McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente con cáncer: introducción

La aplicación de las técnicas actuales de tratamiento (cirugía, radioterapia, quimioterapia y terapéutica biológica) consigue la curación de más de 50% de los pacientes diagnosticados de cáncer. Sin embargo, los pacientes experimentan el diagnóstico de cáncer como uno de los acontecimientos más traumáticos y perturbadores de sus vidas. Con independencia del pronóstico, el diagnóstico conlleva un cambio en la propia imagen de la persona y en su papel en el hogar y en el trabajo. El pronóstico de una persona a la que se le acaba de detectar cáncer de páncreas es el mismo que el de una persona con estenosis aórtica en la que aparecen los primeros síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (supervivencia media cercana a ocho meses). Sin embargo, el paciente con la enfermedad cardíaca puede permanecer activo y mantener una visión de sí mismo como una persona totalmente intacta en la que simplemente hay una parte que funciona mal, un órgano que está enfermo (un corazón de mala calidad). En cambio, el paciente con cáncer de páncreas tiene una imagen propia completamente alterada y es visto de manera distinta por la familia y por cualquier persona que conozca el diagnóstico. Este paciente está siendo atacado e invadido por una enfermedad que puede estar en cualquier parte del cuerpo. Cada síntoma adquiere una importancia desesperante. El cáncer es una excepción a la interacción coordinada entre células y órganos. En general, las células de un organismo multicelular están programadas para la colaboración. Muchas enfermedades se producen porque las células especializadas fracasan en el desempeño de la tarea que tienen asignada. El cáncer lleva esta alteración un paso más adelante. No sólo existe un fracaso de la célula cancerosa para mantener la función especializada de su tejido de origen, sino que además ataca a "los suyos"; la célula cancerosa compite para sobrevivir utilizando la capacidad de mutación y la selección natural para buscar ventajas sobre las células normales en una recapitulación de la evolución. Una consecuencia del comportamiento traidor de las células cancerígenas es que el paciente se siente traicionado por su cuerpo. El paciente con cáncer siente que él, y no simplemente una parte de su cuerpo, ha enfermado.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical | McGraw-Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

La magnitud del problema

En Estados Unidos no existe ningún registro del cáncer a escala nacional; por ello, la incidencia de cáncer se calcula a partir de los datos de los National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), que tabulan las curvas de incidencia y mortalidad a partir de nueve zonas que constituyen alrededor de un 10% de la población de Estados Unidos y a partir de los datos de población del Bureau of the Census. En 2004 se diagnosticaron 1.36 millones de nuevos casos de cáncer invasor (699 560 varones y 668 470 mujeres), y 563 700 personas (290 890 varones y 272 810 mujeres) fallecieron a consecuencia del cáncer. En el cuadro 66-1 se muestra la distribución porcentual por zonas para varones y mujeres de los nuevos casos de cáncer y de las muertes por esta causa. La incidencia del cáncer ha ido descendiendo un 2% anual desde 1992.

Cuadro 66-1. Distribución de la frecuencia de cáncer y decesos para 2004[a]

Varones			Mujeres		
Sitios	**%**	**Número**	**Sitios**	**%**	**Número**
FRECUENCIA DE CÁNCER					
Próstata	33	230 110	Mama	32	215 990
Pulmón y bronquios	13	93 110	Pulmón y bronquios	12	80 660
Colon y recto	11	73 620	Colon y recto	11	73 380
Vejiga	6	44 640	Endometrio	6	40 320
Melanoma	4	29 900	Ovario	4	25 580
Linfoma	4	28 850	Linfoma	4	25 520
Riñón	3	22 080	Melanoma	4	25 200
Leucemia	3	19 020	Tiroides	3	17 640
Cavidad bucal	3	18 550	Páncreas	2	16 120
Páncreas	2	15 740	Vejiga	2	15 600
Todos los demás	18	123 940	Todos los demás	20	132 460
DECESOS POR CÁNCER					
Pulmón y bronquios	32	91 930	Pulmón y bronquios	25	68 510
Próstata	10	29 900	Mama	15	40 110
Colon y recto	10	28 320	Colon y recto	10	28 410

Páncreas	5	15 440	Ovario	6	16 090
Leucemia	5	12 990	Páncreas	6	15 830
Linfoma	4	11 090	Leucemia	6	10 310
Esófago	4	10 250	Linfoma	4	9 020
Hígado y vías biliares	3	9 450	Endometrio	3	7 090
Vejiga	3	8 780	Mieloma	2	5 640
Riñón	3	7 870	Cerebro	2	5 490
Todos los demás	21	64 870	Todos los demás	24	66 310

[a] Los datos excluyen cánceres cutáneos de células basales y escamosas y carcinoma *in situ*, excepto de la vejiga.

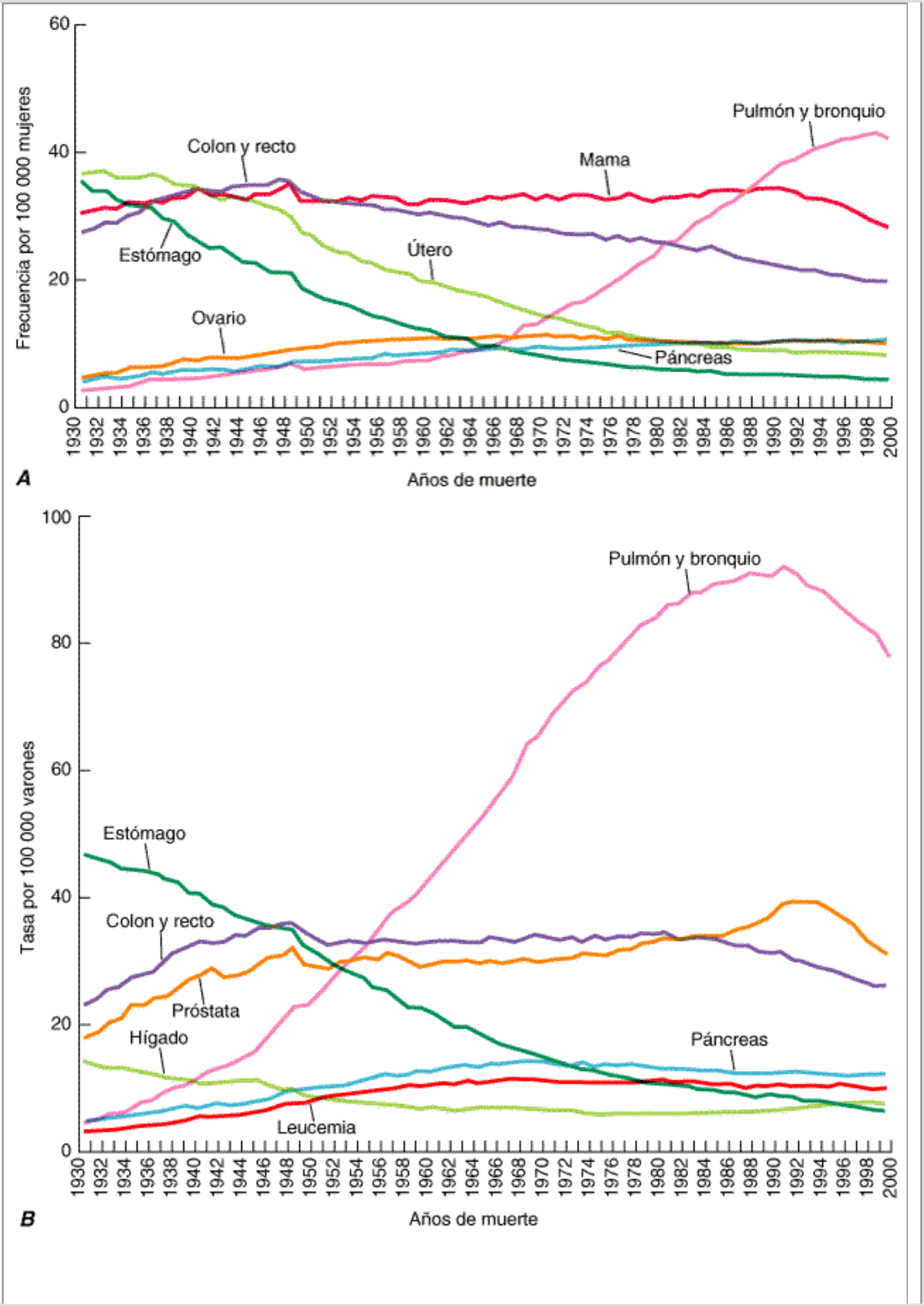
Fuente: Jemal et al, con autorización.

El factor de riesgo más importante para el cáncer es la edad; dos terceras partes de todos los casos ocurrieron en personas mayores de 65 años de edad. La incidencia del cáncer aumenta a la tercera, cuarta o quinta potencia de la edad en diferentes lugares. Por tanto, la probabilidad de que una persona padezca cáncer es dependiente de la edad. Para el intervalo entre el nacimiento y los 39 años de edad, uno de cada 72 varones y una de cada 51 mujeres padecerán cáncer; para el intervalo entre los 40 y los 59 años, uno de cada 12 varones y una de cada 11 mujeres; y para el intervalo entre los 60 y 79 años, uno de cada tres varones y una de cada cinco mujeres.

El cáncer es la segunda causa principal de muerte por detrás de las enfermedades cardíacas. Sin embargo, las muertes por enfermedad car-díaca han disminuido un 45% en Estados Unidos desde 1950 y continúan descendiendo, mientras que las muertes por cáncer están aumentando. Tras un período de aumento de 70 años, las muertes por cáncer comenzaron a descender en 1997 (fig. 66-1). En el cuadro 66-2 se muestran las cinco principales causas de mortalidad por cáncer para diversas poblaciones. Junto con el aumento de la incidencia se ha producido una mayor supervivencia de los pacientes con cáncer. La supervivencia a los cinco años para los pacientes blancos fue de 39% de 1960 a 1963 y de 64% de 1992 a 1998. En la raza negra los cánceres son mortales con mayor frecuencia; la supervivencia a los cinco años fue de 53% para el período de 1992 a 1998. La incidencia y la mortalidad varían entre los distintos grupos raciales y étnicos (cuadro 66-3). Se desconoce el fundamento de estas diferencias raciales.

FIGURA 66-1.




Frecuencia por 100 000 mujeres
60
40
20
0
Pulmón y bronquio
Colon y recto
Mama
Estómago
Útero
Ovario
Páncreas
1930 1932 1934 1936 1938 1940 1942 1944 1946 1948 1950 1952 1954 1956 1958 1960 1962 1964 1966 1968 1970 1972 1974 1976 1978 1980 1982 1984 1986 1988 1990 1992 1994 1996 1998 2000
Años de muerte
A
Tasa por 100 000 varones
100
80
60
40
20
0
Pulmón y bronquio
Estómago
Colon y recto
Próstata
Hígado
Páncreas
Leucemia
1930 1932 1934 1936 1938 1940 1942 1944 1946 1948 1950 1952 1954 1956 1958 1960 1962 1964 1966 1968 1970 1972 1974 1976 1978 1980 1982 1984 1986 1988 1990 1992 1994 1996 1998 2000
Años de muerte
B

Tendencia en las tasas de muerte por cáncer durante 60 años para (*A*) mujeres y (*B*) varones, según sitio, en Estados Unidos, 1930 a 1999. Las tasas son por 100 000 y se ajustaron a la edad de la población estándar estadounidense del año 2000. (Fuente: *Jemal et al.*)

Cuadro 66-3. Incidencia y mortalidad del cáncer en grupos raciales y étnicos, 1992 a 1999

Localización	Blancos	Negros	Asiáticos / Islas del Pacífico	Indios americanos	Hispanos
INCIDENCIA POR 100 000 HABITANTES					
Todas	M: 568.2	M: 703.6	M: 408.9	M: 277.7	M: 393.1
	F: 424.4	F: 404.8	F: 306.5	F: 224.2	F: 290.5
Mama (F)	137	120.7	93.4	59.4	82.6
Colon y recto	M: 64.4	M: 70.7	M: 58.7	M: 40.7	M: 43.9
	F: 46.1	F: 55.8	F: 39.5	F: 30.8	F: 29.7
Pulmón	M: 82.9	M: 124.1	M: 63.8	M: 51.4	M: 44.1
	F: 51.1	F: 53.2	F: 28.5	F: 23.3	F: 22.8
Próstata (M)	172.9	275.3	107.2	60.7	127.6
MORTALIDAD POR 100 000 HABITANTES					
Todas	M: 258.1	M: 369	M: 160.6	M: 154.5	M: 163.7
	F: 171.2	F: 204.5	F: 104.4	F: 110.4	F: 105.7
Mama (F)	29.3	37.3	13.1	14.8	17.5
Colon	M: 26.1	M: 34.8	M: 16.5	M: 14.6	M: 16.6
	F: 18.4	F: 25.4	F: 11.6	F: 11.3	F: 10.6
Pulmón	M: 81.7	M: 113	M: 42.3	M: 49.3	M: 38.2
	F: 41.1	F: 39.6	F: 19.3	F: 24.9	F: 13.8
Próstata (M)	32.9	75.1	15.1	18.8	22.6

Abreviaturas: M, sexo masculino; F, sexo femenino.

