían tomarse con cautela, dado que no se logró asumir la distribución normal.

Una de las interacciones evaluadas fue estadísticamente significativa ($p = 0.05$), por lo que se conservó en el modelo final. La radioterapia se asoció con una disminución de la flexibilidad cuando el lado tratado era el no dominante. A la inversa, cuando el lado intervenido quirúrgicamente era el dominante, el tratamiento radiante adyuvante no afectó negativamente la flexibilidad. También se observó un indicio de interacción entre la dominancia del lado tratado y la extensión de la disección ganglionar para la FRMS y la FPM, lo que sugiere que cuando el tratamiento se efectúa en el lado no dominante, la mayor extensión de la disección ganglionar se asocia a un FMS insuficiente; sin embargo, estos resultados tuvieron una significación límite y, en consecuencia, los términos de interacción no se conservaron.

Debido a que los puntajes del lado no tratado demostraron las asociaciones más firmes con los puntajes objetivos del FMS (entre 40% y 51% de la variancia explicada), se volvió a aplicar el modelo final, con la exclusión de los puntajes del FMS no tratados. En este modelo, la edad avanzada tuvo una relación inversa más firme (en el aspecto estadístico y clínico) con todas las mediciones objetivas del FMS. El NSE más bajo, determinado por el ingreso anual, se relacionó con la disminución del FMS (todas las mediciones objetivas). Por último, la fuerza de las asociaciones entre la extensión del vaciamiento ganglionar, la presencia de linfedema y el mayor número de responsabilidades de crianza, y el FMS, se mantuvieron significativas en el aspecto clínico o estadístico, pero disminuyó cuando el puntaje del FMS del lado no tratado fue retirado del modelo multivariable final.

Discusión

En las mediciones objetivas realizadas en este estudio, el tratamiento del lado dominante se asoció a un mejor FMS, en comparación con el de las pacientes tratadas del lado no dominante. Por el contrario, el FMS subjetivo disminuyó en los casos que recibieron el tratamiento del lado dominante. Según las autoras, estos resultados sugieren que aunque las mujeres tratadas del lado dominante pueden tener más fuerza y resistencia de los miembros superiores y mayor fuerza de prensión manual, el tratamiento en el lado dominante provoca potencialmente una mayor interrupción en sus vidas y se percibe con más molestia. Esto podría exacerbarse por las recomendaciones que reciben las mujeres acerca de la utilización de su lado tratado luego del cáncer de mama; por ejemplo, la indicación de evitar la carga de objetos pesados con el lado tratado sería más difícil de cumplir para las pacientes tratadas del lado dominante.

Los resultados de este estudio también demostraron que el lado del tratamiento respecto de la dominancia puede influir en la forma en que ciertos tratamientos afectan al FMS. La relación más importante en el aspecto clínico se observó con la radioterapia, que se asoció con disminución de la flexibilidad pero sólo cuando el tratamiento era administrado en el lado no dominante. Según las autoras, es posible que las mujeres tratadas del lado dominante puedan utilizarlo en mayor medida en forma automática o accidental; alternatively, pueden mostrar una mayor predisposición a realizar los ejercicios de rehabilitación en forma regular, debido a su necesidad de un adecuado funcionamiento del brazo dominante. Este hallazgo coincide con el de otros estudios.

Las expertas sostienen que la alta relación entre los puntajes objetivos de los lados tratado y no

tratado manifiesta la importancia de diseñar programas de rehabilitación para las mujeres con cáncer de mama, que traten el FMS en su totalidad, en lugar de centrarse sólo en el del lado tratado.

Los hallazgos de este trabajo también destacan la importancia de medir distintas dimensiones del FMS al realizar las valoraciones objetivas, dado que si la flexibilidad hubiera sido la única medición del FMS objetivo en este estudio, el efecto de ser tratada del lado dominante se habría perdido. Además, la mayor extensión de la disección ganglionar se asoció a una disminución de la FRMS y de la FPM, y si bien se observó una tendencia evidente hacia la flexibilidad, la extensión no se consideró importante en el aspecto clínico o estadístico.

Según las investigadoras, los resultados de este estudio también demuestran la importancia de considerar las mediciones objetivas y las subjetivas del FMS. Por ejemplo, se observó que la mayor disección de ganglios linfáticos y la presencia de linfedema se asociaban con la disminución de las mediciones subjetivas y objetivas específicas del FMS. Sin embargo, también se hallaron contradicciones entre las mediciones objetivas y subjetivas del FMS. Se observó una relación entre la edad avanzada y la disminución del funcionamiento objetivo y mejoría del funcionamiento subjetivo.

A diferencia de otros estudios, en esta investigación se halló que la radioterapia se asociaba a una muy escasa flexibilidad sólo cuando el tratamiento era aplicado en el lado no dominante, y que la quimioterapia no influyó negativamente sobre el FMS (objetivo y subjetivo).

