Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Colección Trabajos Distinguidos Serie Oncología

Volumen 15, Número4, Abril, 2004

ASARCA Asociación Argentina del Cáncer

Resúmenes SIIC

RELACION ENTRE EL PAPILOMAVIRUS HUMANO Y EL CARCINOMA DE CUELLO UTERINO

Charlottesville, EE.UU.

En esta reseña el autor analiza la biología epitelial del papilomavirus humano en relación con el carcinoma de cuello uterino y su importancia en las pruebas diagnósticas de las lesiones cancerosas y precancerosas.

Archives of Pathology & Laboratory Medicine 127:935-939, Ago 2003

Autores:
Stoler MH
Institución/es participante/s en la investigación:
Robert E. Fechner Laboratory of Surgical Pathology, Department of Pathology, University of Virginia Health System, Charlottesville, EE.UU.

Título original:
[Human Papillomavirus Biology and Cervical Neoplasia. Implications for Diagnosis Criteria and Testing]
Título en castellano:
PAPILOMAVIRUS HUMANO Y CARCINOMA DE CUELLO UTERINO

Introducción

El cáncer de cuello uterino constituye el mejor ejemplo de una neoplasia humana frecuente con una etiología infecciosa probada. Los datos que vinculan la infección por papilomavirus humano (HPV) con la epidemiología y patogenia del cáncer cervical son claros y convincentes. Los carcinomas de células escamosas del cérvix y sus precursores tienen las características epidemiológicas de una enfermedad de transmisión sexual. Aproximadamente el 90% del riesgo para una neoplasia cervical se atribuye al HPV; cuando este virus se toma en cuenta, la mayoría de los otros factores de riesgo se vuelven estadísticamente no significativos. Los progresos en el conocimiento de la biología epitelial de este patógeno común influyeron marcadamente sobre los conceptos actuales de la carcinogénesis cervical. En esta reseña el autor analiza las características del HPV y su implicancia en la aparición de carcinoma de cuello uterino y en las pruebas diagnósticas para la detección de las lesiones neoplásicas y preneoplásicas.

Características del papilomavirus humano (HPV)

Todos los papilomavirus poseen una cápside no envolvente icosaédrica de 55 nm de diámetro que contiene un genoma circular de ADN de doble cadena de casi 7 900 pares de nucleótidos. Son especies específicas y epiteliotróficas que provocan hiperproliferaciones localizadas que se manifiestan comúnmente como verrugas cutáneas o condilomas acuminados en las mucosas. Se han definido más de 100 tipos de HPV sobre la base de la heterología en su secuencia de ADN. A pesar de esta heterogeneidad, la comparación de las secuencias de ADN reveló una conservación en la organización genómica. Todos los genomas del HPV son colineares y tienen estructuras de lectura abierta (ORF) situadas en forma análoga; todos codificados por una cadena de ADN. Los

estudios comparativos permitieron la asignación de las ORF en dos regiones de codificación denominadas funciones tempranas (E) y tardías (L) y una tercera región reguladora más arriba (URR) de la región E. Las proteínas codificadas por ORF E6, E7 y E5 son responsables de la transformación; E1 especifica dos o más proteínas requeridas para la regulación de la replicación del ADN episomal; E2 codifica dos o más proteínas que regulan positivamente o negativamente la transcripción viral, y L1 y L2 codifican las proteínas de cápside mayor y menor, respectivamente. Todavía no se ha determinado la función de la proteína E4, pero es el producto predominante tanto en los estadios tempranos como tardíos de la infección viral y puede modular los cambios estructurales en el citoplasma de las células infectadas. La infección por HPV precede la aparición del cáncer cervical y su persistencia es el principal factor de riesgo para la progresión a carcinoma. La atipia coilocitócica, el sello morfológico del efecto citopático del HPV, es la manifestación más temprana de la neoplasia cervical intraepitelial. Esta lesión intraepitelial escamosa de bajo grado es la anormalidad más común en las pesquisas y está presente en aproximadamente el 5% de las pruebas de Papanicolaou. Las lesiones intraepiteliales de alto grado son invariablemente HPV positivas con un espectro restringido de tipos virales que reflejan los encontrados en los carcinomas invasivos. Todos los cánceres cervicales invasivos se asocian con el HPV (los métodos moleculares demostraron material genético del HPV en casi el 100% de las lesiones del cuello uterino premalignas y malignas) y los tipos virales 16, 18, 31 y 45 están presentes en casi el 80% de estas neoplasias. Aproximadamente 30 tipos de HPV se encontraron en el tracto anogenital; dos tercios de las neoplasias anogenitales asociadas con HPV involucran los tipos 6, 11, 16 y 18. Los tipos 6 y 11 producen predominantemente verrugas genitales exofíticas benignas (condilomas acuminados) y sólo raramente se relacionan con lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) o carcinomas escamosos invasivos. El HPV 16 es el virus más prevalente en la infección del cuello uterino y está estrechamente asociado con las neoplasias escamosas intraepiteliales e invasivas así como con los menos frecuentes carcinomas epiteliales no escamosos. El HPV 18 se relaciona más comúnmente con adenocarcinomas y cánceres neuroendocrinos de células pequeñas del cérvix que con los invasivos de células escamosas. Así como parece haber una correlación entre los tipos específicos de HPV y las neoplasias, puede haber una asociación entre el estado físico del ADN del HPV dentro de la célula y el potencial maligno de la proliferación epitelial. En las lesiones benignas infectadas por HPV, el ADN viral existe como plásmidos extracromosómicos, en su mayoría como moléculas circulares monoméricas. Sin embargo, en algunos cánceres, el ADN viral se encuentra como moléculas circulares multiméricas, algunas veces con deleciones o frecuentemente integrado dentro de los cromosomas del huésped. La integración viral con frecuencia desorganiza la ORF E2 que codifica la transcripción de proteínas reguladoras, se cree que esta pérdida es la responsable de la desregulación y sobreexpresión de las ORF de transformación E6 y E7.