Cuadro 66-2. Los cinco principales sitios de tumor primario en pacientes que mueren por cáncer, con base en edad y género para el año 2001

	Edad					
Lugar	**Todas las edades**	**Menores de 20 años**	**20 a 39**	**40 a 59**	**60 a 79**	**>80**
1	M,F: pulmón	M,F: leucemia	M: leucemia	M: pulmón	M,F: pulmón	M,F: pulmón
			F: mama	F: mama		
2	M: próstata	M,F: cerebro	M: cerebro	M: colorrectal	M: colorrectal	M: próstata
	F: mama		F: cuello uterino	F: pulmón	F: mama	F: colorrectal
3	M,F: colorrectal	M: sarcoma óseo	M: colorrectal	M: páncreas	M: próstata	M: colorrectal
		F: endocrino	F: leucemia	F: colorrectal	F: colorrectal	F: mama
4	M,F: páncreas	M: endocrino	M: linfoma	M: hígado	F: colorrectal	M: vejiga
		F: sarcoma óseo	F: pulmón	F: ovario	M,F: páncreas	F: páncreas
5	M: leucemia	M,F: sarcoma de tejidos blandos	M: pulmón	M: esófago	M: leucemia	M: leucemia
	F: ovario		F: cerebro	F: páncreas	F: ovario	F: linfoma

Nota: M, sexo masculino; F, sexo femenino.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

De cada parte de la anamnesis y la exploración física habituales se extraen datos importantes. La duración de los síntomas puede revelar la cronicidad de la enfermedad. Los antecedentes médicos personales pueden alertar al facultativo sobre la presencia de enfermedades subyacentes que puedan afectar a la elección del tratamiento o a los efectos secundarios de éste. Los antecedentes sociales pueden revelar una exposición ocupacional a carcinógenos, o hábitos como el tabaquismo o el consumo de alcohol, que pueden influir en la evolución de la enfermedad y su tratamiento. Los antecedentes familiares pueden sugerir una predisposición familiar de base para el cáncer y mostrar la nece-sidad de iniciar el estudio u otras medidas preventivas para los her-manos no afectados del paciente. La anamnesis por aparatos puede indicar síntomas precoces de enfermedad metastásica o un síndrome paraneoplásico.

Diagnóstico

El diagnóstico de cáncer se basa fundamentalmente en la biopsia invasora de tejido. Nunca debe realizarse el diagnóstico sin obtener tejido; ningún procedimiento diagnóstico no invasor es suficiente para definir un proceso patológico como cáncer. Aunque existen situaciones clínicas poco habituales (p. ej., los nódulos tiroideos) en las que la aspiración con aguja fina es un procedimiento diagnóstico aceptable, en general el diagnóstico se basa en extraer del paciente tejido apropiado para permitir un estudio meticuloso de la histología del tumor, su grado y su capacidad de invasión, y para obtener además datos de diagnóstico molecular, como la expresión de marcadores de superficie celular o proteínas intracelulares que tipifican un cáncer determinado, o la presencia de un marcador molecular como la translocación t(8;14) del linfoma de Burkitt. Cada vez son más los datos que relacionan la expresión de determinados genes con el pronóstico y la respuesta al tratamiento (caps. 68 y 69).

En ocasiones, un paciente presentará un proceso patológico metastásico que se define como cáncer en la biopsia pero que no tiene una localización primaria de enfermedad. Debe intentarse definir la localización primaria a partir de la edad, el sexo, los lugares de afección, la histología y los marcadores tumorales, así como por los antecedentes personales y familiares. Debe dedicarse especial atención a descartar las causas más tratables (cap. 85).

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer, es preferible entender el tratamiento del paciente como una colaboración interdisciplinar entre el médico de atención primaria, los oncólogos médicos,

los oncólogos radioterapeutas, los especialistas en enfermería oncológica, los farmacólogos, los asistentes sociales, los especialistas en medicina rehabilitadora y otros profesionales de consulta, trabajando en estrecha colaboración entre sí y con el paciente y su familia.

Extensión de la enfermedad y pronóstico

Una vez establecido el diagnóstico de cáncer e informado el paciente, el primer paso que hay que dar en el tratamiento es establecer la extensión de la enfermedad. La probabilidad de curación de un tumor suele ser inversamente proporcional a su masa. Lo ideal sería que el tumor se diagnosticase antes de que aparecieran los síntomas o a causa de las estrategias de detección sistemática del cáncer (cap. 67), ya que una proporción muy grande de estos pacientes se puede curar. Sin embargo, la mayoría de los enfermos de cáncer acude con síntomas relacionados con el mismo, producidos por efecto ocupativo del tumor o por alteraciones relacionadas con la producción de citocinas u hormonas por el tumor.

Para la mayor parte de los cánceres, la extensión de la enfermedad se estudia mediante diversas pruebas y procedimientos diagnósticos invasores y no invasores. Este proceso se denomina *estadificación*. Existen dos clases: la *estadificación clínica* se basa en la exploración física, las radiografías, las gammagrafías, la tomografía computadorizada y otros procedimientos de imagen; la *estadificación anatomopatológica* tiene en cuenta la información obtenida durante un procedimiento quirúrgico, que puede comprender la palpación transoperatoria, la resección de ganglios linfáticos regionales o tejidos adyacentes al tumor, y la inspección y la biopsia de los órganos por lo común afectados en la diseminación de la enfermedad. La estadificación anatomopatológica incluye el examen histológico de todos los tejidos extirpados durante el procedimiento quirúrgico. Los procedimientos quirúrgicos varían desde una simple biopsia de un ganglio linfático hasta procedimientos más amplios como la toracotomía, la mediastinoscopia o la laparotomía. La estadificación quirúrgica puede realizarse como un proceso aparte o puede hacerse a la vez que la resección quirúrgica definitiva del tumor primario.

El conocimiento de la predilección de determinados tumores por la diseminación a órganos adyacentes o a distancia ayuda a orientar la estadificación.

La información obtenida de la estadificación se emplea para definir la extensión de la enfermedad como limitada, diseminada fuera del órgano de origen a lugares regionales pero no distantes, o como metastásica a puntos distantes. El sistema de estadificación más empleado es el sistema TNM (tumor, ganglio [*node*], metástasis) codificado por la International Union Against Cancer y el American Joint Committee on Cancer (AJCC).[1] La clasificación TNM se fundamenta en un sistema anatómico que tipifica el tumor en función del tamaño de la lesión tumoral primaria (T1-4, donde un valor mayor del subíndice indica un tumor de mayor tamaño), la presencia de afección ganglionar (por lo común N0 y N1 para la ausencia y presencia, respectivamente, de ganglios afectados, aunque algunos tumores poseen sistemas más elaborados de estadificación ganglionar), y la presencia de enfermedad metastásica (M0 y M1 para la ausencia y presencia, respectivamente, de

metástasis). Las diversas permutaciones de las puntuaciones T, N y M (en ocasiones incluyendo el grado G histológico del tumor) se ordenan en estadios, por lo común designados por números romanos I a IV. A mayor estadio, mayor masa tumoral y menor la posibilidad de curación. Para algunos tumores se utilizan otros sistemas de estadificación anatómica; por ejemplo, la clasificación de Dukes para el cáncer colorrectal, la clasificación de la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetricia (FIGO) para los cánceres ginecológicos, y la clasificación de Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin.

[1]El AJCC *Manual for Staging Cancer,* 5th edition, puede obtenerse del AJCC en 55 East Erie Street, Chicago, Illinois, 60611.

Determinados tumores no pueden ser agrupados adecuadamente basándose en consideraciones anatómicas. Por ejemplo, es frecuente que los tumores hematopoyéticos como la leucemia, el mieloma y el linfoma estén diseminados en el momento de la presentación y no se extiendan con la forma característica de los tumores sólidos. Para estos tumores se han identificado otros factores de pronóstico (caps. 96, 97 y 98).

Además de la masa tumoral, un segundo determinante importante para el resultado del tratamiento es la reserva fisiológica del paciente. Los pacientes que están encamados antes de que aparezca el cáncer tienen mayor tendencia a evolucionar peor, estadio por estadio, que aquéllos activos por completo. La reserva fisiológica es un determinante de cómo es probable que un paciente afronte las sobrecargas fisiológicas impuestas por el cáncer y su tratamiento. Este factor es difícil de evaluar directamente, por lo que se emplean marcadores sustitutivos para la reserva fisiológica, como la edad del paciente o la clase funcional de Karnofsky (cuadro 66-4). Los pacientes mayores y aquéllos con clase funcional de Karnofsky menor de 70 tienen mal pronóstico a menos que la incapacidad sea una consecuencia reversible del tumor.

Cuadro 66-4. Índice funcional de Karnofsky

Clase funcional	Capacidad funcional del paciente
100	Normal; sin síntomas; sin signos de enfermedad
90	Capaz de desempeñar una actividad normal; signos o síntomas menores de enfermedad
80	La actividad normal supone un esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad
70	Autónomo para cuidar de sí mismo; incapaz de realizar una actividad normal o un trabajo activo
60	Necesita asistencia en ocasiones, pero es capaz de ocuparse de la mayor parte de sus necesidades
50	Necesita una asistencia importante y atención médica frecuente
40	Incapacitado; necesita cuidados y asistencia especiales
30	Muy incapacitado; está indicado el ingreso hospitalario aunque la muerte no es inminente

20	Muy grave; es necesario el ingreso; es necesario un tratamiento activo de sostén
10	Moribundo, procesos mortales de rápido avance
0	Muerte

Cada vez se está encontrando una mayor relación entre las características biológicas del tumor y el pronóstico. Se está descubriendo que la respuesta al tratamiento y el pronóstico están influidos por la expresión de determinados oncogenes y de genes implicados en la resistencia a fármacos, en la apoptosis o en las metástasis. La presencia de anomalías citogenéticas concretas puede influir en la supervivencia. Los tumores con tasas de crecimiento altas, valoradas por la expresión de los marcadores de proliferación como el antígeno nuclear de células en proliferación (*proliferating cell nuclear antigen*, PCNA), tienen un comportamiento más agresivo que los tumores con tasas de crecimiento más bajas. Cada vez se extenderá más el uso de la información obtenida del estudio del propio tumor para basar las decisiones sobre el tratamiento.

Definición de un plan de tratamiento

A partir de la información sobre la extensión de la enfermedad y el pronóstico, y adecuándose a los deseos del paciente, se definirá si el método de tratamiento debe ser curativo o paliativo en cuanto a su intención. La cooperación entre los distintos profesionales que intervienen en el tratamiento del cáncer es de máxima importancia para la planificación de éste. Para ciertos cánceres, la quimioterapia o la quimioterapia más radioterapia administradas antes del empleo de un tratamiento quirúrgico definitivo (denominado tratamiento neoadyuvante) puede mejorar el pronóstico, como parece ser el caso del cáncer de mama localmente avanzado y de los cánceres de cabeza y cuello. En ciertas instituciones en las que se pretende aplicar esta modalidad combinada de tratamiento para conseguir resultados óptimos resulta esencial la coordinación entre el oncólogo médico, el oncólogo radioterapeuta y el cirujano. A veces es necesario administrar la quimioterapia y la radioterapia de forma secuencial, y otras veces al mismo tiempo. Los procedimientos quirúrgicos pueden aplicarse antes o después de otros métodos de tratamiento. Lo mejor para el plan de tratamiento es bien seguir con precisión un protocolo normalizado, bien formar parte de un protocolo de investigación clínica en marcha para evaluar nuevos tratamientos. Es probable que las modificaciones sobre la marcha de los protocolos normalizados comprometan los resultados del tratamiento.