Los resultados de este estudio destacan que las relaciones observadas entre las características de las pacientes y las del tratamiento pueden variar si el FMS se evalúa en forma objetiva o subjetiva, y según las dimensiones estudiadas. En consecuencia, concluyen las autoras, en el diseño de estudios futuros acerca de mujeres con cáncer de mama se debe prestar atención en particular a lo que se considere más importante: el FMS subjetivo u objetivo.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes opciones es correcta respecto del tratamiento de cáncer de mama y del posterior funcionamiento de los miembros superiores (FMS)?

- A. La radioterapia no altera la flexibilidad cuando se aplica en el lado no dominante.**
- B. La quimioterapia influye negativamente sobre el FMS.**
- C. El tratamiento del lado dominante se asocia a un mejor FMS objetivo, pero disminuye el FMS subjetivo.**
- D. El vaciamiento ganglionar no afecta el FMS.**

Respuesta Correcta

● LA DETECCIÓN DE VIREMIA POR VHC EN DONANTES CAMBIARA LA EVOLUCION DE LOS TRASPLANTES

Los Angeles, EE.UU

Los autores analizaron muestras de sangre provenientes de donantes de órganos a fin de verificar la concordancia entre los resultados de las diferentes técnicas de determinación para VHC y establecer la prevalencia de viremia en esta particular población.

Journal of Viral Hepatitis 12(6):627-634, Nov 2005

Autores:
Aswad S y Colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:
Independent Research Consultant

Título original:

Role of Nucleic Acid Testing in Cadaver Organ Donor Screening: Detection of Hepatitis C Virus RNA in Seropositive and Seronegative Donors

Título en castellano:

Valor de la Prueba del Acido Nucleico en la Evaluación del Donante Cadavérico de Organos: Detección del ARN del Virus de la Hepatitis C en Donantes Seropositivos y Seronegativos

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) se transmite a través de los tejidos –tal es el caso de los órganos para trasplante–, aun si provienen de individuos seronegativos. A pesar de que existen diversas pruebas para su detección (enzimoinmunoensayo, prueba recombinante) la mayoría es incapaz de determinar en tiempo y forma la infectividad del donante.

Suman más aun a la confusión diversos hechos: 1) Existe un largo “período de ventana” entre el momento de la infección por VHC y el desarrollo de los respectivos anticuerpos, por lo que las pruebas comunes pueden resultar negativas aun en pacientes infectados. 2) Los pacientes que depuraron el virus pueden mantener por décadas una alta tasa de anticuerpos y resultar reactivos a la prueba de anticuerpos aunque no estén ya infectados, pero resultar reactivos a la prueba del ácido nucleico. 3) Los pacientes recientemente infectados o aquellos que no pueden crear una buena dotación de anticuerpos pueden resultar negativos a la prueba de anticuerpos aun estando infectados, pero resultarán reactivos a la prueba del ácido nucleico. 4) Tanto el enzimoimmunoensayo como la prueba recombinante pueden dar resultados indeterminados y obligar a efectuar pruebas adicionales para lograr un diagnóstico con certeza. 5) Y lo que es más importante, muchas pruebas para detección del VHC no han sido aprobadas para su uso en muestras cadavéricas. Recientemente se comunicaron casos de VHC en receptores de trasplante proveniente de donantes seronegativos que finalmente resultaron seropositivos por la prueba del ácido nucleico, prueba que pareciera ser, junto con la prueba del anti-*core*, las únicas capaces de confirmar la presencia de infección activa por VHC.

Las autoridades regulatorias estadounidenses propusieron el uso de la prueba del ácido nucleico a fin de detectar la presencia de VHC (y HIV) en donantes vivos, pero esta sugerencia podría hacerse extensiva a los donantes cadavéricos.

En el presente estudio los autores evalúan el valor de una prueba de detección de infección activa por VHC (HCV Qual TMA) en donantes de órganos cadavéricos.

Material y métodos

Muestras de suero de 1 445 donantes potenciales de órganos, obtenido mayormente con el individuo a “corazón latiente”, fue evaluado desde noviembre de 2001 hasta febrero de 2004 en los laboratorios del *National Institute of Transplantation*, de Los Angeles. Todas las muestras se analizaron mediante la prueba de detección de anticuerpos, en tanto que en 726, de las que se disponía de suficiente volumen se procedió a efectuar además una prueba de ARN de VHC (VHC Qual TMA), que se llevó a cabo en tandas semanales y sin conocer el operador la identidad del donante ni la evolución del receptor.

Se utilizó un EIA en 964 muestras, en tanto que en 481 se utilizó ELISA. Cuarenta y cinco muestras que resultaron reactivas por ambos métodos fueron sometidas a *immunoblot* recombinante (RIBA) a fin de confirmar su positividad. En 63 muestras seropositivas y en 663 seronegativas se efectuó la prueba del ARN del VHC en concordancia con las recomendaciones del fabricante. Las muestras con resultados discordantes fueron reanalizadas por duplicado mediante VHC Qual TMA y eventualmente con ELISA 3.0.