Modelo para la carcinogénesis cervical

El modelo molecular para la carcinogénesis inducida por HPV involucra la interacción de los productos génicos virales con los oncogenes celulares y antioncogenes que participan del control de la proliferación celular. Histogenéticamente, el HPV puede infectar las células madre, basales o de reserva de la zona cervical de transformación, con el potencial para diferenciarse en las líneas escamosas, glandulares o neuroendocrinas responsables del mantenimiento epitelial. En el epitelio escamoso normal, las únicas células capaces de dividirse son las basales o parabasales. En las células basales infectadas por HPV pero morfológicamente normales, la expresión del gen del HPV está inhibida a niveles de mantenimiento. La expresión productiva del gen está estrechamente regulada y permitida sólo en las células que han comenzado la maduración escamosa con la consiguiente pérdida de su capacidad proliferativa. En la zona inmediata suprabasal hay expresión de las regiones tempranas del virus y a medida de que las células se diferencian hay inducción de los genes virales así como de la síntesis de ADN viral, lo que lleva al ensamble y producción de viriones en las células justo por debajo de la superficie. En el cérvix, estas lesiones se reconocen como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL), displasia leve o CIN 1, la mayoría de las cuales demuestran en algún punto atipia coilocitócica. Estas lesiones a menudo retroceden en menos de un año y raramente persisten por períodos más prolongados. El agrandamiento del núcleo y la hipercromasia reconocidos como atipia son consecuencia directa de la activación de la síntesis de ADN del huésped mediada por E6/E7. En la lesión de bajo grado, esto se regula para que ocurra en células que no se dividen más como las células escamosas intermedias y está principalmente dirigido a la producción de ADN viral. Si el proceso no se desarrolla completamente o si hay regresión, las células derivadas a menudo tienen menos anormalidades nucleares (células escamosas atípicas de significado incierto) que las observadas en la displasia clásica. En el caso de

que se desarrolle totalmente, se clasifican como displasia leve o LSIL. Si las células tienen la cantidad y la forma correcta de citoqueratina ligada a la proteína del HPV E4, aparecen como coilocitos. El hallazgo *sine qua non* de la displasia de alto grado es la evidencia morfológica de proliferación de las células tipo basales. En estas células se pierde el nexo coordinador entre diferenciación y expresión genética viral temprana. No está aclarado cómo ocurre, pero debe ser un evento raro dada la relativa frecuencia de lesiones de bajo grado *versus* de alto grado. Los mecanismos potenciales pueden incluir la integración viral o mutaciones en HPV E2 de modo que se pierde la regulación de la expresión de E6/E7 mediada por E2. En tales casos, los oncogenes virales E6 y E7 están expresados en forma inapropiada en una población de células que retienen la capacidad de dividirse y por ende inician la proliferación celular. A medida que las células proliferan, alcanzan el epitelio y producen lesiones que se caracterizan por una maduración escamosa menos ordenada y las células tipo basales presentan sobrecrecimiento con actividad mitótica evidente. Los posibles promotores de este proceso pueden ser el hábito de fumar, otros virus y el estímulo infeccioso, inflamación o mutación al azar. La infrecuencia relativa de estos efectos se manifiesta biológicamente por la latencia y relativa rareza de HSIL *versus* LSIL. La progresión del fenotipo proliferativo ocurre más frecuentemente, aunque no exclusivamente, con los tipos virales de alto grado y produce HSIL, también denominada displasia escamosa moderada, grave o carcinoma *in situ* escamoso (CIN 2/3). Desde el punto de vista de la biología epitelial hay poca racionalidad en separar la displasia moderada de la grave ya que el punto de inflexión entre la displasia leve y moderada ocurre con el cambio a un fenotipo proliferativo en oposición a uno diferenciado y productor de virus. En HSIL las células basaloides en proliferación inducidas por la sobreexpresión de E6 y E7 tienen un riesgo mucho mayor para la adquisición de errores genéticos adicionales o selección clonal, quizá bajo la influencia de mutágenos externos o la predisposición genética del huésped, los cuales promueven la aparición del fenotipo maligno, más a menudo carcinoma de células escamosas invasivas. El modelo para los neoplasmas glandulares y de células neuroendocrinas pequeñas no está claramente dilucidado. Las células de reserva comprometidas para la diferenciación glandular no son, debido a la falta de un ambiente de diferenciación apropiado, productoras de viriones. Esto se debe a que el ciclo de vida viral productivo requiere el lecho celular de la diferenciación escamosa. De este modo, la infección viral en la células encomendadas a la diferenciación glandular más a menudo produce una infección latente o abortiva de las células endocervicales morfológicamente normales. Raramente, la desregulación de la expresión genética viral temprana en las células glandulares lleva a la aparición de lesiones hiperproliferativas que los patólogos reconocen como displasia endocervical grave/adenocarcinoma *in situ.* No hay una correlación biológica en este modelo de la displasia glandular de bajo grado. Esto explica la incapacidad de los patólogos para reconocer tanto citológica como histológicamente una lesión menos grave que el adenocarcinoma *in situ.* El HPV 18 parece ser más exitoso en inducir la proliferación neoplásica de las células glandulares que el HPV 16. Quizás esto ocurre porque el HPV 18 tiene una mayor predisposición a integrarse en el genoma y alguna preferencia por células distinta de la diferenciación escamosa. En forma similar, poco se conoce acerca del mecanismo del trofismo celular específico de HPV. Sin embargo, ningún tipo de HPV es exclusivamente trófico de las células no escamosas. De acuerdo con los cambios genéticos que acompañan a lo largo del tiempo las proliferaciones glandulares inducidas por virus, el resultado puede ser un adenocarcinoma invasivo, endocervical generalmente, y con menos frecuencia de otro tipo como endometrioide o de células claras. Idénticos argumentos pueden esgrimirse para la aparición de carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas, tumores que casi siempre se asocian con HPV 18 y cuya baja incidencia probablemente refleje la relativa abundancia de poblaciones celulares de precursores encomendados a las células neuroendocrinas y la rareza de la inducción viral exitosa de la proliferación de estas células.

Pruebas diagnósticas

Debido al papel del HPV en la carcinogénesis cervical, las pruebas para su detección tomaron creciente importancia en la práctica clínica, especialmente con la correlación citológica de las muestras. Las dificultades en las biopsias cervicales aparecen en el diagnóstico de LSIL y su distinción del epitelio normal, así como en el diagnóstico diferencial entre la metaplasia inmadura y una lesión verdadera de alto grado. En estos casos, podría ser útil el empleo de un ensayo específico, sensible y fácil de realizar para HPV. Sin embargo, la implementación de pruebas para la detección de HPV es problemática, especialmente en el momento de la biopsia. El ensayo más común para la búsqueda de HPV tiene mejor aplicación en los especímenes citológicos solubilizados y permite solo un estudio de correlación entre la citología y la histopatología. La hibridación *in situ* parece ser el método ideal, pero el gran número de tipos de HPV que es

necesario detectar torna bastante problemática su aplicación. Las pruebas basadas en la reacción en cadena de polimerasa son útiles y están mejorando, aunque todavía hay problemas con la sensibilidad y la especificidad. Tampoco son adecuados los ensayos sobre tipos específicos de HPV, ya que el concepto original de que los virus de bajo riesgo se asocian con lesiones de bajo riesgo, mientras que los de alto riesgo lo hacen con lesiones de alto riesgo es simplista e incorrecto. La utilización de marcadores podría ser útil para seleccionar aquellas pacientes en riesgo para lesiones precursoras de cáncer de alto grado. Se cree que la expresión de E6 y E7 en el epitelio cervical es esencial para inducir y mantener el crecimiento neoplásico y aumenta en las lesiones precancerosas de alto grado. Sin embargo, estos oncogenes virales no pueden separar en forma efectiva las lesiones de grados bajo y alto debido a limitaciones técnicas. La inducción de proliferación celular como la fase S o los índices inmunohistoquímicos como Ki-67 o el antígeno nuclear de la célula en proliferación han demostrado asociación con la preneoplasia cervical, así como el cambio de un fenotipo productor de virus a uno proliferativo tiene buena correlación con la progresión de las lesiones de alto grado. De este modo, los marcadores tales como Ki-67 o ciclina E pueden ser útiles en una biopsia problemática en el diagnóstico diferencial entre un proceso reactivo tipo metaplasia inmadura o regeneración glandular y un precursor de cáncer de alto grado. Los estudios inmunohistoquímicos que buscan la sobreexpresión o subexpresión del factor de crecimiento epidérmico, HER-2/*neu,* antígeno carcinoembrionario –MN, entre otros– poseen algún fundamento biológico racional, pero por el momento no están bien establecidas las relaciones o representan correlaciones de segundo nivel. En forma similar, se realizaron algunos estudios genotípicos como c-*myc*, c-Ha-*ras, p53.* En algunos casos, tales como *p53, HER-2/neu*, ciclina D1 y RB, los resultados de los ensayos genéticos *versus* los inmunohistoquímicos pueden o no concordar debido a las variaciones técnicas y no deben usarse para la toma de decisiones clínicas. Informes recientes demostraron que la expresión incrementada de oncogenes de HPV de alto riesgo en la displasia cervical produce la sobreexpresión muy específica de $p16^{INK4a}$ en la displasia y las células cancerosas cervicales, que puede detectarse fácilmente mediante anticuerpos monoclonales específicos. Estas observaciones sugieren que la inmunotinción puede permitir la identificación precisa de las células epiteliales cervicales displásicas de modo sensible, específico y reproducible para la detección de las lesiones precancerosas de alto grado y progresivas. Algunos autores combinaron p16 con Ki- 67 en un panel inmunohistoquímico para los casos problemáticos.

Conclusión

Los progresos en el conocimiento acerca de la biología epitelial del HPV influyeron enormemente en el modelo de carcinogénesis cervical. Para el establecimiento de un diagnóstico apropiado, los patólogos deben enfrentarse con los problemas vinculados con la interpretación morfológica de las lesiones. En algunos de estos casos, ciertas técnicas diagnósticas pueden ser útiles como adyuvantes, como la medición de la proliferación celular y quizá más promisoria aún, la detección del marcador p16.

Autoevaluación de Lectura

¿Qué tipo de papilomavirus humano (HPV) se asocia más frecuentemente con las neoplasias escamosas intraepiteliales e invasivas del cuello uterino?

A. 6.
B. 11.
C. 18.
D. 16.

Respuesta Correcta

MIELOSUPRESION INDUCIDA POR DROGAS. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Sunderland, Reino Unido

La mielosupresión es un efecto adverso habitual de la terapia citotóxica; el uso de éstas u otras drogas de riesgo requiere controles para prevenirla.

Drug Safety 26(10):691-706, 2003

Autores:
Carey PJ
Institución/es participante/s en la investigación:
Sunderland Royal Infirmary, Sunderland, Reino Unido

Título original:
[Drug-Induced Myelosuppression. Diagnosis and Management]
Título en castellano:
Mielosupresión Idiosincratica y Producida por Drogas Citotoxicas

La causa más común de citopenias combinadas de la sangre periférica en el mundo desarrollado es la mielosupresión (MS) que ocurre como efecto adverso de las quimioterapias (MS tipo A). La MS producida es dependiente de la dosis y reversible y es la principal limitante de dosis de la mayoría de los agentes citotóxicos. Mucho menos común pero más preocupante es la MS idiosincrática (tipo B). Las citopenias que produce, particularmente neutropenia y trombocitopenia, pueden poner en riesgo la vida. En este artículo se revisa la función hematopoyética normal de la médula ósea (MO), los mecanismos por los que las drogas pueden causar MS y la categorización de los síndromes clínicos resultantes.

Función hematopoyética normal de la MO

Las células de la sangre periférica circulantes tienen una vida limitada. La principal función de la MO es el continuo reemplazo de dichas células, ya que tiene una actividad sumamente mitótica. Los mecanismos de control incluyen una familia de factores de crecimiento glicoproteicos.

Mecanismos de MS inducida por drogas

La MS se puede producir por mecanismos que reducen la celularidad de la MO (hipoplasia o aplasia) o que interfieren con la maduración de las células (anemia mega o sideroblástica). La aplasia/hipoplasia puede afectar todas las líneas celulares (anemia aplásica) o ser selectiva.

Drogas citotóxicas

Las enfermedades malignas se caracterizan por proliferación celular descontrolada y la mayoría de las drogas citotóxicas actúan sobre el ADN, la mitosis, las proteínas, o la diferenciación celular. El efecto de estos agentes se produciría porque las células tumorales dañadas se replicarían, mientras que las células normales podrían ser reparadas y recuperarse. Una causa infrecuente de MS inducida por drogas es la aparición tardía de mielodisplasia o leucemia como resultado de daño genético por exposición a agentes citotóxicos.

Otras drogas. Evidencia de mecanismos inmunes

Se podrían producir defectos en las células madre hematopoyéticas o daño al microambiente estromal de la MO, inhibición de la producción o secreción de factores de crecimiento hematopoyéticos, o inmunosupresión humoral o celular de las células de la MO. La actividad celular supresora mediada por células T parece tener un papel en este tipo de MS.

Factores de riesgo propios del paciente

Algunas reacciones idiosincráticas tipo B pueden en realidad ser consideradas reacciones predecibles tipo A, en personas que tienen factores de riesgo inespecíficos. El cloranfenicol fue una de las primeras drogas en que se encontró una asociación causal con la anemia aplásica

aparentemente idiosincrática. La asociación de ciertos fenotipos de HLA con anemia aplásica ha sugerido una susceptibilidad genética. La clozapina tiene una asociación epidemiológicamente establecida con la agranulocitosis; el riesgo de esta complicación se correlaciona con el fenotipo HLA-B38. La mercaptopurina, un agente inmunosupresor, es inactivada por la enzima tiopurina metiltransferasa. Variaciones genéticas en esta enzima se asocian con mielosupresión inesperadamente grave. Los polimorfismos en el gen del metilentetrahidrofolato se asociaron con variaciones en la eficacia y toxicidad del metotrexato. Las variaciones en el metabolismo de la citocromo P450 dividen la población en metabolizadores rápidos, normales, intermedios o lentos de ciertas drogas.

Drogas asociadas con MS idiosincrática (tipo B)

Mientras que la mayoría de las drogas citotóxicas causan MS dependiente de la dosis, las reacciones idiosincráticas no son comunes. Puede haber un retardo entre la exposición a la droga y la aparición de la citopenia, lo que en ocasiones complica la identificación del agente como causal. Los síntomas pueden aparecer en forma insidiosa y para el momento en que se descubre la citopenia el paciente pudo haber estado recibiendo varios agentes para tratar síntomas de presentación inespecíficos.

Categorías de MS inducida por drogas *Anemia aplásica*

Se caracteriza por pancitopenia en sangre periférica, con celularidad hematopoyética disminuida o ausente en la MO, que es reemplazada por células grasas. *Tipo A, dependiente de la dosis(drogas citotóxicas):* Es aceptable una hipoplasia moderada y temporaria de la MO como efecto adverso de las drogas citotóxicas. Los cursos repetidos de agentes alquilantes (particularmente busulfán) pueden producir una aplasia inesperadamente prolongada, lo que debe ser distinguido de la progresión de la enfermedad de base. *Tipo B, idiosincrática:* Se presenta en forma insidiosa y aun varios meses después de la exposición a la droga. Quinacrina: Antimalárico asociado con anemia aplásica, característicamente precedida por una erupción cutánea. Cloranfenicol: Antibiótico de amplio espectro que con frecuencia produce alteraciones hematopoyéticas reversibles al ser usado por tiempo prolongado, probablemente por efectos mitocondriales. Se podría asociar con anemia aplásica idiosincrática no relacionada con la dosis o la duración del tratamiento. Oro y penicilamina: Se usan como drogas de segunda línea en la artritis y raramente producen anemia aplásica, a menudo precedida por neutropenia o trombocitopenia.

Hipoplasia selectiva de la MO

Aplasia sólo de células rojas: Se caracteriza por anemia aislada y reticulocitopenia, con ausencia de células rojas precursoras nucleadas en una MO normal en las restantes progenies. Es muy rara, pero puede superponerse con la anemia aplásica y con la agranulocitosis en relación con los agentes causales. *Neuropenia/agranulocitopenia inducida por drogas:* La neutropenia se define por el límite inferior del rango de referencia, y representa un riesgo con valores inferiores a 1.5 x 10^9/l. La agranulocitosis se refiere a la neutropenia grave, < 0.5 x 10^9/l, aunque con frecuencia se utiliza el término para referirse a las neutropenias graves de rápida aparición luego de exposiciones muy breves a una droga con la que se tuvo contacto previo; el término neutropenia se reserva para denominar las formas de presentación más lentas, luego de exposición prolongada. El principal mecanismo de producción de agranulocitosis es inmune. La neutropenia puede producirse por toxicidad directa a la MO o por mecanismos inmunes. Clozapina: Antipsicótico usado en el tratamiento de la esquizofrenia. Debe usarse tomando los recaudos establecidos para evitar neutropenia tóxica. Drogas antitiroideas: Drogas como propiltiouracilo, carbimazol y tiamazol se caracterizan por producir agranulocitosis, con mayor incidencia en los 3 primeros meses de tratamiento. Sulfasalazina: Se asocia con agranulocitosis dentro de los 3 meses de uso. *Anemia megaloblástica:* Se define por un patrón característico de anomalías en la MO, que afecta principalmente los precursores de las células rojas. Refleja el deterioro de la síntesis de ácido nucleico, generalmente por carencia de vitamina B_{12} o ácido fólico. En sangre se observa anemia con macrocitosis, pero puede haber neutropenia y trombocitopenia. Este mismo cuadro es producido por drogas que interfieren con el metabolismo de la vitamina B_{12} o el ácido fólico (metrotexato, trimetoprima, fenitoína) o agentes que afectan la síntesis de ADN (azatioprina, hidroxiurea, fluorouracilo, citarabina, zidovudina). La administración de ácido polínico puede revertir los efectos excepto cuando se afecta en forma directa la síntesis de ADN. *Anemia sideroblástica:* Se define por un patrón de anomalías en la MO con acumulación de gránulos sideróticos perinucleares en las mitocondrias de las células rojas nucleadas. Esto refleja síntesis alterada de hem. Se observó esta alteración con isoniazida, alcohol, cloranfenicol, cicloserina, penicilamina y fenacetina. La carencia de piridoxina la exacerba.

Diagnóstico de MS inducida por drogas

Se deberá establecer si la citopenia se debe a la reducción de la producción de células en la MO (MS) o de la vida media de las células afectadas en la sangre periférica. Si se sospecha MS, hay que diferenciar la inducida por drogas de otras patologías de la MO. Se debe realizar un examen completo, con hemograma, recuento de reticulocitos, examen microscópico de la sangre, aspiración de la MO, y biopsia por trepanación. El hemograma confirma o excluye la citopenia, y se deberá realizar de rutina en pacientes que reciben drogas de alto riesgo. Los síntomas de citopenia pueden ser vagos e inespecíficos o pueden sugerir alteración hemática. La anemia se presenta con cansancio, fatiga, malestar, síntomas de isquemia (angina, claudicación) y palidez. La leucopenia no es sintomática de por sí, pero las úlceras orales son una forma típica de presentación. Se la puede sospechar por infecciones graves o frecuentes o producidas por organismos oportunistas. La trombocitopenia se puede manifestar por la aparición de hematomas espontáneos o erupción purpúrica. Si hay anemia, el recuento de reticulocitos indicará la salida de la MO de células rojas recientemente formadas. Un recuento < 50 x 10^9/l, con niveles de hemoglobina < 100 g/l sugiere MS, mientras que un recuento normal sugiere acortamiento de la sobrevida de las células rojas (hemorragia, hemólisis), con función normal de la MO. El examen microscópico de la sangre ayudará a determinar si se requiere un examen de la MO. Este confirmará la celularidad de la MO y dará evidencia de cambios megaloblásticos o sideroblásticos, además de excluir cualquier otra patología primaria o secundaria de la MO. Las citopenias graves y prolongadas ameritan el examen de la MO, que podrá ayudar a estimar posibilidad y tiempo de recuperación. Si los precursores de granulocitos están ausentes, la recuperación de neutrófilos es improbable antes de los 14 días. Si hay hiperplasia de precursores tempranos de granulocitos, con ausencia de células maduras, se puede prever recuperación dentro de los 2 a 7 días.

Manejo de la MS inducida por drogas

Se empezará por identificar e interrumpir la administración de la droga responsable de la citopenia. Se pueden sospechar reacciones idiosincráticas si hubo exposición a drogas que se sabe se asocian con MS. Mientras que los principios de tratamiento en la insuficiencia de la MO son lógicos y sencillos, las citopenias graves pueden poner en riesgo la vida y su manejo debe estar en manos de personal capacitado.

Tratamiento de sostén *Experiencia e instalaciones apropiadas*

Son importantes para minimizar los riesgos de la MS. El riesgo de infecciones se relaciona con la gravedad y duración de la neutropenia.

Manejo de la neutropenia e infección

Tratamiento antibiótico empírico: La incidencia de infecciones graves u oportunistas aumenta cuando el recuento de neutrófilos es < 1.0 x 10^9/l. Cuando un paciente neutropénico presenta fiebre o signos compatibles con infección debe recibir tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro endovenosos, sin demora, luego de haber tomado muestras para cultivo de sangre y orina e hisopados. En general se eligen regímenes con un aminoglucósido y una penicilina o una cefalosporina de tercera generación efectivas contra *Pseudomonas,* o monoterapia con carbapenem o una quinolona. Si hay factores de riesgo como el uso de catéteres, mucositis graves, colonización por *S. aureus* resistente a meticilina, o uso previo de profilaxis con quinolonas, se debe incorporar vancomicina endovenosa al régimen terapéutico. Si la fiebre no cede con el uso de drogas de primera o segunda línea, se deberá considerar el tratamiento antimicótico empírico con anfotericina B. Otras infecciones que requieren terapia específica son la neumonía por *Pneumocystis carinii,* la colitis por *Clostridium,* las neumonías atípicas y las infecciones virales. *Tratamiento antibiótico profiláctico:* Se usan antibióticos de amplio espectro como cotrimoxazol o quinolonas para reducir la incidencia de episodios febriles. No se la recomienda de rutina por la posibilidad de aparición de resistencia. El cotrimoxazol se usa para profilaxis de neumonía por *P. carinii* en pacientes con factores de riesgo de deterioro de la función de las células T (terapia citotóxica con fludarabina, cladribina o pentostatina). Las infecciones micóticas son habituales en pacientes con neutropenia. La candidiasis se presenta en caso de mucositis relacionada con drogas, o uso de corticoides o antibióticos, y se trata con fluconazol o itraconazol oral. No se recomienda la profilaxis rutinaria, salvo en pacientes con trasplante de MO o de células madre. *Uso de factores estimulantes de colonias (CSF)* MS inducida por citotoxicidad: G-CSF y GM-CSF pueden reducir la gravedad y duración de la neutropenia luego de la terapia citotóxica. La profilaxis primaria se justifica en caso de regímenes citotóxicos con incidencia de neutropenia febril > 40%. La profilaxis secundaria (administración de CSF luego de la quimioterapia a pacientes que tuvieron neutropenia febril con cursos previos, o neutropenia grave como para requerir la modificación del régimen de tratamiento) está dirigida a los que podrán beneficiarse con esta intervención. MS idiosincrásica: Podría haber una reducción en la duración de

la agranulocitosis. Además, G-CSF y GM-CSF son seguros y bien tolerados, y sería apropiado indicarlos a pacientes con agranulocitosis idiosincrática inducida por drogas que no muestran evidencia de recuperación neutrofílica luego de 48 horas del retiro de la droga o cuando se presenta neutrofilia febril. *Manejo de la anemia* La anemia debida a MS se corrige con transfusión de concentrados de glóbulos rojos alogénicos. Si además hay deterioro específico de la función de las células T, se transferirán productos hemáticos irradiados para protegerlos del riesgo de rechazo. *Manejo de la trombocitopenia/hemorragia* Se debe realizar transfusión profiláctica de concentrados plaquetarios si el recuento de plaquetas es < 10 x 10^9/l, por MS. El riesgo de complicaciones hemorrágicas es mayor si el paciente está pirético, si tiene deterioro de la función plaquetaria o si se están realizando procedimientos invasivos. *Tratamiento específico para la anemia aplásica* En caso de no recuperarse la función de la MO se deberá considerar el tratamiento inmunosupresor o el trasplante de MO.

Estrategias de prevención/detección precoz *Terapia citotóxica*

Deben realizarse controles rutinarios de recuentos de células hemáticas periféricas. Los pacientes, las personas a cargo y los médicos deben saber reconocer los signos de citopenia. En este caso habrá que disminuir las dosis o demorar el inicio de un nuevo curso de tratamiento. Puede ser necesario recurrir a profilaxis primaria o secundaria.

Reacciones idiosincráticas

El principal objetivo es la advertencia precoz. En caso de drogas que se sabe causan MS se deberá realizar control periódico. Los pacientes y las personas a cargo deben conocer los síntomas sugerentes de infección, hemorragia o anemia. El uso de clozapina se restringe a pacientes registrados en un servicio de control, y que tengan un recuento de leucocitos > 3.0 x 10^9/l y neutrófilos > 1.5 x 10^9/l. La sulfasalazina produce la mayoría de las MS dentro de los 3 primeros meses de tratamiento. El control de rutina en pacientes que reciben drogas antitiroideas es controvertido. En caso de administración de azatioprina o mercaptopurina es importante realizar evaluación de la enzima tiopurina metiltransferasa y, en el caso de metotrexato, del gen de metilentetrahidrofolato.

Autoevaluación de Lectura

¿Cuál de las siguientes drogas se asocia a mielosupresión?

A. Clozapina.
B. Imipenem.
C. Rifampicina.
D. Ibuprofeno.

Respuesta Correcta

IMPACTO ECONOMICO DE LA ORQUIECTOMIA EN EL CANCER DE PROSTATA AVANZADO

Goias, Brasil

Los costos de la castración quirúrgica son extremadamente bajos en comparación con los tratamientos médicos, y dicho procedimiento no afecta la evolución de los pacientes.

International Braz Journal Urol 29(2):127-132, Abr 2003

Autores:
De Paula A, Piccelli H, Pinto N y colaboradores
Institución/es participante/s en la investigación:
Sección de Urología Oncológica, Hospital Araujo Jorge, Asociación contra el Cáncer de Goias, Goiania, Goias, Brasil

Título original:
[Economical Impact of Orchidectomy for Advanced Prostate Cancer]
Título en castellano:
Impacto Económico de la Orquiectomía en el Cáncer Prostático Avanzado

La mayoría de los cánceres prostáticos son hormono-dependientes; esto significa que la progresión de la enfermedad requiere testosterona. El 90% de la testosterona es producida en las células de Leydig testiculares, mientras que las glándulas adrenales aportan sólo un 5% del total. La sobrevida luego del tratamiento de los pacientes afectados por carcinomas prostáticos puede alcanzar los 10-15 años. La manera más simple de obtener un bloqueo hormonal en estos pacientes es mediante orquiectomía bilateral, un procedimiento descrito por Huggins y Hodges. Riba modificó en 1942 la técnica original para evitar la vacuidad escrotal, describiendo la orquiectomía bilateral subcapsular. El tratamiento más popular para alcanzar el bloqueo hormonal es el uso de análogos LH-RH. El mayor problema con este tratamiento es su elevado costo, especialmente cuando existe expectativa de extensión de la sobrevida, como suele describirse en la literatura. Puede lograrse también el bloqueo hormonal mediante el uso de estrógenos, de esteroides antiandrogénicos y antiandrógenos no-esteroides, pero ninguno de estos métodos es más efectivo o posee menos efectos colaterales que la castración quirúrgica. Ni siquiera el bloqueo máximo muestra mejores resultados cuando se lo compara con la orquiectomía sola o con el uso exclusivo de análogos LH-RH (sólo 3 de 27 estudios aleatorizados mostraron beneficios del bloqueo máximo). Es posible lograr grandes ahorros cuando se reemplazan los análogos LH-RH por la orquiectomía bilateral, aún cuando esta última es indicada en la enfermedad hormono-refractaria. Treinta y dos pacientes con cáncer prostático avanzado fueron sometidos a orquiectomía bilateral, analizándose posteriormente su evolución clínica y bioquímica, así como los costos del tratamiento. Todos tenían adenocarcinomas T3, T4 o con cualquier T más metástasis óseas. La orquiectomía bilateral fue indicada a esos pacientes dada la necesidad de tratamiento continuo. Este procedimiento fue adoptado como terapia primaria o como reemplazo de otros bloqueos hormonales. La operación fue llevada a cabo bajo anestesia local y sedación, sin requerirse internación en ningún caso. El tiempo medio quirúrgico del procedimiento fue de 17 minutos, y se emplearon rutinariamente 100 mg de cetoprofeno y 1 g de cefazolina, ambos por vía endovenosa. La edad media de los pacientes era de 73.81 años (59 a 93 años). Dieciocho tenían un puntaje de Gleason superior a 6, y cinco por encima de 7. Ninguno de los pacientes permaneció en el hospital por más de 12 horas el día de la cirugía. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 11.43 meses. Ocho habían sido medicados con antiandrógenos antes del procedimiento. Sólo 4 requirieron antiandrógenos luego de la cirugía para controlar el aumento de los niveles de antígeno prostático específico (PSA); por el contrario, los niveles de PSA disminuyeron luego de la operación en otros 27 sujetos. El nadir más bajo obtenido fue de 0.08 ng/ml. Cuatro pacientes no experimentaron disminución de los niveles de PSA luego de la orquiectomía, pero 3 de ellos ya habían sido catalogados previamente como portadores de cánceres hormono-refractarios. Dos pacientes murieron como consecuencia de su carcinoma prostático a los 5 y 9 meses de la cirugía; a la primera consulta, el primer paciente tenía niveles de PSA de 890 ng/ml, y el segundo se encontraba postrado en cama debido a la presencia de metástasis óseas en columna lumbar. Ninguno requirió otra

medicación que cetoprofeno o paracetamol para controlar el dolor posquirúrgico. Tres pacientes experimentaron hematomas escrotales, los cuales fueron tratados con antibióticos y cuidados locales. Ningún paciente presentó trastornos psicológicos atribuibles a la cirugía. El costo abonado por la Salud Pública brasileña por cada orquiectomía bilateral fue de 43 dólares. El costo de la castración quirúrgica varía de acuerdo con el país donde se la efectúe y el tipo de sistema de seguridad social que actúe. En el presente contexto, una dosis única de LH-RH cuesta 1.6 veces más que el procedimiento quirúrgico. Considerando la mediana de seguimiento de 11.41 meses, y el hecho de que 30 pacientes estaban vivos hacia la finalización del estudio, es posible estimar el costo total del uso de análogos LH-RH en 33.

Autoevaluación de Lectura

Señale la afirmación correcta:

A. La mayoría de los cánceres prostáticos son
B. El 30% de la testosterona es producida en las células de
C. Las glándulas adrenales aportan el 50% de la testosterona.
D. El tratamiento más popular para alcanzar el bloqueo hormonal

Respuesta Correcta