Anteriormente, la elección de los métodos de tratamiento estaba dominada por la cultura local de la universidad y del entorno práctico. Sin embargo, hoy en día es posible acceder de forma electrónica a protocolos normalizados de tratamiento y a cualquier estudio de investigación clínica aprobado en Estados Unidos a través de un ordenador personal conectado a Internet.[2]

[2]El Instituto Nacional de Cáncer mantiene una base de datos denominada PDQ (Physician Data Query) que está accesible en Internet bajo el nombre de CancerNet en la dirección http://www.icic.nci.nih.gov/health.htm.Se puede obtener información a través de una máquina de fax utilizando CancerFax y marcando al 301-402-5874. El Instituto Nacional de

Cáncer también proporciona información a pacientes por lo menos en tres formatos: En Internet a través de CancerNet en la dirección http://wwwicic.nci.nih.gov/patient.htm, a través del número de CancerFax antes mencionado o llamando a 1-800-4-CANCER. El control de calidad para la información que se proporciona a través de estos servicios es riguroso.

El médico experto tiene también mucho que ofrecer al paciente para el cual el tratamiento curativo ha dejado de ser una opción. A menudo, una combinación de culpa y frustración por la incapacidad de curar al paciente y la presión de una agenda sobrecargada limitan mucho el tiempo que el médico invierte en un paciente que está recibiendo sólo cuidados paliativos. Es preciso evitar estas tendencias. Además de los medicamentos administrados para aliviar los síntomas (véase más adelante en el presente capítulo), es importante recordar el bienestar que se proporciona cogiendo la mano del paciente, continuando las exploraciones físicas de forma regular y tomándose tiempo para hablar.

Control de las complicaciones de la enfermedad y del tratamiento

Como los tratamientos del cáncer son tóxicos (caps. 70 y 71), el control del paciente requiere hacer frente a las complicaciones de la enfermedad y su tratamiento, así como a los complejos problemas psicosociales que se vinculan con el cáncer. En el corto período de un ciclo de tratamiento curativo puede deteriorarse la situación funcional del paciente. La toxicidad producida por el tratamiento es menos tolerable si su objetivo es paliativo. Los efectos adversos más comunes del tratamiento son la náusea y el vómito (véase más adelante en este capítulo), la neutropenia febril (cap. 72) y la mielosupresión (cap. 70). Hoy en día se cuenta con medios terapéuticos para reducir al mínimo la toxicidad aguda del tratamiento contra el cáncer.

Los nuevos síntomas que aparecen en el transcurso del tratamiento del cáncer deben considerarse siempre reversibles mientras no se demuestre lo contrario. La atribución fatalista de anorexia, pérdida de peso e ictericia a la recidiva o avance del tumor puede causar la muerte a consecuencia de una colecistitis intercurrente reversible. La obstrucción intestinal puede deberse a adherencias reversibles en vez de al avance de un tumor. Las infecciones generalizadas, a veces por microorganismos no habituales, pueden ser consecuencia de la inmunodepresión vinculada al tratamiento del cáncer. Algunos fármacos empleados para tratar el cáncer o sus complicaciones (p. ej., náusea) pueden provocar síntomas del sistema nervioso central que se asemejen a los de una enfermedad metastásica o pueden imitar síndromes paraneoplásicos como el síndrome de secreción deficiente de hormona antidiurética. Debe perseguirse un diagnóstico definitivo que incluso puede precisar repetir la biopsia.

Un componente fundamental del tratamiento del cáncer es la valoración de la respuesta al mismo. Además de una exploración física meticulosa en la que se evalúen todos los lugares afectados físicamente por la enfermedad con registro en una hoja de evolución fechada, la evaluación de la respuesta normalmente requiere repetir de manera periódica pruebas de imagen que eran

anormales en el momento de la estadificación. Si las pruebas de imagen se han normalizado, se realizará una nueva biopsia del tejido anteriormente afectado para documentar una respuesta completa mediante criterios anatomopatológicos. Las muestras de biopsia no suelen ser necesarias si existe afección macroscópica residual. Las *respuestas* se clasifican como *completas* si se ha producido la desaparición de todos los signos de enfermedad, y *parciales* si ha existido una disminución mayor de 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles. La *enfermedad progresiva* viene definida por la aparición de cualquier lesión nueva o por un aumento mayor de 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones mensurables. El crecimiento o la reducción del tumor que no cumple ninguno de estos criterios se considera *enfermedad estable*. Algunas zonas afectadas (p. ej., hueso) o patrones de afección (p. ej., linfangitis en el pulmón o infiltrados pulmonares difusos) se consideran no mensurables. Ninguna respuesta es completa sin la demostración mediante biopsia de su resolución, pero en las respuestas parciales se puede excluir su evaluación a menos que se haya producido un avance objetivo claro (aunque no mensurable).

En determinados tumores los marcadores tumorales pueden resultar útiles en el tratamiento del paciente. La respuesta al tratamiento puede resultar difícil de medir con certeza. Sin embargo, algunos tumores producen o desencadenan la producción de marcadores que pueden medirse en suero u orina y, en un paciente concreto, las elevaciones y los descensos de los niveles del marcador se suelen asociar a aumentos o disminuciones de la masa tumoral, respectivamente. En el cuadro 66-5 se muestran algunos marcadores tumorales de utilidad clínica. Los marcadores tumorales no son por sí mismos lo bastante específicos como para permitir la realización de un diagnóstico de neoplasia maligna, pero una vez que ésta se ha diagnosticado y se ha demostrado su vinculación con niveles altos de un marcador tumoral, éste puede emplearse para evaluar la respuesta al tratamiento.

Cuadro 66-5. Marcadores tumorales

Marcadores tumorales	Cáncer	Enfermedades no neoplásicas
HORMONAS		
Gonadotropina coriónica humana	Enfermedad trofoblástica gravídica, tumores gonadales de células germinales	Embarazo
Calcitonina	Cáncer medular de tiroides	
Catecolaminas	Feocromocitoma	
ANTÍGENOS ONCOFETALES		
Alfafetoproteína	Carcinoma hepatocelular, tumores gonadales de células germinales	Cirrosis, hepatitis

Antígeno carcinoembrionario	Adenocarcinomas de colon, páncreas, pulmón, mama, ovario	Pancreatitis, hepatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, tabaquismo
ENZIMAS		
Fosfatasa ácida prostática	Cáncer de próstata	Prostatitis, hipertrofia prostática
Enolasa específica de neuronas	Cáncer de pulmón de células pequeñas, neuroblastoma	
Deshidrogenasa de lactato	Linfoma, sarcoma de Ewing	Hepatitis, anemia hemolítica, otras muchas
PROTEÍNAS VINCULADAS A TUMORES		
Antígeno prostático específico	Cáncer de próstata	Prostatitis, hipertrofia prostática
Inmunoglobulina monoclonal	Mieloma	Infecciones, gammapatía monoclonal de significado incierto
CA-125	Cáncer de ovario, ciertos linfomas	Menstruación, peritonitis, embarazo
CA 19-9	Cáncer de colon, páncreas, mama	Pancreatitis, colitis ulcerosa
CD30	Enfermedad de Hodgkin, linfoma anaplásico de células grandes	—
CD25	Leucemia de células pilosas, leucemia/linfoma de células T del adulto	—

El reconocimiento y el tratamiento de la depresión es un componente importante del control de esta enfermedad. La incidencia de depresión en los pacientes con cáncer es cercana a 25% del total y pue-de ser superior en pacientes con mayor debilidad. Este diagnóstico es probable en el paciente que presenta un ánimo deprimido (disforia) o una pérdida de interés por el placer (anhedonia) durante por lo menos dos semanas. Suelen estar presentes además tres o más de los siguientes síntomas: alteraciones del apetito, problemas de sueño, retraso o agitación psicomotores, fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, incapacidad para concentrarse e ideación suicida. Los pacientes con estos síntomas deben recibir tratamiento. Debe intentarse el tratamiento médico con un inhibidor de la recaptación de serotonina como la fluoxetina (10 a 20 mg/día), la sertralina (50 a 150 mg/día) o la paroxetina (10 a 20 mg/día), o un antidepresivo tricíclico como la amitriptilina (50 a 100 mg/día) o la desipramina (75 a 150 mg/día), esperando entre cuatro y seis semanas para la aparición de la respuesta. Si el tratamiento resulta eficaz debe continuarse durante por lo menos seis meses después de la resolución de los síntomas. Si el tratamiento fracasa pueden utilizarse otras clases de antidepresivos. Además de los fármacos, pueden resultar beneficiosas las intervenciones psicosociales como grupos de apoyo, la psicoterapia y la imaginación orientada.

Cuando parece improbable que la medicina convencional sea curativa, muchos pacientes optan por métodos de tratamiento no demostrados o de dudosa eficacia. Los pacientes que buscan estas alternativas a menudo tienen un buen nivel de estudios y pueden encontrarse en las primeras fases de su enfermedad. Estos métodos sin fundamento suelen difundirse a partir de anécdotas no

corroboradas, y no sólo pueden no ayudar al paciente sino que llegan a ser perjudiciales. Los médicos deben esforzarse en mantener una comunicación abierta y libre de prejuicios, para aumentar la probabilidad de que los pacientes les confíen lo que realmente están haciendo. La aparición de efectos tóxicos no esperados puede ser un indicio de que se está tomando un tratamiento suplementario.[3]

[3]Puede obtenerse información sobre los métodos apropiados dirigiéndose al National Council Against Health Fraud (Consejo Nacional Contra el Fraude en Salud), Box 1276, Loma Linda, California 92354, o al Center for Medical Consumers and Health Care Information (Centro de Información para Consumidores Médicos y sobre Atención de la Salud), 237 Thompson Street, New York, New York, 10012.

Seguimiento a largo plazo y complicaciones tardías

Cuando se ha completado el tratamiento, se vuelven a evaluar las zonas primeramente afectadas por el tumor, por lo común mediante radiología u otras técnicas de imagen, y ante cualquier anomalía persistente se debe realizar biopsia. Si la enfermedad persiste, el equipo interdisciplinar discute un nuevo plan de tratamiento de rescate. Si el tratamiento inicial ha logrado que el paciente esté libre de enfermedad, éste se debe someter a un seguimiento regular para detectar una posible recidiva. Se desconocen las direc-trices óptimas de seguimiento asistencial. Durante muchos años, ha sido práctica habitual vigilar a los pacientes mensualmente durante seis a 12 meses, luego cada dos meses durante un año, cada tres meses durante un año, cada cuatro meses durante un año, cada seis meses durante un año, y en lo sucesivo cada año. En cada visita, se realizaba un conjunto de pruebas de laboratorio, radiológicas y de imagen basándose en la suposición de que es mejor detectar la enfermedad recidivante antes de que se haga sintomática. Sin embargo, cuando se han estudiado los procedimientos de seguimiento, se ha descubierto que esta suposición es inexacta. Todos los estudios de cáncer de mama, melanomas, cáncer de pulmón, cáncer de colon y linfomas han fracasado a la hora de sostener el concepto de que las recidivas asintomáticas se curan más fácilmente mediante tratamiento de rescate que las recidivas con síntomas. A la vista del enorme coste de una serie completa de pruebas diagnósticas y su clara falta de efecto en la supervivencia, las nuevas directrices que se están planteando abogan por realizar visitas de seguimiento menos frecuentes durante las cuales la anamnesis y la exploración física sean las principales investigaciones que se deban realizar.

Con el transcurso del tiempo la probabilidad de recidiva del cáncer primario disminuye. Para muchos tipos de cáncer, la supervivencia a los cinco años sin recidivas es equivalente a la curación. Sin embargo, existen problemas médicos importantes que aparecen en los pacientes tratados de cáncer y que deben examinarse (cap. 89). Algunos problemas surgen a consecuencia de la enfermedad y otros a consecuencia del tratamiento. El conocimiento de estos problemas relacionados con la enfermedad y con el tratamiento puede ayudar a detectarlos y tratarlos.

A pesar de estos inconvenientes, la mayoría de los pacientes que se curan de cáncer vuelve a una

vida normal.

Cuidados de sostén

En muchos aspectos, el éxito del tratamiento del cáncer depende del éxito de los cuidados de sostén. El fracaso en el control de los síntomas del cáncer y en su tratamiento puede hacer que los pacientes abandonen el tratamiento curativo. De igual importancia es el hecho de que los cuidados de sostén son un determinante importante de la calidad de vida. Aun cuando la vida no puede prolongarse, el médico debe esforzarse en conservar su calidad. Las mediciones de la calidad de vida se han convertido en criterios de valoración habituales de los estudios de investigación clínica. Además, se ha demostrado que el cuidado paliativo resulta eficaz en relación con los costes cuando se enfoca organizadamente. Un credo para la oncología podría ser el siguiente: curar a veces, prolongar la vida a menudo y confortar siempre.

Dolor

En el paciente con cáncer, el dolor se presenta con una frecuencia variable: 25 a 50% de los pacientes tiene dolor en el momento del diagnóstico, 33% padece dolor relacionado con el tratamiento y 75% experimenta dolor con la enfermedad progresiva. El dolor puede tener varias causas. En alrededor de 70% de los casos, el dolor está ocasionado por el propio tumor: por invasión del hueso, los nervios, los vasos sanguíneos o las mucosas, u obstrucción de una víscera hueca o un conducto. En un 20% de los casos, el dolor es secundario a una intervención quirúrgica o a un procedimiento médico invasor, a lesiones por radiación (mucositis, enteritis o lesiones de plexos nerviosos o de la médula espinal) o a lesiones por quimioterapia (mucositis, neuropatía periférica, flebitis, necrosis aséptica de la cabeza femoral provocada por esteroides). En un 10% de los casos, el dolor no tiene relación con el cáncer ni con su tratamiento.

Para la evaluación del dolor es necesario investigar de forma metódica su evolución, su localización, su naturaleza, sus características temporales, sus factores desencadenantes y paliativos, y su intensidad (cap. 11); una revisión de la historia oncológica y de los antecedentes médicos, así como de los antecedentes personales y sociales; y una explo-ración física completa. Debe proporcionarse al paciente una escala analógica visual de cero a 10 en la que indique la intensidad del dolor. La situación clínica suele ser dinámica, lo que exige volver a evaluar al paciente a menudo. No debe demorarse el tratamiento del dolor mientras se está buscando su causa.

Se cuenta con diversos instrumentos para el tratamiento del dolor debido al cáncer. La intervención farmacológica proporcionará alivio del dolor a cerca de un 85% de los pacientes. Sin embargo, otras modalidades, entre ellas el tratamiento antitumoral (como el alivio quirúrgico de la obstrucción, la radioterapia y el tratamiento con estroncio-89 o samario-153 para el dolor óseo), las técnicas de estimulación nerviosa, la analgesia regional o los procedimientos de ablación nerviosa son eficaces en un 12% más. Por tanto, si se toman las medidas adecuadas serán muy pocos los pacientes que alcancen un alivio insuficiente del dolor. → ***En el capítulo 9 se detalla un método específico para el alivio del dolor.***

Náusea

En el enfermo con cáncer, el vómito suele ser efecto de la quimioterapia (cap. 70). Su intensidad puede pronosticarse según los fármacos utilizados para tratar el cáncer. Se distinguen tres tipos de vómito, según su momento de aparición, con respecto a la agresión nociva. El *vómito agudo*, la variedad más común, aparece en las 24 h siguientes al tratamiento. El *vómito tardío* se produce de uno a siete días después del tratamiento; es raro, pero cuando aparece suele ser secundario a la administración de cisplatino. El *vómito previsto* se produce antes de la administración de quimioterapia y representa una respuesta condicionada a estímulos visuales y olfatorios que previamente se asociaron al tratamiento.

El vómito agudo es la forma mejor conocida. Los estímulos que activan señales en la zona reflexógena quimiorreceptora del bulbo raquídeo, la corteza cerebral y, periféricamente, en el tubo digestivo, pro-vocan la estimulación del centro del vómito en el bulbo raquídeo, el centro motor responsable de coordinar la actividad secretora y la contracción muscular que originan el vómito. En el proceso participan diversos tipos de receptores, como los de dopamina, serotonina, histamina, opiáceos y acetilcolina. Los antagonistas del receptor de serotonina ondansetrón y granisetrón son los fármacos más eficaces contra los fármacos emetógenos, pero su precio es alto.

Al igual que sucede con la escalera de la analgesia, el tratamiento del vómito debe adaptarse a la situación. Para fármacos leve o moderadamente emetógenos resulta eficaz la proclorperazina en dosis de 5 a 10mg por vía oral o 25 mg por vía rectal. Su eficacia puede mejorarse administrándola antes de la quimioterapia. La dexametasona en dosis de 10 a 20 mg por vía intravenosa también resulta eficaz y puede mejorar la eficacia de la proclorperazina. Para fármacos muy emetógenos, como el cisplatino, la mecloretamina, la dacarbazina y la estreptozocina, actúan mejor las combinaciones de fármacos, y su administración debe comenzarse de 6 a 24 h antes del tratamiento. Un régimen eficaz es el siguiente: ondansetrón en dosis de 8 mg por vía oral cada 6 h el día antes de la quimioterapia y por vía intravenosa en el mismo día junto con dexametasona, 20 mg por vía intravenosa antes del tratamiento. La adición a este régimen de aprepitant (antagonista del receptor de sustancia P y neurocinina 1) por vía oral (125 mg del primer día, 80 mg en los días 2 y 3), disminuye más el riesgo de vómito agudo y tardío. Al igual que el dolor, el vómito es más fácil de evitar que de aliviar.

El vómito tardío puede ser secundario a la inflamación del intestino producida por la quimioterapia y puede controlarse por vía oral con dexametasona y metoclopramida, un antagonista de los receptores de la dopamina que en dosis altas también bloquea los receptores de serotonina. La mejor estrategia para prevenir el vómito previsto consiste en controlar el vómito en los primeros ciclos de tratamiento para evitar que se produzca el condicionamiento. Si esto no da resultado, puede resultar útil administrar antieméticos profilácticos el día previo al tratamiento. En estudios experimentales se está evaluando la modificación de la conducta.

Derrames

En la cavidad pleural, el pericardio o el peritoneo puede acu-mularse líquido de forma anormal. Los derrames malignos asintomáticos pueden no necesitar tratamiento. Los derrames sintomáticos que se producen en tumores que responden al tratamiento sistémico no suelen requerir tratamiento local, sino que responden al tratamiento para el tumor subyacente. En los derrames sintomáticos que aparecen en tumores que no responden al tratamiento sistémico puede requerirse el tratamiento local en los pacientes con una esperanza de vida de por lo menos seis meses.

El derrame pleural secundario a tumores puede o no contener células malignas. El cáncer de pulmón, el cáncer de mama y los linfomas son responsables de cerca de 75% de los derrames pleurales malignos. Su naturaleza exudativa se suele establecer por un cociente derrame/suero de proteínas ≥0.5 o un cociente derrame/suero de deshidrogenasa de lactato ≥0.6. Cuando es sintomático, suele realizarse primero una toracocentesis. En la mayor parte de los casos se produce una mejoría de los síntomas durante menos de un mes. Es necesaria la colocación de un tubo de drenaje torácico si los síntomas reaparecen en dos semanas. El líquido se aspira hasta que el flujo sea menor de 100 ml en 24 h. Después se inyectan 60 U de bleomicina o 1 g de doxiciclina por el tubo torácico en 50 ml de glucosa diluida al 5%; se cierra el tubo; se rota al paciente sobre sus cuatro lados, haciendo que permanezca 15 min en cada posición; y, después de 1 o 2 h, se vuelve a conectar el tubo al sistema de aspiración durante otras 24 h. Entonces, el tubo se desconecta del sistema de aspiración y se permite que drene por gravedad. Si drena menos de 100 ml en las siguientes 24 h, se retira el tubo torácico y se realiza una radiografía 24 h después. Si el tubo torácico continúa drenando líquido a una velocidad inaceptablemente alta, puede repetirse la esclerosis. La bleomicina puede ser algo más eficaz que la doxiciclina, pero es muy cara. La doxiciclina suele ser el fármaco de primera elección. Si no son eficaces ni la doxiciclina ni la bleomicina puede utilizarse talco.

Los derrames pericárdicos sintomáticos suelen tratarse creando una ventana pericárdica o mediante desbridamiento. Si el estado del paciente no permite realizar un procedimiento quirúrgico puede intentarse la esclerosis con doxiciclina, bleomicina, o ambas.

La ascitis maligna se suele tratar con paracentesis repetidas de volúmenes pequeños de líquido. Si la neoplasia maligna de base no responde al tratamiento sistémico puede colocarse una derivación peritoneo-venosa. A pesar del peligro de diseminar células del tumor en la circulación, las metástasis generalizadas son una rara complicación. Las complicaciones principales son la oclusión, la filtración y la sobrecarga de líquidos. En los pacientes con hepatopatía grave puede aparecer coagulación intravascular diseminada.

Nutrición

El cáncer y su tratamiento pueden provocar una menor ingestión de alimentos lo bastante importante como para causar pérdida de peso y alteraciones del metabolismo intermedio. Es difícil calcular la prevalencia de este problema debido a las variaciones en la definición de caquexia por cáncer, pero la mayoría de los pacientes con cáncer avanzado experimenta adelgazamiento e

inapetencia. Son varios los factores derivados del tumor (p. ej., bombesina, corticotropina) y los factores derivados del hospedador (p. ej., factor de necrosis tumoral, interleucinas-1 y 6, hormona del crecimiento) que contribuyen a alterar el metabolismo, y se establece un círculo vicioso en el que el catabolismo proteínico, la intolerancia a la glucosa y la lipólisis no pueden corregirse mediante el aporte de calorías.

Continúa discutiéndose la forma de evaluar el estado de nutrición y cuándo y cómo intervenir. Con el fin de lograr que la evaluación sea objetiva se han realizado estrategias como el empleo de un índice pronóstico nutricional basado en los niveles de albúmina, el grosor del pliegue cutáneo tricipital, los niveles de transferrina y las pruebas cutáneas de hipersensibilidad retardada. Sin embargo, un método más sencillo ha consistido en definir el umbral para la intervención nutricional, como la pérdida inexplicada mayor de un 10% del peso corporal, los niveles séricos de transferrina inferiores a 1 500 mg/L (150 mg/100 ml) y la albúmina sérica menor de 34 g/L (3.4 g/100 ml).

La decisión es importante, ya que parece que el tratamiento contra el cáncer es bastante más tóxico y menos eficaz en caso de desnutrición. No obstante, sigue sin estar claro si la intervención nutricional puede alterar la evolución natural. A menos que exista algún trastorno que afecte a la función de absorción del tubo digestivo, es preferible la nutrición enteral (por vía oral o mediante sonda) a los suplementos por vía parenteral. Sin embargo, los riesgos que se vinculan con la sonda pueden superar a los beneficios. Se ha recomendado el empleo de acetato de megestrol, un progestágeno, como intervención farmacológica para mejorar el estado de nutrición. La investigación en este campo puede proporcionar más instrumentos en el futuro a medida que se esclarezcan los mecanismos mediados por citocinas.

Apoyo psicosocial

Las necesidades psicosociales de los pacientes varían según su situación. Los pacientes que se someten a tratamiento experimentan temor, ansiedad y depresión. La propia imagen a menudo se ve gravemente comprometida por una cirugía deformante o por la pérdida del cabello. Las mujeres que reciben asesoramiento estético que les permite tener mejor aspecto se sienten mejor. La pérdida de control sobre el tiempo que se dedica a las distintas actividades puede contribuir al sentimiento de vulnerabilidad. Los esfuerzos por compatibilizar las exigencias del trabajo y la familia con las necesidades del tratamiento pueden crear tensiones enormes. Los problemas sexuales son muy frecuentes y deben comentarse de modo abierto con el paciente. Un equipo de asistencia sanitaria empático es sensible a las necesidades de cada paciente y permite una negociación en la que la flexibilidad no afecte adversamente al curso del tratamiento.

Los sobrevivientes de cáncer tienen otra serie de dificultades. Los pacientes pueden sentir temores en relación con el término de un tratamiento que asocian con la continuidad de su supervivencia. Son necesarias adaptaciones a las pérdidas y dificultades físicas, tanto reales como percibidas. Los pacientes pueden preocuparse por problemas físicos menores. Perciben una disminución en su movilidad laboral y se ven a sí mismos como trabajadores menos deseables. Pueden ser víctimas de

discriminación en el trabajo o por las compañías de seguros. Los pacientes pueden experimentar dificultades para reanudar su vida pasada normal. Pueden sentirse culpables por haber sobrevivido y pueden acarrear un sentimiento de vulnerabilidad a resfriados y otras enfermedades. Quizá la preocupación más dominante y amenazadora es el siempre presente temor a la recidiva (síndrome de Damocles).

Los pacientes en los que el tratamiento ha fracasado tienen otros problemas relacionados con el fin de la vida.

Muerte y agonía

Las causas más comunes de muerte en los pacientes con cáncer son la infección (que origina la insuficiencia circulatoria), la insuficiencia respiratoria, la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal. El bloqueo intestinal puede ocasionar la inanición. La enfermedad del sistema nervioso central puede producir convulsiones, coma e hipoventilación central. En alrededor de 70% de los pacientes aparece disnea de forma preterminal. Sin embargo, suelen transcurrir muchos meses entre el diagnóstico de cáncer y la aparición de estas complicaciones, y durante este período el paciente está muy afectado por la posibilidad de la muerte. La trayectoria del fracaso del tratamiento del cáncer suele tener tres fases. En primer lugar, existe optimismo por la esperanza de curación; cuando el tumor recidiva, se produce el reconocimiento de una enfermedad incurable, y el objetivo del tratamiento paliativo se sostiene con la esperanza de ser capaz de vivir con la enfermedad; al final, con la revelación de una muerte inminente, tiene lugar otro ajuste. El paciente imagina lo peor en la preparación para el fin de su vida y puede pasar por varias etapas de adaptación al diagnóstico. Estas etapas son negación, aislamiento, ira, negociación, depresión, aceptación y esperanza. Por supuesto que no todos los pacientes progresan a través de todas las etapas o pasan por ellas en el mismo orden o a la misma velocidad. En cualquier caso, un objetivo importante del tratamiento del paciente es conocer cómo éste ha sido afectado por el diagnóstico y se ha enfrentado a él.

Es mejor hablar francamente con el paciente y su familia respecto a la probable evolución de la enfermedad. Estas conversaciones pueden resultar difíciles para el médico y también para el paciente y su familia. Los aspectos fundamentales de esta interacción consisten en asegurar al paciente y a su familia que se hará todo lo que se pueda para conseguir su bienestar y que no se les va a abandonar. Muchos pacientes prefieren ser atendidos en su domicilio o en una residencia para enfermos terminales que en un hospital. El American College of Physicians ha publicado un libro titulado *Home Care Guide for Cancer: How to Care for Family and Friends at Home* (Guía de asistencia domiciliaria para el cáncer: cómo cuidar de la familia y los amigos en el hogar) que enseña un método para solucionar con éxito problemas de la asistencia domiciliaria. Con una planificación apropiada debe ser posible proporcionar al paciente la atención médica necesaria, así como el apoyo psicológico y espiritual que evitarán el aislamiento y la despersonalización que pueden existir en la muerte que se produce dentro de un hospital.

La asistencia de pacientes moribundos puede pasar factura al médico. Se ha descrito un síndrome de "agotamiento" que se caracteriza por fatiga; desconexión de los pacientes y compañeros, y una pérdida de la autorrealización. Los esfuerzos para reducir la tensión, la conservación de una vida equilibrada y la fijación de unos objetivos realistas pueden combatir este trastorno.

Decisiones de la fase terminal

Por desgracia, puede que en todos los casos no sea posible una transición suave de lo curativo a lo paliativo respecto a los objetivos del tratamiento, debido a la presentación de complicaciones graves secundarias al tratamiento o a un rápido avance de la enfermedad. Las intervenciones médicas enérgicas e invasoras para una enfermedad reversible o una complicación del tratamiento se consideran justificadas. Sin embargo, si existen dudas acerca de la reversibilidad de la situación, los deseos del paciente establecerán el nivel de atención médica. Estos deseos deben obtenerse antes de la fase terminal de la enfermedad y se revisarán periódicamente. Puede obtenerse información sobre disposiciones en vida dirigiéndose a la American Association of Retired Persons, 601 E Street, NW, Washington, DC 20049, 202-434-2277 o de Choice in Dying, 250 West 57th Street, Nueva York, NY 10107, 212-366-5540. ⇢ ***En el capítulo 9 se describe en mayor detalle la atención de pacientes con estados terminales.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Clinical Practice Guideline Number 9, Management of Cancer Pain. U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Health Care Policy and Research publication no. 94-0592, 1994

Grunberg SM, Hesketh PJ: Control of chemotherapy-induced emesis. N Engl J Med 329:1790, 1993 [PMID: 8232489]

Jemal A, Jiwari RC, Murray T et al: Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 54:8, 2004 [PMID: 14974761]

Levy MH: Pharmacologic treatment of cancer pain. N Engl J Med 335:1124, 1996 [PMID: 8813044]

Therasse P et al: New guidelines to evaluate response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 92:205, 2000 [PMID: 10655437]

Walsh D et al: The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients. Support Care Cancer 8:175, 2000 [PMID: 10789956]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención y detección del cáncer: introducción

La prevención y el control del cáncer constituyen un campo en expansión gracias a los adelantos en los conocimientos acerca de la biología de la carcinogenia. Este campo se ha extendido más allá de la identificación y la evitación de los carcinógenos para acabar abarcando estudios de intervenciones específicas destinadas a disminuir el riesgo de cáncer, así como la detección sistemática para el diagnóstico precoz del cáncer.

Para la prevención y el control del cáncer es fundamental comprender que la carcinogenia no es un suceso sino un proceso, una serie de cambios celulares determinados que dan lugar a procesos celulares cada vez más autónomos. La *prevención primaria* consiste en la identificación y manipulación de los factores genéticos, biológicos y ambientales de la vía causal. El abandono del hábito de fumar, la modificación de la dieta y la quimioprevención son actividades de prevención primaria. La *prevención secundaria* consiste en la identificación de lesiones neoplásicas asintomáticas combinada con un tratamiento eficaz. La detección sistemática es una forma de prevención secundaria.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Educación y hábitos saludables

La educación pública sobre la evitación de los factores de riesgo de cáncer identificados y el fomento de hábitos saludables formaban parte de los primeros esfuerzos destinados al control y la prevención del cáncer. Muchos mensajes educativos han llegado al público a través de los medios de comunicación, así como mediante cursos de salud impartidos en los colegios. El médico es en potencia un poderoso mensajero en esta campaña educativa sobre los peligros del consumo de tabaco, los beneficios de una dieta saludable y la evitación del sol.

Interrupción del tabaquismo

El consumo de tabaco, ya sea en forma de cigarrillos u otros medios, es el factor de riesgo más evitable de enfermedades cardiovasculares y cáncer. El grado de exposición al humo, representado por el número de cigarrillos que se fuma al día, así como el grado de inhalación del humo, se correlaciona con riesgo de muerte por cáncer pulmonar. Los cigarrillos bajos en alquitrán (llamados *light*) no son más innocuos, ya que los fumadores tienden a inhalarlos con mayor frecuencia y profundidad. Quienes dejan de fumar tienen una menor mortalidad por cáncer pulmonar que los que siguen fumando, pese a que algunas mutaciones genéticas inducidas por carcinógenos persisten por años. Además del cáncer pulmonar, el tabaquismo es agente causal de los cánceres de laringe, bucofaringe, esófago, vejiga y páncreas.

El abandono y la evitación del hábito de fumar pueden salvar y prolongar más vidas que cualquier otra actividad de salud pública. Un fumador tiene un riesgo durante su vida de uno entre tres de morir a consecuencia de una enfermedad cardiovascular o pulmonar, o un cáncer producido por el consumo de cigarrillos. De hecho, se pierden más vidas humanas a causa de las enfermedades cardiovasculares producidas por el hábito de fumar que por el cáncer relacionado con el tabaco. El riesgo del humo del tabaco no se limita necesariamente al fumador. Los estudios epidemiológicos sugieren que el humo ambiental del tabaco puede producir cáncer de pulmón y otras enfermedades respiratorias en los no fumadores.

Debe alentarse a los no fumadores para que no se inicien en este hábito, y a los que fuman debe animárseles a que lo abandonen. En cierto modo, la enfermedad relacionada con el tabaco es una cuestión pediátrica. Más de 80% de los fumadores estadounidenses comienza a fumar antes de los 18 años de edad. Alrededor del 20% de los estadounidenses de 12 a 18 años de edad ha fumado un cigarrillo en el último mes. El asesoramiento a adolescentes y adultos jóvenes resulta esencial para

la prevención del consumo de tabaco. Un simple consejo del médico para no iniciarse en este hábito o para abandonarlo puede ser beneficioso. Los médicos deben interrogar a sus pacientes acerca del consumo de tabaco en cada consulta, registrar la respuesta con sus constantes vitales y preguntar si desearían ayuda para abandonar el hábito.

Los métodos actuales para dejar de fumar reconocen que esta actividad constituye una adicción (cap. 375). El fumador que lo está dejando recorre un proceso que discurre a lo largo de una serie de etapas identificables, que comprenden el plantearse abandonar el hábito, una fase de acción en la que el fumador lo deja y una fase de mantenimiento. Los fumadores que lo dejan por completo tienen más probabilidades de tener éxito que los que disminuyen gradualmente el número de cigarrillos fumados o cambian a cigarrillos con menor contenido de alquitrán o nicotina. Más de 90% de los estadounidenses que han dejado de fumar con éxito lo han hecho por sus propios medios, sin la participación en un programa de abandono organizado, aunque estos programas son útiles para algunos fumadores. El Community Intervention Trial for Smoking Cessation (COMMIT) era un programa de cuatro años dirigido a la comunidad. COMMIT demostró que los fumadores de un número bajo de cigarrillos (<25 al día) pueden beneficiarse de simples mensajes y programas de abandono. La tasa de abandono del hábito (la fracción de cohortes seguidas que lograron y mantuvieron el abandono al final del ensayo) fue de un 30.6% en las comunidades de intervención y de un 27.5% en las comunidades de control. Este dato es estadísticamente significativo, pero modesto. Las intervenciones del COMMIT no resultaron eficaces para los fumadores de un número grande de cigarrillos (más de 25 al día). Los fumadores empedernidos necesitan un programa de abandono intensivo y amplio que comprenda asesoramiento, estrategias de conducta y medidas de apoyo farmacológicas como los sustitutivos de nicotina y el bupropión.

El hábito de fumar cigarros (puros o habanos) ha aumentado en los últimos 10 años, ante todo en adultos jóvenes. Los riesgos para la salud que impone este hábito son similares a los del cigarrillo. El consumo de dos puros al día duplica el riesgo de cáncer bucal y esofágico; el de tres o cuatro puros al día aumenta ocho veces el de cáncer bucal y cuatro el de cáncer esofágico. Se desconocen los riesgos del consumo ocasional de cigarros puros.

El "tabaco sin humo" es el producto de más rápido crecimiento de la industria del tabaco y representa un riesgo importante para la salud. El tabaco para masticar es un carcinógeno relacionado con caries dental, gingivitis, leucoplaquia bucal y cáncer bucal. Los efectos sistémicos del tabaco no fumado elevan los riesgos de otros cánceres.

Modificación de la dieta

La modificación dietética puede tener una capacidad importante para disminuir el riesgo de cáncer en la culturaoccidental. Los estudios de modelos dietéticos internacionales y los estudios con animales sugieren que las dietas con gran contenido en grasa aumentan el riesgo de cáncer de mama, colon, próstata y endometrio. Estos cánceres tienen su mortalidad e incidencia más altas en los países occidentales, donde la grasa constituye como media un 40 a 45% de las calorías totales

consumidas. En poblaciones con bajo riesgo para estos cánceres, la grasa representa menos de 20% de las calorías de la dieta.

A pesar de las correlaciones, no se ha demostrado que la grasa de la alimentación cause cáncer. Los estudios epidemiológicos de casos y testigos y de cohortes proporcionan resultados conflictivos. Además, la dieta conlleva una compleja exposición a muchos alimentos y agentes químicos. Las dietas bajas en grasa pueden ofrecer cierta protección mediante los anticarcinógenos presentes en verduras, frutas, legumbres, frutos secos y cereales. Entre las sustancias presentes en estos alimentos que pueden ser protectoras se encuentran los fenoles, los compuestos de azufre, las flavonas y la fibra.

La fibra de la dieta parece proteger contra los pólipos y el cáncer invasor de colon. Los mecanismos implicados son complejos e imprecisos. Intervienen la captación de ácidos biliares oxidados, la disminución del tiempo de tránsito intestinal y la generación en la fibra de productos solubles como el butirato, que pueden tener propiedades diferenciadoras. El tiempo de tránsito no se modifica en gran medida. Las dietas con alto contenido de fibra pueden proteger también contra el cáncer de próstata y mama al absorber e inactivar compuestos dietéticos estrogénicos y androgénicos que actúan como promotores del cáncer. No se han demostrado los efectos protectores de la fibra alimentaria en ningún estudio clínico prospectivo.

El estudio para la prevención de pólipos asignó al azar a 2 000 personas de edad avanzada a un régimen bajo en grasas y rico en fibra, por contraposición a una dieta rutinaria, por cuatro años. No se observaron diferencias en la formación de pólipos.

La Iniciativa para la Salud de la Mujer de los National Institutes of Health, de Estados Unidos, promulgada en 1994, es un estudio clínico a largo plazo que ha reunido a más de 100 000 mujeres de entre 45 y 69 años con el fin de estudiar los posibles efectos preventivos del cáncer que tendría una alimentación baja en grasas y con suplementos de vitaminas. Todavía no se cuenta con resultados. En la actualidad la evidencia científica no apoya el valor anticarcinógeno de suplementos de vitaminas, minerales o nutricionales en cantidades mayores que las que proporciona una dieta satisfactoria. Sin embargo, el consumo mínimo de cinco porciones de frutas y vegetales al día disminuye la grasa de los alimentos e incrementa la fibra; este régimen reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Evitación de la exposición al sol

Los estudios epidemiológicos sugieren que los cánceres de piel distintos de los melanomas (basocelulares y espinocelulares) son inducidos por una exposición acumulativa a la radiación ultravioleta. La exposición aguda intermitente al sol y la lesión solar se han relacionado también con el melanoma. Las quemaduras solares, en particular en la infancia y la adolescencia, se vinculan con un mayor riesgo de melanoma en la etapa adulta. La reducción de la exposición al sol mediante el uso de ropa protectora y los cambios en los patrones de las actividades al aire libre pueden reducir el riesgo de cáncer de piel. Los filtros solares disminuyen el riesgo de queratosis actínicas, el

precursor del cáncer de piel espinocelular, pero el riesgo de melanoma puede estar aumentado. Los filtros solares previenen las quemaduras y pueden animar a las personas a pasar más horas expuestos al sol; sin embargo, es posible que no impidan el paso de las longitudes de onda de energía responsables del desarrollo de melanoma.

Las intervenciones educativas destinadas a ayudar a las personas a evaluar con precisión su riesgo de padecer cáncer de piel tienen cierto impacto. La autoexploración de las características de pigmentación cutánea vinculadas al melanoma, como las efélides, puede resultar útil para identificar a las personas de alto riesgo. Las personas que se saben en situación de riesgo tienden a cumplir mejor las recomendaciones para evitar la exposición al sol. Son posibles riesgos para el desarrollo de melanoma la propensión a las quemaduras solares, la presencia de un gran número de nevos melanocíticos benignos y la presencia de nevos atípicos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Quimioprevención del cáncer

La quimioprevención del cáncer implica la utilización de determinados agentes químicos, naturales o sintéticos, para corregir, suprimir o impedir la carcinogenia antes del desarrollo de una neoplasia maligna invasora.

El cáncer se desarrolla mediante una acumulación de cambios genéticos, que son los puntos potenciales de intervención para prevenirlo. Los cambios genéticos iniciales se denominan *iniciación.* Las alteraciones de este tipo pueden heredarse o adquirirse mediante la acción de carcinógenos físicos, infecciosos o químicos. Al igual que la mayor parte de las enfermedades humanas, el cáncer proviene de una interacción entre la genética y las exposiciones ambientales (cuadro 67-1). Las influencias que provocan que la célula iniciada progrese a través del proceso carcinogénico y sufra cambios en su fenotipo se denominan *promotores.* Son ejemplos de promotores hormonas como los andrógenos, relacionados con el cáncer de próstata, y los estrógenos, relacionados con el cáncer de mama y de endometrio. La distinción entre un iniciador y un promotor a veces es arbitraria; algunos componentes del humo de los cigarrillos se denominan "carcinógenos completos", porque actúan a la vez como iniciadores y promotores. El cáncer puede prevenirse o controlarse mediante la interferencia en los factores que producen la iniciación, la promoción o el avance. Los compuestos de interés para la quimioprevención con frecuencia tienen actividad antimutágena, antioxidante, antiproliferativa o proapoptótica.

Cuadro 67-1. Carcinógenos y neoplasias o cánceres relacionados

Carcinógenos[a]	Cáncer o neoplasia asociado
Alquilantes, agentes	Leucemia mielocítica aguda, cáncer de vejiga
Andrógenos	Cáncer de próstata
Aromáticas, aminas (colorantes)	Cáncer de vejiga
Arsénico	Cáncer de pulmón, piel
Asbesto	Cáncer de pulmón, pleura, peritoneo
Benceno	Leucemia mielocítica aguda
Cromo	Cáncer de pulmón
Dietilestilbestrol (prenatal)	Cáncer de vejiga (de células claras)

Epstein-Barr, virus de	Linfoma de Burkitt, linfoma nasal de células T
Esquistosomiasis	Cáncer de vejiga (células escamosas)
Estrógenos	Cáncer de endometrio, hígado y senos
Etílico, alcohol	Cáncer de hígado, esófago, cabeza y cuello
Fenacetina	Cáncer de pelvis renal y vejiga
Helicobacter pylori	Cáncer de estómago
Hepatitis B o C, virus de la	Cáncer de hígado
Humana, virus de la inmunodeficiencia	Linfoma no hodgkiniano, sarcoma de Kaposi, carcinoma (en particular del aparato urogenital)
	Virus del papiloma humano
Humano de tipo I, virus linfotrópico de células T	Leucemia/linfoma de células T del adulto
Inmunodepresores (azatioprina, ciclosporina, corticosteroides)	Linfoma no hodgkiniano
Níquel, polvo de	Cáncer de pulmón, senos paranasales
Nitrogenado, gas mostaza	Cáncer de pulmón, cabeza y cuello, senos paranasales
Policíclicos, hidrocarburos	Cáncer de pulmón, piel (ante todo carcinoma escamoso de la piel del escroto)
Solar, luz (ultravioleta)	Cáncer de piel (células escamosas y melanoma)
Tabaco (incluido el tabaco sin humo)	Cáncer de las vías aerodigestivas superiores, vejiga
Vinilo, cloruro de	Cáncer de hígado (angiosarcoma)

[a] Agentes que presuntamente actúan como iniciadores (inductores) o promotores del cáncer, o de ambas formas.

De una variedad de estrategias de quimioprevención que se están aplicando, el tamoxifén es la única modalidad aprobada hasta hoy por la Food and Drug Administration, de Estados Unidos; reduce el riesgo de cáncer de mama en mujeres con alto riego.

Ensayos de prevención del cáncer en múltiples localizaciones

El Physicians' Health Trial es un estudio en el que participan 22 071 médicos estadounidenses varones. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir caroteno beta, ácido acetilsalicílico o un placebo en un diseño factorial de 2 x 2, y fueron sometidos a seguimiento. Se registraron todos los acontecimientos médicos importantes. En 1988, se abrió el código encubierto del grupo del ácido acetilsalicílico después de que el ensayo demostrara que el tratamiento con este medicamento había provocado una reducción importante de la mortalidad cardiovascular. En comparación con el placebo, el consumo de β-caroteno no ha mostrado relación con un menor

riesgo de cáncer.

El Women's Health Study, puesto en marcha en 1992, es un ensayo de 10 años de duración en el que participan 44 000 enfermeras. Se les ha distribuido aleatoriamente para recibir caroteno beta, tocoferol alfa, ácido acetilsalicílico o un placebo en un diseño factorial que ha originado ocho grupos de tratamiento distintos. Los criterios de valoración son el total de cánceres epiteliales, de mama, de pulmón, de colon y de enfermedades vasculares.

La Women's Health Initiative emplea un diseño factorial parcial que asigna mujeres a 22 grupos de intervención. Las participantes pueden recibir suplementos de calcio y vitamina D, tratamiento hormonal restitu-tivo y la recomendación de hacer más ejercicio y dejar de fumar. Se valorará la prevención de varios tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y otras enfermedades. En el año 2002, la parte del estudio en que se comparaba con placebo la combinación de estrógeno y progestina como tratamiento restitutivo en mujeres con útero ileso, se suspendió a causa de un exceso de complicaciones cardiovasculares y cáncer de mama en la rama de tratamiento hormonal. El cáncer de colon se redujo en esta rama. Estudios epidemiológicos previos han demostrado una y otra vez una disminución de la frecuencia de enfermedades cardiovasculares en mujeres que reciben tratamiento hormonal restitutivo. El riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer se duplicó en la rama del tratamiento hormonal combinado, y la calidad de vida no mejoró en comparación con el placebo. Por tanto, se considera que la solidez de la evidencia proveniente de análisis con grupo testigo prospectivos y aleatorios supera la evidencia previa de beneficio. En la actualidad, no se recomienda el tratamiento combinado de estrógeno más progestina para prevenir la enfermedad, en virtud de los resultados de este análisis. Está en marcha todavía la parte del estudio en que sólo se está empleando estrógeno (en mujeres con histerectomía previa).

Quimioprevención de cánceres de las vías aerodigestivas superiores

El tabaco produce una lesión epitelial difusa en la cabeza, el cuello, el esófago y el pulmón. Los pacientes curados de cánceres epidermoides de pulmón, esófago, cabeza y cuello tienen un alto riesgo (de hasta un 5% al año) de padecer una segunda neoplasia maligna de las vías aerodigestivas superiores. Dejar de fumar cigarrillos no disminuye notablemente el riesgo de una segunda neoplasia en el paciente curado de cáncer, aunque sí reduce el riesgo de cáncer en aquéllos que nunca han presentado una neoplasia maligna. Dejar de fumar puede detener las etapas precoces del proceso cancerígeno (como la metaplasia), pero puede que no tenga ningún efecto en los estadios finales de la carcinogenia. Esta hipótesis de "carcinogenia de campo" para el cáncer de las vías aerodigestivas superiores ha convertido a los pacientes "curados" en una población importante para la quimioprevención de segundas neoplasias malignas. Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo ha demostrado que el tratamiento coadyuvante con isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) puede reducir la incidencia de segundos tumores primarios en pacientes sometidos a tratamiento local de cáncer de cabeza y cuello.

La leucoplaquia bucal, una lesión premaligna que suele encontrarse en los fumadores, se ha utilizado como marcador intermedio para demostrar la actividad quimiopreventiva en ensayos a menor escala y menor duración, aleatorizados y controlados con placebo. La respuesta se asoció a una regulación positiva del receptor beta del ácido retinoico. El tratamiento con isotretinoína produce una regresión de la leucoplaquia bucal. Sin embargo, las lesiones recidivan cuando se retira el fármaco, lo que indica la necesidad de una administración crónica de retinoides. Las lesiones premalignas del área bucofaríngea han respondido también a carotenos beta, retinol, tocoferol alfa (vitamina E) y selenio. Continúan en marcha los estudios para definir mejor la actividad de estos fármacos. Se demostró que la isotretinoína no evitaba el cáncer secundario en pacientes curados de cáncer pulmonar "no de células pequeñas" en etapa temprana, y que quienes eran fumadores entonces tenían tasas de mortalidad por cáncer pulmonar mayores que quienes no tomaban isotretinoína.

Se han emprendido varios ensayos a gran escala para evaluar diversos fármacos en la quimioprevención del cáncer de pulmón en pacientes de alto riesgo. En el Alpha-Tocopherol/Beta-Carotene (ATBC) Lung Cancer Prevention Trial, los participantes eran varones fumadores de 50 a 69 años de edad en el momento de la incorporación. En dicho momento, los participantes habían fumado un promedio de un paquete de cigarrillos al día durante 35.9 años. Los participantes recibieron tocoferol alfa, caroteno beta o placebo en un diseño aleatorizado factorial de 2 x 2. Sorprendentemente, después de una mediana de seguimiento de 6.1 años, se observó un *aumento* estadísticamente significativo en la incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón en los participantes que recibían caroteno beta. El tocoferol alfa no tuvo ningún impacto importante sobre la mortalidad por cáncer de pulmón, y no había datos de que se produjera una interacción entre los dos fármacos. Los pacientes que recibieron tocoferol alfa tuvieron una incidencia más alta de ictus hemorrágicos.

En el Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) participan 17 000 fumadores y trabajadores estadounidenses con exposición al asbesto. Al incorporarse fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos y recibieron caroteno beta, retinol o placebo en un diseño factorial de 2 x 2. Este ensayo demostró una tasa de cáncer de pulmón de cinco por 1 000 personas al año para aquéllos que tomaban placebo y de seis por 1 000 personas al año para los que tomaban caroteno beta. La diferencia fue estadísticamente significativa.

Estos resultados del ATBC y del CARET demuestran la importancia de evaluar las hipótesis de quimioprevención antes de implantarlas de forma amplia, ya que los resultados son distintos a los obtenidos en varios estudios epidemiológicos de observación. En el ATBC, los participantes que tomaban tocoferol alfa experimentaron una reducción de un tercio en la incidencia de cáncer de próstata, al compararlos con los que no lo tomaban. El Physicians' Health Trial no mostró aumentos ni descensos del riesgo de cáncer de pulmón en quienes utilizaban caroteno beta; había menos fumadores entre los participantes que en los estudios ATBC y Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial.

Quimioprevención del cáncer de colon

Muchos de los ensayos actuales sobre prevención del cáncer de colon se basan en la premisa de que la mayor parte de los cánceres colorrectales se desarrolla a partir de pólipos adenomatosos. Estos ensayos utilizan la recidiva o la desaparición del adenoma como criterio de valoración sustitutivo para evaluar la prevención del cáncer de colon. Los primeros resultados de los ensayos clínicos sugieren que los antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), como el piroxicam, el sulindac y el ácido acetilsalicílico, pueden impedir la formación de adenomas o pro-vocar la regresión de pólipos adenomatosos. No se conoce el mecanismo de acción de los NSAID, pero se piensa que actúan a través de la vía de la ciclooxigenasa. En el Physicians' Health Trial, el ácido acetilsalicílico no tuvo ningún efecto en la incidencia del cáncer de colon, aunque el período de evaluación de seis años puede no haber sido lo bastante extenso como para evaluar definitivamente este criterio de valoración. Hasta el momento no han concluido los estudios en que se evalúan los NSAID como agentes quimiopreventivos del cáncer colónico.

Los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 pueden incluso ser más eficaces para prevenir el cáncer colónico. Dosis altas de celecoxib reducen el número de pólipos colorrectales en pacientes con poliposis adenomatosa familiar y se están realizando estudios con este medicamento para prevenir el cáncer colorrectal esporádico.

Los estudios epidemiológicos sugieren que las dietas con un gran contenido de calcio disminuyen el riesgo de cáncer de colon. El calcio se une a los ácidos grasos y biliares, que provocan hiperproliferación del epitelio cólico. Se ha propuesto que este efecto reduce la exposición intraluminal a estos compuestos. Los datos iniciales obtenidos en estudios aleatorizados sugieren que los suplementos de calcio reducen el riesgo de recurrencia de pólipos adenomatosos en un 20% aproximadamente, aunque no reduzcan la velocidad de proliferación del epitelio cólico. La tasa de proliferación epitelial puede no ser un indicador sustitutivo apropiado en los ensayos de prevención del cáncer de colon. Se están efectuando estudios en los que el calcio y la frecuencia de cáncer son las variables principales.

La Women's Health Initiative demostró una reducción importante en el cáncer colónico en mujeres que recibían tratamiento restitutivo con una combinación de hormonas. Sin embargo, el mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y de cáncer de mama probablemente supera el beneficio.

Prevención de cánceres hormonodependientes

Se está evaluando la manipulación hormonal en la prevención primaria del cáncer de próstata y de mama. El tamoxifén es un antiestrógeno que posee actividad agonista estrogénica parcial en algunos tejidos como el endometrio y el hueso. Una de sus acciones es regular positivamente el factor de crecimiento transformador beta, que disminuye la proliferación de la célula de la mama. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo de más de 13 000 mujeres de alto riesgo, el tamoxifén redujo el riesgo de desarrollar cáncer en un 49% en comparación con el placebo. También redujo el riesgo de fracturas óseas; se advirtió un pequeño aumento del riesgo de cáncer

de endometrio, ictus, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. Se está llevando a cabo un ensayo para comparar el tamoxifén con el raloxifén, otro regulador selectivo de los receptores estrogénicos. Es posible que este fármaco implique menos riesgo de cáncer endometrial.

La finasterida es un inhibidor de la 5α-reductasa que inhibe la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, un estimulador de la proliferación de células de la próstata más potente que la testosterona. En un modelo de rata F344 de cáncer de próstata inducido por carcinógenos se ha demostrado que la finasterida disminuye la incidencia de cánceres. La finasterida produjo una disminución de 20% en la tasa global de cáncer de próstata, pero un leve aumento en el cáncer de próstata de alto grado (puntuación de 7 a 10 de Gleason) en varones de más de 55 años de edad.

Se está ensayando el selenio como agente preventivo del cáncer prostático, a partir de estudios de laboratorio y en un pequeño estudio clínico concentrado en la prevención del cáncer de piel. Los varones que tomaron selenio para evitar el cáncer cutáneo resultaron con una frecuencia de cáncer prostático considerablemente reducida (16 en la rama de placebo; cuatro en la rama con selenio). El análisis ATBC citado antes demostró que el riesgo de cáncer prostático se reducía en quienes tomaban vitamina E (99 cánceres de próstata en pacientes con vitamina E; 151 casos en pacientes que recibieron placebo). Los hallazgos acerca del selenio y la vitamina E fueron fortuitos y basados en un análisis secundario. Se está llevando a cabo un estudio prospectivo.

Vacunas y prevención del cáncer

Se ha relacionado a diversos agentes infecciosos con el desarrollo de cáncer, lo cual ha dirigido el interés por la obtención de vacunas que protejan contra estos agentes. La vacuna de la hepatitis B es bastante eficaz para prevenir la hepatitis y, probablemente, también los hepatocarcinomas secundarios a la hepatitis B crónica. Los funcionarios de salud pública recomiendan la administración generalizada de esta vacuna, en particular en Asia, donde la enfermedad es epidémica. Se están desarrollando vacunas contra el virus del papiloma humano (*human papilloma virus*, HPV) para prevenir el cáncer cervical, y las vacunas de *Helicobacter pylori* están dirigidas contra el cáncer gástrico. La erradicación de *H. pylori* con antibiótico es otra estrategia para prevenir el cáncer.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención quirúrgica del cáncer

En algunas personas ciertos órganos se encuentran en un riesgo tan alto de desarrollar cáncer que se recomienda su extirpación quirúrgica preventiva. Las mujeres con displasia cervical grave se tratan mediante conización y en ocasiones incluso con histerectomía. Se utiliza la colectomía para prevenir el cáncer colónico en personas con poliposis familiar y en aquéllas con colitis ulcerosa. Con base en un estudio realizado en 139 mujeres con mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2,* muchas mujeres con predisposición genética al cáncer de mama optan por someterse a una mastectomía bilateral en vez de a vigilancia estrecha. De las 139 mujeres, 76 se decidieron por la mastectomía y 63 por una vigilancia estrecha; ninguna de las 76 que se sometieron a la operación desarrolló cáncer de mama, pero ocho de las 63 que estuvieron bajo vigilancia estrecha desarrollaron el carcinoma. Es poco probable que se lleve a cabo un estudio aleatorizado, y también es poco probable que se valoren los efectos que tiene la mastectomía profiláctica en la mortalidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Detección sistemática (cribado) del cáncer

La detección sistemática es un medio para detectar la enfermedad de forma precoz en individuos asintomáticos con el objetivo de disminuir la morbilidad y la mortalidad. Aunque la detección sistemática puede tener la capacidad de salvar vidas y se ha demostrado claramente que esto es así en el caso del cáncer de mama, cuello uterino y colon, también es objeto de varios sesgos que pueden sugerir un beneficio cuando realmente no existe ninguno, o incluso enmascarar un perjuicio neto. La detección precoz no confiere beneficio por sí misma. Para tener valor, los métodos de detección sistemática deben descubrir precozmente la enfermedad, y el tratamiento de ésta en una fase inicial debe tener mejores resultados que el tratamiento en el momento del comienzo de los síntomas. El criterio de valoración preferente es la mortalidad específica, y no la supervivencia tras el diagnóstico (véase más adelante en el presente capítulo).

Como la detección sistemática se realiza en personas sanas asintomáticas, debe ofrecer una probabilidad de beneficio que supere los perjuicios. Para lograr que esta condición se cumpla, es necesario un planteamiento crítico. Deben evaluarse con todo cuidado las pruebas de detección sistemática y su utilización adecuada antes de fomentar su empleo generalizado.

En general, las exploraciones, pruebas o procedimientos de detección sistemática no son diagnósticos de cáncer, sino que indican que puede existir una neoplasia. El diagnóstico se realiza más tarde siguiendo un esquema de pruebas que por lo general incluye una biopsia y la confirmación anatomopatológica.

Se han identificado diversos genes que predisponen a su portador a la enfermedad y otros muchos se identificarán en un futuro próximo. La realización de pruebas para detectar estos genes puede definir una población de alto riesgo. Es posible que la capacidad para pronosticar el desarrollo de un determinado tumor plantee algún día opciones terapéuticas, así como dilemas éticos. Esto puede acabar permitiendo la intervención precoz para prevenir un cáncer o limitar su gravedad. Las personas con riesgo alto serían candidatos ideales para la quimioprevención y la detección sistemática; no obstante, debe investigarse la eficacia de estas intervenciones en la población de alto riesgo. Hoy en día, las personas con alto riesgo para un determinado tipo de cáncer pueden ser sometidas a una detección sistemática intensiva. Aunque esta actitud es clínicamente prudente, no se sabe si salva vidas en dichas poblaciones.

Precisión de la detección sistemática

Para describir la precisión o la capacidad de discriminar la enfermedad en una prueba de detección sistemática se utilizan cuatro índices: la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo (cuadro 67-2). La *sensibilidad* es la proporción de personas con la enfermedad que tienen una prueba de detección positiva (es decir, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad cuando está presente). La *especificidad* es la proporción de personas que no tienen la enfermedad y dan negativo en la prueba de detección sistemática (es decir, la capacidad de una prueba para indicar que no está presente la enfermedad). El *valor predictivo positivo* es la proporción de personas que resultan positivas en la prueba y tienen la enfermedad. De forma similar, el *valor predictivo negativo* es la proporción de pacientes que tienen una prueba negativa y no padecen la enfermedad. La sensibilidad y la especificidad de una prueba son relativamente independientes de la prevalencia (o el riesgo) de padecer la enfermedad en la población investigada, pero los valores predictivos dependen mucho de la prevalencia de la enfermedad (cuadro 67-3).

Cuadro 67-3. Relaciones de valor predictivo[a]

El valor predictivo positivo (PPV) es una función de la sensibilidad, la especificidad y la prevalencia:

$$PPV = \frac{\text{prevalencia} \times \text{sensibilidad}}{(\text{prevalencia} \times \text{sensibilidad}) + (1 - \text{prevalencia})(1 - \text{sensibilidad})}$$

Valores del PPV para una prevalencia de 5 por 1 000:

	PPV para una sensibilidad de, %	
Especificidad	0.8	0.95
0.95	7	9
0.999	80	83

Valores del PPV para una prevalencia de uno por 10 000:

	PPV para una sensibilidad de, %	
Especificidad	0.8	0.95
0.95	0.2	0.2
0.999	7	9

Nota: PPV, valor predictivo positivo (*positive predictive value*).

[a] El valor predictivo positivo se expresa en tanto por ciento. Está influido por la sensibilidad y la especificidad de la prueba de detección sistemática y la prevalencia de la enfermedad investigada. Como aquí se demuestra, para las enfermedades relativamente poco frecuentes, como el cáncer, el valor predictivo positivo está influido de forma especialmente poderosa por la especificidad de la prueba de detección sistemática a una determinada prevalencia.

Cuadro 67-2. Definición de términos

Término	Definición		
Sensibilidad	Proporción de personas con la enfermedad que resultan positivas: $a/(a + c)$		
Especificidad	Proporción de personas sin la enfermedad que resultan negativas: $d/(b + d)$		
Valor predictivo positivo	Proporción de personas con una prueba positiva que tienen la enfermedad: $a/(a + b)$		
Valor predictivo negativo	Proporción de personas con una prueba negativa que no tienen la enfermedad: $d/(c + d)$		
		Presencia de enfermedad	Ausencia de enfermedad
a = verdadero positivo			
b = positivo falso	Prueba positiva	*a*	*b*
c = negativo falso			
d = verdadero negativo	Prueba negativa	*c*	*d*

La detección sistemática es más beneficiosa, eficaz y económica cuando la enfermedad objeto de estudio es frecuente en la población a la que se aplica. Para que tenga valor, la prueba de detección sistemática debe tener una gran especificidad; la sensibilidad no necesita ser muy alta, como se muestra en el cuadro 67-3.