Por contarse con suficiente volumen, se realizó también una prueba de ADN de VHC en 17 muestras seropositivas y 6 seronegativas. Se efectuó además análisis genotípico en aquellas muestras de donantes seropositivos y seronegativos con ARN del VHC detectable y que dispusieran de suficiente volumen.

Resultados

El 5.3% de las 1 445 muestras de donantes potenciales de órganos resultaron seropositivas; resultado que concuerda con lo ya informado para otras poblaciones similares. Se observaron resultados concordantes por EIA y ELISA en el 99.4% de 170 muestras que fueron analizadas por

ambos métodos.

En 726 muestras se analizó la presencia de ARN del VHC, éste resultó positivo en 52 de 63 muestras seropositivas y en sólo 6 de 663 muestras seronegativas por EIA y ELISA. La positividad de ARN del VHC en estas últimas 6 muestras se confirmó por VHC Qual TMA, y en 5, la presencia de VHC se confirmó genotípicamente.

Por otro lado, en 45 de las muestras seropositivas se efectuó análisis por medio de RIBA. El ARN del VHC se detectó en 37 de 41 muestras con VHC positivo confirmado por RIBA y en 2 de 4 con resultado indeterminado por el mismo método. El genotipo VHC pudo identificarse en 56 de 57 muestras analizadas. En la mayoría de las muestras se identificó el genotipo 1, en tanto que los genotipos 2 y 3 estuvieron igualmente representados en la restante minoría, en tanto que se observó una sola muestra con genotipo 4 y otra única con genotipo mixto.

En 23 muestras con ARN del VHC cualitativo detectable se analizó cuantitativamente la presencia de ARN del VHC. En general, las muestras seronegativas tenían una carga viral 4 órdenes de magnitud inferiores a las seropositivas.

Discusión

La práctica actual de analizar sólo serológicamente las muestras de donantes de órganos para trasplante parece inadecuada a la luz de los resultados del presente estudio en el que se pudo demostrar que 0.9% (IC 95% 0.4%-2.2%) de los donantes seronegativos resultaron finalmente positivos para VHC por el método ARN del VHC cualitativo. Este hallazgo en donantes de órganos marca que la prevalencia de viremia en individuos seronegativos es alta y refleja lo que sucede con la población general. Asimismo esta prevalencia es más elevada que la resultante del análisis de datos provenientes de un estudio francés. Los autores creen que los resultados positivos de ARN del VHC, tanto propios como del estudio francés, resultan en verdaderos positivos pues este método es sumamente específico para detectar viremia por VHC (99.6% en este estudio).

La prevalencia estimada de viremia en estos donantes seronegativos (0.9%), al igual que en los infomados en un estudio francés (0.2%), podría deberse a que se encontraban en el período de ventana al momento del estudio. Esto es, de acuerdo con los autores, poco probable especialmente a la luz de los datos que surgen de estudios similares efectuados en donantes de sangre.

Existen otras enfermedades que cursan con viremia de VHC en individuos seronegativos; así la infección por VHC en la infancia puede cursar con un largo período (años) de ausencia de anticuerpos detectables.

En este estudio también queda demostrada la alta prevalencia de infección activa por VHC en donantes de órganos seropositivos. Este resultado concuerda con resultados previamente documentados en donantes de órganos y es similar a los obtenidos en la población general. También queda demostrado que una considerable proporción de donantes seropositivos resultaron no virémicos cuando se los estudió apropiadamente y si bien no se estudió aún el impacto del trasplante de órganos proveniente de un donante seropositivo con ARN del VHC negativo, un solo estudio asegura que la supervivencia del receptor de un órgano proveniente de un individuo seropositivo para VHC es menor a la esperable.

A pesar del impacto que ello pueda tener, en la actualidad no es corriente en la práctica incluir un análisis del ARN del VHC en la evaluación del donante potencial de órganos debido a su alto costo. A juzgar por los resultados de este estudio y del estudio francés de similares características ya mencionado, los autores aseguran que este análisis debería ser considerado en estas circunstancias y que junto con el análisis de otros marcadores virales podría asegurar la disponibilidad de los resultados en un plazo no mayor de 8 horas desde la toma de las muestras. Los investigadores concluyen afirmando que la automatización de la prueba del ácido nucleico para la detección de viremia por VHC hará que sus resultados se dispongan en tiempo razonable a los fines de la dinámica del proceso de distribución de órganos para trasplante y que en un futuro cercano la evaluación del donante de órganos alcanzará los estándares similares a los de la donación de sangre.

Autoevaluación de Lectura

El método más sensible y específico para detectar viremia por virus de hepatitis C (VHC)

es:

- A. Detección del ARN del VHC.***
- B. Determinación de anticuerpos contra VHC.***
- C. Enzimoimmunoensayo del VHC.***
- D. Ningún método es lo suficientemente sensible.***

Respuesta Correcta

Trabajos Distinguidos, Serie Cirugía, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada