



Volumen 16, Número 3, Febrero 2005

Resúmenes SIIC

● REGULACION GENETICA DE LA CAQUEXIA EN EL CANCER

Columbus, EE.UU.

Los autores proponen que la emaciación muscular no es un proceso regulado por la disminución de las proteínas miofibrilares sino que es un proceso muy selectivo que involucra productos clave de genes musculares.

Journal of Clinical Investigation 114(3):370-378, Ago 2004

Autores:

Acharyya S, Ladner KJ, Nelsen LL y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Division of Cancer Genetics; Department of Molecular Virology, Immunology and Medical Genetics, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, EE.UU.

Título original:

[Cancer Cachexia is Regulated By Selective Targeting of Skeletal Muscle Gene Products]

Título en castellano:

La Caquexia Neoplásica se Regula a Través de la Modulación Selectiva de Genes del Músculo Esquelético

Introducción

La caquexia es un estado de consunción que se observa en muchos trastornos graves, incluidos cáncer, insuficiencia cardíaca congestiva, sida y sepsis. Muy frecuentemente se la diagnostica erróneamente como una simple pérdida de peso pero la caquexia es un trastorno metabólico muy complejo que incluye anorexia, anemia, lipólisis, activación de los reactantes de fase aguda y resistencia a la insulina. Además los pacientes exhiben una pérdida significativa de la masa corporal magra, que resulta de la emaciación del músculo esquelético. A diferencia del ayuno, en el que se consumen las reservas grasas del tejido adiposo pero conservando las proteínas del músculo esquelético, en la caquexia se consumen ambas. Esto puede explicar por qué los suplementos nutricionales solos promueven el aumento de peso debido al reemplazo de grasas pero son ineficaces para restaurar el contenido proteico del músculo esquelético y para revertir la emaciación corporal total. La disminución de las proteínas musculares culmina en astenia, inmovilidad e insuficiencia cardíaca y respiratoria. El estado caquético es muy problemático en el cáncer y un indicador de mal pronóstico y de respuestas inadecuadas a la quimioterapia y la radioterapia. Más de la mitad de los pacientes con cáncer sufren caquexia y un tercio de la mortalidad se estima que es producto de este estado más que de los tumores en sí. Aunque las bases moleculares de la caquexia en el cáncer están lejos de ser comprendidas, se identificaron varios mediadores clave. Un grupo es el de las citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IFN- γ . Estos factores son producidos por las células inmunes en respuesta al tumor o por las propias células del tumor. El TNF- α (anteriormente denominado caquectina) se encuentra aumentado en la circulación de los pacientes con cáncer y se cree que contribuye a múltiples aspectos de la caquexia. Se piensa que los factores caquéticos regulan la consunción muscular a través de varios mecanismos. Uno es la reducción de la síntesis de proteínas a través de la captación de aminoácidos o la supresión del ARN. La caquexia también puede producirse a través de la ruptura proteica regulada por los lisosomas, la calpaína o la vía de la ubiquitina/proteosoma dependiente de ATP; esta última es la más estudiada. Tanto las citoquinas inflamatorias como los

factores secretados por los tumores son conocidos por estimular la expresión de la ubiquitina y de varias subunidades del proteosoma 26S y recientemente se identificaron ligasas E3 específicas de músculo que mostraron estimular la atrofia muscular. En este estudio los autores examinaron la regulación de las proteínas miofibrilares miosina de cadena pesada (MyHC), actina, troponina y tropomiosina tanto en cultivos celulares como en modelos tumorales de consunción muscular y proponen que este estado no resulta de una pérdida general de proteínas musculares sino que deriva de la expresión disminuida de productos genéticos clave que controlan dichas proteínas.

Resultados

Las citoquinas proinflamatorias descienden selectivamente las MyHC

Se examinaron los efectos de las citoquinas proinflamatorias sobre la expresión de las proteínas miofibrilares en cultivos prediferenciados C2C12. Estudios previos que utilizaron este sistema de cultivo demostraron que el TNF en combinación con el IFN- γ provocaba una reducción significativa de la MyHC sin afectar la viabilidad de los miotúbulos. Para constatar la especificidad de esta regulación, los miotúbulos C2C12 fueron tratados y se examinó la expresión de otras proteínas fibrilares. Los autores destacan que en comparación con la MyHC, cuya expresión disminuyó casi cinco veces en los miotúbulos tratados, no se verificaron pérdidas cuantitativas apreciables en la troponina T, tropomiosina (formas α y β) o la actina sarcomérica- α . Es más, el tratamiento con TNF e IFN no tuvo efecto sobre la expresión de otra proteína miofibrilar, la actinina, ni se detectaron diferencias en los niveles de la miosina de cadena liviana, lo cual sugiere que la regulación de la MyHC por parte del TNF y del IFN no es un fenómeno general relacionado con las proteínas de filamentos gruesos. *La regulación de MyHC por la señal TNF-IFN es dependiente del ARN* Los estudios de biología molecular mostraron que la actividad del promotor MyHC IIB se redujo significativamente con el tratamiento TNF-IFN en una forma dependiente del tiempo, un efecto similar a la disminución observada del ARNm de MyHC. Los datos sugieren que un mecanismo a través del cual el TNF-IFN puede reprimir la MyHC es en el nivel transcripcional, posiblemente a través de la inhibición mediada por citoquinas de la síntesis de MyoD, el factor regulador del miocito. *La MyHC es el blanco selectivo de las señales TNF-IFN in vivo* La disminución de la MyHC se asoció con una reducción concomitante de su ARNm, mientras que tales efectos no se observaron para otros genes miofibrilares. Estos hallazgos confirman que entre todas las proteínas miofibrilares, la MyHC es el blanco selectivo del TNF-IFN. *La MyHC es un blanco selectivo en el modelo de caquexia del cáncer de colon-26* Los ratones con tumores C-26 bajaron sustancialmente de peso y exhibieron aspectos clásicos de la caquexia como anorexia, esplenomegalia y reducción del tamaño cardíaco. Además se observó que la depleción completa de las reservas grasas corporales culminó casi completamente al día 12 de inoculado el tumor, mientras que la pérdida de masa corporal recién comenzaba a tener lugar para dicho momento. Se verificó que la consunción fue más pronunciada en las fibras rápidas de tipo II, como las del tibial anterior y los gemelos que en las fibras lentas tipo I como las del sóleo. Se prepararon extractos del músculo tibial anterior de ratas control y caquéticas y se encontraron bajos niveles de MyHC en los músculos caquéticos comparados con los controles sanos. En este modelo no se alteraron los niveles del ARNm de la MyHC en las células tratadas con TNF-IFN. *Evidencia de que los tumores C-26 actúan sobre la MyHC a través de la vía de la ubiquitina-proteosoma* Se observó que la expresión de los genes de la ubiquitina y de la ligasa de la ubiquitina E3 específica de músculo *MuRF1* y *atrogina-1/MAFbx* aumentaron significativamente en los músculos con caquexia inducida por C-26 comparados con los controles.

Discusión

Los factores procaquéticos parecen tener un alto grado de selectividad para los genes del músculo esquelético a los cuales regulan negativamente. Dado que la MyHC es parte de aproximadamente el 40% de las proteínas miofibrilares del músculo maduro y que la falta del gen para la MyHC en ratones se traduce en alteraciones musculares, es razonable proponer que la pérdida de MyHC contribuye significativamente en la reducción de la masa magra asociada a la caquexia. Las señales moleculares que median la acción sinérgica del TNF y el IFN no se conocen todavía pero se piensa que podrían involucrar al NF- κ B.

Conclusiones

Se ha propuesto que la consunción muscular es un proceso que no está regulado por descenso de todas las proteínas miofibrilares sino que es sumamente específica de la interacción con genes clave del músculo esquelético. Se ha demostrado que, en los modelos de caquexia presentados en

este trabajo, la MyHC es un blanco específico independientemente de los factores procaquéticos. La identificación de la MyHC como uno de estos blancos selectivos puede resultar útil para diseñar nuevas estrategias terapéuticas en los estados caquéticos asociados al cáncer.

Autoevaluación de Lectura

La caquexia es un estado que se asocia fundamentalmente al cáncer y ¿qué otras patologías?

A. Insuficiencia cardíaca congestiva.

B. Sida.

C. Sepsis.

D. Todas son correctas.

Respuesta Correcta

● ESTUDIO EXPERIMENTAL CON PERROS PARA LA DETECCIÓN DE CÁNCER DE VEJIGA

Oxford, Reino Unido

A partir del informe de una paciente se comenzó a investigar la posibilidad de que los perros sean capaces de reconocer, a través del olfato, a sujetos con cáncer. Si bien esto aún se encuentra en fase experimental, habría evidencia de que podría ser así.

BMJ 329(7468):712, Sep 2004

Autores:

Willis CM, Church SM, Guest CM y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Dermatology, Amersham Hospital, Amersham; Hearing Dogs for Deaf People, Saunderton, Princes Risborough; Centre for Statistics in Medicine, Institute of Health Sciences, Oxford; Reino Unido

Título original:

[Olfactory Detection of Human Bladder Cancer by Dogs: Proof of Principle Study]

Título en castellano:

Detección de Cáncer de Vejiga Humano a Través del Olfato de los Perros: Estudio de Prueba de Principio

Introducción

La hipótesis de que los perros serían capaces de detectar tumores malignos a través del olfato surgió cuando una mujer consultó luego de que su perro mostrara un interés inusual por una lesión que presentaba en la piel, y que posteriormente se comprobó que se trataba de un melanoma maligno. A partir de entonces se informaron otros casos similares. El concepto de que los perros pueden "oler" el cáncer no es irracional, ya que los tumores producen compuestos orgánicos volátiles, que podrían ser detectados por los perros. Este estudio se diseñó para determinar si los perros pueden detectar el cáncer a través del olfato. Se eligió el cáncer de vejiga como modelo experimental, ya que los compuestos orgánicos volátiles producidos por el tumor se eliminan hacia la orina, que puede ser

recolectada y presentada a los perros con propósitos de prueba y entrenamiento. El objetivo fue entrenar a los perros para que reconocieran un olor característico del cáncer de vejiga, pero diferente del asociado a los efectos secundarios del tumor, y que pueden estar presentes en otras situaciones. El objetivo fue simplemente realizar un estudio de "prueba de principio" para responder a la pregunta: "¿es posible entrenar a los perros para detectar el cáncer de vejiga mejor de lo que cabría esperar por simple azar?".

Métodos

Seis perros de diferentes razas y edades completaron 7 meses de entrenamiento. Todos estaban familiarizados con comandos de obediencia, pero ninguno había sido entrenado para la búsqueda o discriminación de olores. El objetivo del entrenamiento fue lograr que los perros pudieran discriminar entre la orina de pacientes con cáncer de vejiga y orina de personas con otras enfermedades y sanos. Se entrenó a los animales para que detectaran una muestra de orina de un paciente con cáncer de vejiga, entre seis especímenes de control. El reconocimiento del aroma del tumor se logró usando juegos de búsqueda, que fueron gradualmente reemplazados por fases de discriminación de complejidad creciente. La orina de los pacientes con cáncer de vejiga se presentó secuencialmente junto con agua, orina diluida de pacientes sanos, orina no diluida de pacientes sanos, orina con sangre de mujeres menstruando, y orina de pacientes con enfermedad urológica no maligna o reciente u otras enfermedades. A dos de los perros se los entrenó con muestras disecadas de orina. Fueron incluidas muestras de 36 pacientes con carcinoma de células transicionales de la vejiga, nuevo o recurrente. Se usaron 27 de las muestras para entrenamiento y 9 para evaluación. Además se obtuvieron 108 muestras de control de personas sanas o enfermas, de las cuales 54 se usaron para entrenamiento y 54 para la evaluación. Todas las muestras presentadas a los perros eran nuevas para ellos. Se usaron 9 paneles de prueba con 1 muestra positiva y 6 controles. Las muestras se presentaron para que los perros las olfatearan en forma aleatorizada. El resultado primario medido fue la proporción de éxito para cada perro.

Resultados

Considerados como un grupo, los perros seleccionaron en forma correcta la muestra positiva en 22 de 54 ocasiones. Esto da una tasa promedio de éxito del 41%, comparado con 14% esperable por azar. La asociación entre presencia de cáncer y selección por parte de los perros fue levemente superior en el modelo multivariado, que incluyó la presencia de sangre y cetonas, que en el modelo univariado. Esto indica que la asociación no se debió a confusión con otros factores medidos en el análisis de orina. Los 4 perros entrenados con muestras de orina no disecada tuvieron mejor desempeño (50% correcto) que los 2 perros entrenados con muestras disecadas (22% correcto).

Discusión

El objetivo del estudio fue diseñar y llevar a cabo un experimento sencillo para establecer si los perros tienen la capacidad de detectar cáncer en base al olfato. Se logró una detección exitosa de muestras de orina de pacientes con cáncer de vejiga en 41% de las veces, siendo 14% lo esperable por azar, lo que brinda evidencia de que los perros tendrían dicha habilidad. El análisis multivariado sugiere que la capacidad de los perros de reconocer un olor característico del cáncer de vejiga es independiente de otros aspectos químicos de la orina, detectados a través de un análisis, como por ejemplo la presencia de sangre. Si bien este modelo no permite por completo la independencia en la información, porque cada perro realizó el mismo grupo de pruebas, sí permite en cambio evaluar posibles factores de confusión de características específicas de un cáncer con otros rasgos de la orina en el cáncer de vejiga. En la actualidad no es posible determinar la composición química de tal olor característico. La cromatografía de gas y la espectroscopia de masa indican que en ciertos cánceres hay niveles elevados de formaldehído, alcanos y derivados del benceno, pero es posible que también se produzcan otros compuestos volátiles. Los perros fueron entrenados para distinguir un aroma característico del cáncer de entre cientos presentes en la orina, lo que es complicado, y diferente del entrenamiento que habitualmente se realiza para que reconozcan una determinada esencia. Los autores se enfrentaron a la elección entre usar cada muestra por separado, o agrupar las muestras de los pacientes con cáncer. Si bien esto último podría haber producido la concentración del olor, también tiene desventajas. En primer lugar, no se sabía si ciertos alimentos, bebidas o drogas podrían interferir o incluso imitar el olor del compuesto relacionado con el cáncer. En segundo lugar, al agrupar las muestras hubiera habido menos especímenes para presentar a los perros, y también podría haber sucedido que simplemente los perros eligieran las muestras conocidas, y no que aprendieran a distinguir el olor característico. Finalmente, al agrupar las muestras de los controles es

posible que se mezclen las de personas con cáncer no descubierto hasta el momento. A continuación hubo que considerar el estado físico de la orina, cuando fue presentada a los perros. Los autores consideraron que las muestras disecadas tendrían gran potencial por su facilidad de manejo, transporte y almacenamiento, pero el proceso de secado puede provocar la evaporación de compuestos volátiles importantes. De hecho, los perros entrenados con orina no disecada tuvieron mejor desempeño que los entrenados con orina disecada. Finalmente, se prestó mucha consideración a la selección de los pacientes y los controles. Durante el entrenamiento se expuso a los animales a la orina de pacientes con diferentes carcinomas de células transicionales en términos de grado y estadio. Se prestó particular interés en entrenar a los perros con muestras de control que contuvieran elementos que pudieran estar presentes en la orina de pacientes con cáncer de vejiga, pero también en otras patologías no malignas.

Conclusión

El enfoque del entrenamiento quedó validado por los resultados logrados cuando los perros fueron formalmente evaluados. Aunque no se emplearon perros con capacidades olfatorias probadas previamente y a pesar de la inclusión de controles de edades similares, con enfermedades, se logró una tasa de éxito estadísticamente significativa. Los autores confían en que es posible lograr mejores resultados a través de modificaciones en el régimen de entrenamiento. En particular, es necesario trabajar en mecanismos de recompensa adecuados cuando los entrenadores son ciegos a las muestras, para no confundir a los perros. Para que este enfoque alcance mayor importancia clínica, habría que enseñar a los perros a responder a más de una muestra positiva al mismo tiempo y también a señalar cuando no haya muestras positivas en absoluto. En resumen, los autores indican que este estudio representa la primera pieza de evidencia experimental que demuestra que los perros pueden detectar el cáncer a través del olfato.

● QUIMIOTERAPIA COMBINADA EN LA LEUCEMIA LINFOCITICA CRONICA Y EL LINFOMA NO HODGKIN

Northampton, Reino Unido

El régimen que combina fludarabina, ciclofosfamida y mitoxantrona es seguro para ser usado en las leucemias linfocíticas crónicas refractarias o recidivantes y en el linfoma no Hodgkin de bajo grado, con altas tasas de respuesta y largas remisiones, incluso en pacientes que fueron intensamente tratados con anterioridad.

Leukemia & Lymphoma 45(5):945-950, May 2004

Autores:

Hendry L,¹ Bowen A,² Matutes E¹ y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

¹Academic Department of Haematology and Cytogenetics, The Royal Marsden NHS Trust, Londres; ²Northampton General Hospital NHS Trust, Northampton; Reino Unido

Título original:

[Fludarabine, Cyclophosphamide and Mitoxantrone in Relapsed or Refractory Chronic Lymphocytic Leukemia and Low Grade Non-Hodgkin's Lymphoma]

Título en castellano:

Fludarabina, Ciclofosfamida y Mitoxantrona en la Leucemia Linfocítica Crónica Recidivada o Refractaria y el Linfoma no Hodgkin de Bajo Grado

Introducción

La fludarabina (Flu) se ha convertido en la droga de elección en la leucemia linfocítica crónica (LLC) activa o progresiva y en el linfoma no Hodgkin (LNH) de bajo grado. La tasa de respuesta general

en la LLC es baja (hasta 80%) cuando se la usa como terapia de primera línea, incluyendo remisiones parciales (RP) y completas (RC). Sin embargo, no se observaron ventajas respecto de los agentes alquilantes, y se siguen produciendo recidivas. La combinación de Flu con otros agentes, señalan los autores, puede mejorar los resultados, sin aumento significativo de los efectos colaterales. Se ha demostrado que la Flu, la cual inhibe la reparación del ADN y la síntesis de ADN y ARN, tiene efecto sinérgico con otros agentes que inducen daño indirecto al ADN. Las combinaciones de Flu con agentes alquilantes tienen gran efecto citotóxico, el cual es aún mayor cuando se agrega mitoxantrona. Las principales complicaciones de las combinaciones, en comparación con el uso de Flu sola, son el incremento de la severidad de la neutropenia y las infecciones. Los autores elaboraron un protocolo que combina Flu, ciclofosfamida y mitoxantrona (FCM) para el tratamiento de la LLC previamente tratada o recidivante y del LNH de bajo grado, para analizar su eficacia en términos de respuesta, tiempo hasta la progresión y toxicidad en un grupo de pacientes con pronóstico desfavorable.

Métodos

Fueron tratados 29 pacientes, 24 con LLC y 5 con LNH de bajo grado. El número promedio de tratamientos previos fue de 2 (entre 1-6); 18 habían recibido Flu, y todos excepto 1 tenían al menos RP. Ocho habían sido refractarios al tratamiento previo y 3 habían presentado recidiva con enfermedad agresiva. Doce de los pacientes con LLC eran refractarios a agentes alquilantes. Se administró a los pacientes, en el día 1, mitoxantrona intravenosa 5 mg/m²; en los días 1-3, Flu intravenosa 25 mg/m² o, en los días 1-5, 24 mg/m² por vía oral; y, en los días 1-3, ciclofosfamida intravenosa 250 mg/m² o, en los días 1-5, 150 mg/m² por vía oral. Los ciclos se repitieron cada 28 días hasta lograr RC o máxima respuesta. Se efectuaron controles hematológicos antes de cada curso de tratamiento, y se evaluó la respuesta después de 3 cursos y al final del tratamiento. En promedio, se efectuaron 4 cursos de FCM. La respuesta fue evaluada mediante biopsia por aspiración y trepanación de la médula ósea y tomografías computarizadas, y por comparación entre las evaluaciones pretratamiento y postratamiento. Se consideró como RC a la resolución de la organomegalia y los síntomas inespecíficos, hemograma normal, menos de 30% de linfocitos en el aspirado de médula ósea, y ausencia de infiltración en la biopsia por trepanación de la médula ósea. Se definió como respuesta nodular parcial (RNP) al cumplimiento de los criterios de RC, pero con la presencia de nódulos linfocíticos (células B) en la trepanación. La RP fue definida como la reducción del 50% en la linfadenopatía u organomegalia y un 50% de mejoría en los parámetros del hemograma. La falta de respuesta se definió a partir de que no se cumplieran los criterios antes mencionados, o por la presencia de enfermedad progresiva. Se midió la supervivencia general, la supervivencia libre de eventos y la duración de la respuesta o el intervalo libre de enfermedad. La progresión de la enfermedad que requiere tratamiento o que produce transformación fue considerada recidiva.

Resultados

La tasa de respuesta general fue del 78.5%, con 32% de RC. Respondieron a FCM los 17 pacientes que habían respondido a tratamientos previos, y el 42% de los 12 pacientes previamente refractarios a la terapia. El 90% de los pacientes que habían recibido Flu previamente y también el 63% de los que no habían recibido Flu con anterioridad respondieron a FCM. Todos los pacientes con LNH de bajo grado tuvieron RC. La tasa de respuesta general en pacientes con LLC fue del 74%, con tasa de RC del 22%. Cinco pacientes mantuvieron la respuesta y no presentaron recidiva en 7-58 meses (mediana 12 meses). El promedio de supervivencia libre de eventos fue de 21 meses, y la supervivencia general, de 36 meses. No hubo diferencias significativas en la supervivencia entre los que presentaron RC o RNP respecto de los que no respondieron o lograron RP, ni en el intervalo libre de enfermedad entre los que alcanzaron RC o RNP, y RP. Cuatro pacientes presentaron síndrome de Richter (linfoma de células grandes de alto grado). Todos menos uno sólo habían recibido 1 tratamiento previo y desarrollaron la citada transformación dentro de los 12 meses de terapia con FCM. Un paciente presentó evidencia del genoma del virus de Epstein-Barr en las células de linfoma, que eran de un clon diferente a las de la LLC. Dos pacientes presentaron leucemia mieloide aguda (LMA). La toxicidad hematológica fue la principal complicación: el 83% de los pacientes presentó neutropenia y el 43% desarrolló complicaciones infecciosas. Cinco de los pacientes con complicaciones infecciosas debieron ser internados, uno de ellos con una forma grave de herpes zóster. La neutropenia obligó a retrasar el tratamiento en 9 pacientes (32%), 4 de los cuales debieron hacerlo por 2 semanas o más. Después de 2 cursos de FCM se suspendió el tratamiento en 2 pacientes debido a neutropenia grave e infección asociada.

Discusión

En el presente estudio recibieron tratamiento pacientes con LLC refractaria o recidivada y LNH de bajo grado. Más de la mitad había recibido Flu previamente, 12 eran refractarios a agentes alquilantes, y el 40% había sido intensamente tratado con anterioridad. No obstante, la tasa de respuesta general fue alta, del 79%, respecto del 45-65% con el uso de Flu sola. La tasa de respuesta entre los pacientes que habían respondido a otros tratamientos fue del 100%, a diferencia del 45% en el grupo de los refractarios. La mayoría de los pacientes alcanzó respuestas a FCM a largo plazo, especialmente los que habían tenido respuestas prolongadas con otros regímenes. La respuesta a Flu u otras drogas, así como la duración, podría ser predictora de respuesta a FCM. Cuatro pacientes (14%) presentaron transformación a síndrome de Richter, un porcentaje mayor de lo que cabe esperar para las LLC. Tres habían recibido sólo un tratamiento previo y la transformación ocurrió dentro del año del tratamiento con FCM; por lo tanto, posiblemente esté implicada la inmunosupresión causada por el tratamiento. Dos pacientes presentaron LMA, lo que es probable que refleje las múltiples terapias realizadas, y no sólo el efecto del tratamiento con FCM. La principal toxicidad asociada con FCM fue la neutropenia y las infecciones. La tasa de neutropenia fue similar a la observada con FC; las infecciones sólo produjeron la suspensión del tratamiento en 2 casos y no causaron ningún fallecimiento. Este estudio apoya la noción de que el tratamiento con Flu combinada con otros agentes es más eficaz que con Flu sola, y que la combinación FCM es en términos comparativos favorable respecto de otros regímenes similares. El régimen con FCM es seguro para su aplicación en las LLC refractarias o recidivantes y el LNH de bajo grado, y presenta altas tasas de respuesta y largas remisiones, incluso en pacientes que fueron intensamente tratados con anterioridad.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuándo se puede producir síndrome de Richter?

- A. Cuando hay inmunosupresión debida al tratamiento.**
- B. Cuando la leucemia es aguda.**
- C. Ninguna es correcta.**
- D. Ambas son correctas.**

[Respuesta Correcta](#)

● LA HIPERTERMIA POTENCIA EL EFECTO DE LA RADIACION EN LOS TRATAMIENTOS ONCOLOGICOS

Amsterdam, Países Bajos

El tratamiento combinado con radiación e hipertermia lleva a la potenciación de los efectos de la primera, si bien la hipertermia se encuentra contraindicada en presencia de enfermedades neurodegenerativas.

International Journal of Hyperthermia 20(4):371-391, Jun 2004

Autores:

Haveman J, Van der Zee J, Wondergem J y colaboradores

Institución/es participante/s en la investigación:

Department of Radiotherapy, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, Países Bajos

Título original:

[Effects of Hyperthermia on the Peripheral Nervous System: A Review]

Título en castellano:

Revisión del Efecto de la Hipertermia sobre el Sistema Nervioso Periférico

Introducción

El interés en la hipertermia como modalidad de tratamiento por parte de los oncólogos ha motivado el inicio de varios estudios experimentales acerca de la toxicidad del calor sobre los tejidos normales. El conocimiento acerca de la tolerancia a la hipertermia de los nervios periféricos es importante debido a que éstos se encuentran distribuidos en todo el cuerpo, y la aplicación de hipertermia regional profunda para los tumores pelvianos requiere conocer la toxicidad sobre esos tejidos. En la práctica clínica, la hipertermia es generalmente combinada con la radioterapia o la quimioterapia. El conocimiento de los posibles efectos tóxicos del tratamiento con calor sobre los nervios periféricos, se ha tornado más importante debido a que actualmente 3 estudios aleatorizados han demostrado resultados positivos, tanto en relación con el control del tumor local como con la supervivencia global. En el más reciente de ellos se comparó el efecto de la radioterapia sola con los efectos de la radioterapia más el agregado de la hipertermia, en tumores pelvianos localmente avanzados. La hipertermia mejoró significativamente los resultados del tratamiento en las neoplasias localmente avanzadas del cuello uterino, si bien para otras localizaciones de tumores pelvianos los resultados no fueron tan concluyentes. En el grupo de neoplasias de la vejiga, el índice de respuestas completas mejoró considerablemente, aunque no se observaron beneficios en los controles locales a largo plazo.

Datos clínicos

Varios autores han informado acerca de pacientes que desarrollaron algún grado de neuropatía luego de la hipertermia. Esas neuropatías pueden ser el resultado no solamente de la hipertermia sino consecuencia de la combinación con la radioterapia o la quimioterapia. En este trabajo se consideran en forma separada 3 métodos para el calentamiento de los tumores: la hipertermia locorregional, las perfusiones aisladas de las extremidades y la hipertermia corporal total. Una contraindicación evidente para el tratamiento con hipertermia es la presencia de esclerosis múltiple, ya que se sabe desde 1890 que dichos pacientes son sensibles al calor y pueden desarrollar trastornos neurológicos persistentes luego de la hipertermia. En algunos casos excepcionales se ha producido inclusive hipertermia mortal, como resultado de un baño caliente o de exposición al sol en pacientes con esclerosis múltiple. La sensibilidad incrementada al calor también podría desempeñar algún papel en otras enfermedades neurodegenerativas, si bien existen muy pocos datos disponibles. El tratamiento con hipertermia en los pacientes diabéticos requiere asimismo precaución, de acuerdo con los resultados experimentales de autores previos, aunque tampoco se encuentran disponibles datos clínicos claros.

Hipertermia locorregional

Este tipo de tratamiento se combina generalmente con la radioterapia y a veces con la quimioterapia. Cuando se analizan los datos provenientes del tratamiento locorregional por medio del calor, es necesario destacar que pueden influir de algún modo la falta de homogeneidad de la temperatura y la termometría subóptima. Al respecto, la experiencia de los grupos de Amsterdam y de Rotterdam destaca que cuando se emplea equipamiento moderno, la incidencia de complicaciones neurológicas, aun leves, es baja.

Perfusión aislada de las extremidades

La perfusión hipertérmica aislada de las extremidades combinada con la quimioterapia, ha probado ser una terapia efectiva para los tumores ubicados en los miembros. La aplicación localizada de quimioterapia previene la toxicidad sistémica y permite el empleo de dosis relativamente altas de quimioterapia en forma local. Se han utilizado varios agentes quimioterapéuticos, entre ellos el melfalán, para el tratamiento de los melanomas. Las temperaturas aplicadas en los diferentes estudios varían considerablemente, entre 39°C y 41.8°C, al igual que la duración del tratamiento, en general entre 1 y 3 horas. La neurotoxicidad se menciona con mucha frecuencia como efecto colateral, con al menos algún grado menor de neurotoxicidad. Esa neurotoxicidad puede estar influenciada por la temperatura aplicada, la duración del tratamiento, el agente quimioterapéutico empleado e inclusive por la aplicación de una banda de aislamiento muy ajustada, en especial a nivel axilar en donde puede producir lesiones y toxicidad.

Hipertermia corporal total

Presenta el potencial de ser un tratamiento sistémico en pacientes con neoplasias avanzadas, y se combina generalmente con quimioterapia. Los estudios clínicos han demostrado que es posible elevar la temperatura central corporal hasta aproximadamente 42°C durante 60 minutos o más, si bien requiere sedación o anestesia general. La hipertermia corporal total induce considerable estrés cardiovascular que conduce a aumento importante de la circulación, y la anestesia se aplica para reducir dicho estrés cardiovascular. Bajo esas condiciones y adecuado control se considera un procedimiento seguro, si bien se han descrito casos de neuropatías en el pasado reciente.

Discusión

La revisión de los resultados de los distintos estudios experimentales conduce a la comprensión de la sensibilidad al calor en las diferentes estructuras nerviosas, y de las consecuencias de las lesiones y los cambios en la morfología para la conducción y el funcionamiento de los nervios. Los datos histopatológicos demuestran que la capa de mielina es la parte más vulnerable de la fibra nerviosa, si bien la desmielinización segmentaria no desemboca necesariamente en grave pérdida funcional. El calentamiento durante 30 minutos a 45°C demostró que la vasculatura de los nervios no tolera esa dosis de calor. Los cambios más destacables a las 5 horas de realizado el tratamiento fueron la aparición de edemas, trasudado en las estructuras vasculares, lesión de las células endoteliales y oclusión vascular. Sin embargo, las otras estructuras de los nervios no mostraron cambios significativos. Los ensayos sobre la conducción nerviosa en la hora posterior a la terapia durante 30 o 60 minutos con 45°C, mostraron disminuciones significativas en las amplitudes y en las velocidades de conducción, posiblemente debido al edema y a la desmielinización temprana. De acuerdo a lo descrito anteriormente, los autores señalan que la desmielinización sola no puede explicar la sensibilidad observada al tratamiento con calor en pacientes con enfermedad neurodegenerativa, fundamentalmente en el caso de la esclerosis múltiple, por lo que se requieren más investigaciones al respecto. Debido a que los informes clínicos solamente describen los síntomas y el curso de las neuropatías observadas luego de la hipertermia, esos datos no son de gran utilidad para la comprensión de la naturaleza de dichos trastornos neurológicos, señalan los autores.

Conclusión

A partir de los datos recolectados se puede concluir que la capa de mielina y la vasculatura son las estructuras más sensibles al calor en los nervios periféricos, y que los axones son resistentes a las dosis de calentamiento empleadas en la hipertermia oncológica. Los cambios electrofisiológicos luego de la hipertermia sin signos clínicos son probablemente consecuencia de la desmielinización segmentaria. Para la inducción de anomalías neurológicas moderadas o graves se requieren efectos de la hipertermia sobre la vasculatura de los nervios que produzcan edema e isquemia. Debido a la grave lesión de los vasos, la isquemia es responsable de la degeneración axónica. La sensibilidad al calor de los nervios está determinada, aparentemente, por la sensibilidad de la vasculatura nerviosa. Para evitar la aparición de neuropatía grave, el calentamiento de los nervios periféricos no debe exceder la dosis de 44°C durante 30 minutos o su equivalente. Existen varios

hallazgos de ensayos clínicos y experimentales que indican que cuando la quimioterapia, y especialmente el cisplatino, se administra antes o durante la hipertermia, la dosis de calor tolerada por el tejido nervioso periférico en cada caso se encuentra limitada. Además, la radioterapia previa puede limitar aun más la tolerancia a la hipertermia, fundamentalmente cuando la radiación es aplicada con un campo de gran tamaño. El tratamiento combinado con radiación y calor lleva a la potenciación de los efectos de la radiación, con índice de potenciación de aproximadamente 1.5 a los 60 minutos de aplicación con una dosis de 44°C. Una clara contraindicación para la aplicación de la hipertermia en los pacientes es la presencia de enfermedades neurodegenerativas tales como la esclerosis múltiple.

Autoevaluación de Lectura

El tratamiento mediante hipertermia se utiliza para:

- A. Neoplasias.*
- B. Patologías cardiovasculares.*
- C. Neuropatías.*
- D. Todas las patologías anteriores.*

Respuesta Correcta