Posibles sesgos en las pruebas de detección sistemática

Los sesgos más habituales de las pruebas de detección sistemática son los de tiempo transcurrido, los de duración y los de selección. Estos sesgos pueden determinar que una prueba de detección sistemática parezca beneficiosa cuando realmente no lo es (o incluso produce un perjuicio neto). Sea beneficiosa o no, la detección sistemática puede crear la falsa impresión de una epidemia al aumentar el número de cánceres diagnosticados. Puede transmitir también la imagen de un cambio en la estadificación, mejorando las estadísticas de supervivencia sin reducir la mortalidad (es decir, el número de muertes por un determinado cáncer en relación con el número de individuos con riesgo para dicho cáncer). En tal caso, aumenta la duración *aparente* de la supervivencia sin que se salven vidas ni se modifique la esperanza de vida.

El *sesgo de tiempo transcurrido* se produce cuando una prueba no provoca ningún cambio en la evolución natural de la enfermedad; simplemente se diagnostica al paciente en una fecha más temprana. Cuando se produce el sesgo de tiempo transcurrido, la supervivencia *parece* mayor, pero realmente no se prolonga la vida. La prueba de detección sistemática sólo prolonga el tiempo en el que el individuo es consciente de la enfermedad y se convierte en paciente a consecuencia de ésta.

El *sesgo de duración* se produce cuando durante el estudio se detectan cánceres de crecimiento lento menos agresivos. Los cánceres diagnosticados debido al comienzo de los síntomas entre detecciones sistemáticas programadas son en promedio más agresivos y los resultados del tratamiento no son tan favorables. Una forma extrema del sesgo de duración se denomina *sobrediagnóstico*, la detección de "seudoenfermedad". El depósito de algunos tumores de crecimiento lento no detectados es amplio. Muchos de estos tumores cumplen los criterios

histológicos del cáncer, pero nunca llegan a ser de alcance clínico ni causan la muerte. Este problema se ve agravado por el hecho de que los cánceres más frecuentes aparecen con mayor frecuencia a edades en las que son más comunes otras causas de muerte competidoras.

El *sesgo de selección* debe considerarse al evaluar los resultados de cualquier estudio de detección sistemática. La población que tiene una mayor probabilidad de solicitar la prueba de detección sistemática puede diferir de la población general a la que podría aplicarse dicha prueba. Los individuos investigados pueden haberse ofrecido voluntariamente a causa de un factor de riesgo particular no encontrado en la población general, como unos antecedentes familiares importantes. En general, los voluntarios para los estudios pueden estar más pendientes de su salud y, por tanto, tender a tener un mejor pronóstico o una menor mortalidad con independencia del resultado de la detección sistemática. Éste es el denominado *efecto del voluntario sano*.

Posibles desventajas de la detección sistemática

Los riesgos vinculados a la detección sistemática son los daños ocasionados por la propia intervención de detección sistemática, el daño debido a la investigación adicional de las personas con resultados positivos en la prueba (tanto verdaderos como falsos) y el daño derivado del tratamiento de personas con un resultado positivo verdadero, aun cuando con el mismo se prolongue la vida. El diagnóstico y el tratamiento de cánceres que nunca habrían provocado problemas médicos pueden causar daño por un tratamiento innecesario y generar en los pacientes la inquietud de un diagnóstico de cáncer. La repercusión psicosocial de la detección sistemática del cáncer, tanto para las personas con resultados positivos como negativos, puede ser también considerable cuando se aplica a toda la población.

Evaluación de las pruebas de detección sistemática

El buen diseño de los ensayos clínicos puede contrarrestar algunos sesgos de la detección sistemática y demostrar los beneficios y riesgos relativos de una prueba de este tipo. Un ensayo de detección sistemática aleatorizado y controlado, con la mortalidad específica como criterio de valoración, proporciona el apoyo más sólido para una intervención de detección sistemática. En un ensayo aleatorizado se forman arbitrariamente dos poblaciones similares. A una se le aplican normas médicas de cuidados habituales (que pueden no incluir ningún medio de detección precoz) y la otra se somete a la intervención de la detección sistemática evaluada. A lo largo del tiempo se comparan las dos poblaciones. La eficacia de la prueba para la población estudiada se establece cuando el grupo sometido a la prueba de detección sistemática tiene una mortalidad específica menor que el grupo de control. Los estudios que revelan una reducción en la incidencia de la enfermedad en estadios avanzados, una mayor supervivencia o un cambio en el estadio, representan una prueba de beneficio más débil. Estos últimos criterios son necesarios pero no suficientes para establecer el valor de una prueba de detección sistemática.

El hecho de que un ensayo de detección sistemática aleatorizado y controlado proporcione los datos más sólidos para apoyar la utilidad de una prueba de detección sistemática no implica que dicho

ensayo sea perfecto. A menos que se trate de un ensayo basado en la población, no se elimina el aspecto de la posibilidad de generalizarlo a la población objeto de análisis. Los ensayos de detección sistemática suelen realizarse con millares de personas y duran años. Por ello, para calcular la eficacia de las prácticas de detección sistemática a menudo se emplean diseños de estudio menos definitivos. Después de un ensayo clínico controlado y aleatorizado, en orden descendente de solidez, los datos pueden obtenerse de:

Los datos de ensayos controlados internamente utilizando métodos de asignación de la intervención distintos de la distribución aleatoria (p. ej., asignación determinada por la fecha de nacimiento, fecha de la consulta clínica, etc.);

Los datos de estudios de observación analíticos de cohortes o de casos y testigos;

Los resultados de estudios de series temporales múltiples con o sin la intervención;

Las opiniones de autoridades respetadas basadas en la experiencia clínica, los estudios descriptivos o los informes de consenso de expertos (la forma más débil de obtener pruebas, ya que hasta los expertos pueden ser confundidos por los sesgos descritos con anterioridad).

Detección sistemática de tipos específicos de cáncer

Los estudios han demostrado que la detección sistemática generalizada para el cáncer de mama, cuello uterino y colon es beneficiosa en determinados grupos de edad. Puede ser una medida prudente poner en práctica una vigilancia especial de aquellas personas que tienen un riesgo alto para un determinado cáncer debido a sus antecedentes familiares o a factores genéticos de riesgo, pero se han llevado a cabo pocos estudios para evaluar el efecto de esta práctica sobre la mortalidad específica en poblaciones de alto riesgo. Diversas organizaciones han considerado si aprobar o no el empleo sistemático de determinadas pruebas de detección sistemática. Al no haber utilizado los mismos criterios para juzgar si una prueba de detección sistemática debe aprobarse, estos grupos han llegado a recomendaciones diferentes. Las directrices de detección sistemática de la Preventive Services Task Force, de Estados Unidos, la Canadian Task Force on Prevention Health Care y las de la American Cancer Society se citan frecuentemente y se acompañan de un conjunto de recomendaciones (cuadro 67-4).

Cuadro 67-4. Recomendaciones de detección sistemática para sujetos asintomáticos de riesgo normal[a]

Prueba o procedimiento	USPSTF	ACS	CTFPHC
Sigmoidoscopia	>50 años, periódicamente	≥50, cada 3-5 años	Datos insuficientes
	<50, no recomendada		
Prueba de sangre oculta en heces	≥50, anual	≥50, anual	Datos insuficientes
Tacto rectal	Ninguna recomendación	≥40, anual	Escasos datos para incluir o excluir
Antígeno prostático específico	Datos insuficientes para recomendarla	M: ≥50, anual	Recomendado no hacerla
Frotis de Papanicolaou	F: 18-65, cada 1-3 años	F: cuello uterino, comenzando tres años después del primer coito o hacia los 21 años de edad. Cada año con frotis de Papanicolaou ordinario; cada dos años con prueba de líquido.	Datos sustanciales apoyan su inclusión en la exploración de mujeres sexualmente activas
Exploración pélvica	No recomendada: la palpación de anexos debe realizarse durante la exploración por otros motivos	F: 18-40, cada 1-3 años con frotis de Papanicolaou: >40, anual	No considerada
Recogida de muestra de tejido endometrial	No considerada	En la menopausia si es obesa o tiene antecedentes de exposición al uso de estrógenos sin oposición	No considerada
Autoexploración mamaria	Ninguna recomendación	≥20, mensual	Datos insuficientes para establecer una recomendación
Exploración clínica mamaria	F: >50, anual	F: 20-40, cada tres años; >40, anual	F: >50, anual
Mamografía	F: 40-75, cada 1-2 años	F: ≥40, anual	F: 50-69, anual
Exploración cutánea completa	No recomendada	20-39, cada tres años	Datos insuficientes para incluirla o excluirla

[a] Resumen de los procedimientos de detección sistemática para la población general recomendados por la U. S. Preventive Services Task Force (USPSTF), la American Cancer Society (ACS) y la Canadian Task Force on Prevention Health Care (CTFPHC). Estas recomendaciones se refieren a personas asintomáticas sin factores de riesgo distintos de la edad o el sexo para la enfermedad estudiada.

Abreviaturas: F, sexo femenino; M, sexo masculino.

Cáncer de mama

La autoexploración mamaria, la exploración clínica de la mama por un profesional sanitario y la mamografía se han defendido como instrumentos útiles para la detección sistemática. Sólo se ha evaluado la detección sistemática aislada con mamografía y con mamografía y exploración clínica en ensayos aleatorizados controlados. Al evaluar la resonancia magnética se ha concluido que parece más precisa que la mamografía en mujeres con alto riesgo.

Diversos estudios han sugerido que la mamografía anual o bianual o este estudio más el examen clínico de la mama en mujeres de más de 50 años de edad es una estrategia que salva vidas. No obstante todos esos estudios se han criticado por defectos de diseño. En general, la mortalidad por cáncer de mama disminuye 20 a 30%. Los expertos no están de acuerdo en si las mujeres de 40 a 49 años de riesgo medio deben someterse a una detección sistemática regular (cuadro 67-4). La significación estadística del efecto de la detección sistemática en las mujeres de edades comprendidas entre los 40 y 49 años depende de la prueba estadística utilizada. Un análisis de ocho ensayos aleatorizados a gran escala no demostró ningún beneficio de la detección mamográfica para las mujeres de 40 a 49 años que fueron evaluadas cinco a siete años después de la incorporación al ensayo. Sin embargo, se observó un pequeño beneficio para las mujeres en estos ensayos 10 a 12 años después de la inclusión en el estudio. No se conoce qué proporción de este posible beneficio se debió a la detección sistemática una vez estas mujeres llegaron a los 50 años. En estudios aleatorizados de detección sistemática en mujeres de 50 a 69 años, la reducción de la mortalidad comienza unos cinco años después de iniciada la detección sistemática. Casi 50% de las mujeres de edades comprendidas entre los 40 y 49 años sometidas anualmente a una detección sistemática dará un resultado positivo falso en las mamografías que requerirá una evaluación adicional, a menudo con realización de una biopsia. El riesgo de que la prueba dé un positivo falso debe comentarse con la paciente.

Si bien ningún estudio ha demostrado que el autoexamen de mama disminuya la mortalidad, muchas organizaciones lo recomiendan como medida prudente. Las propias pacientes detectan al principio una proporción sustancial de carcinomas de mama. El autoexamen se relaciona con una mayor frecuencia de biopsias, sin que se reduzca la mortalidad por cáncer mamario.

La detección genética de mutaciones de *BRCA1* y *BRCA2* y otros marcadores del riesgo de cáncer de mama ha identificado un grupo de mujeres con alto riesgo de cáncer de mama. Lamentablemente, no se ha definido cuándo comenzar ni la frecuencia óptima de la detección. La mamografía es menos sensible para detectar cáncer de mama en mujeres portadoras de mutaciones *BRCA*,

posiblemente porque estos cánceres se presentan en mujeres más jóvenes, en quienes la mamografía es menos sensible.

Cáncer de cuello uterino

La detección sistemática con el frotis de Papanicolaou disminuye la mortalidad por cáncer de cuello uterino. La tasa de mortalidad del cáncer de cuello uterino ha descendido en grado considerable desde el empleo generalizado del frotis de Papanicolaou, aunque esta tendencia comenzó realmente antes. La mayor parte de las directrices de detección selectiva recomienda realizar la prueba de Papanicolaou sistemáticamente a todas las mujeres que son o han sido sexualmente activas por tres años o han llegado a los 21 años de edad. Con el inicio de la actividad sexual aparece el riesgo de transmisión sexual del virus del papiloma humano, el factor causal más común del cáncer de cuello uterino. El intervalo recomendado para la detección sistemática mediante la prueba de Papanicolaou varía desde uno hasta tres años. A los 30 años de edad, las mujeres que han tenido tres resultados de pruebas normales a la vez pueden someterse a estudios de detección cada dos a tres años. Se desconoce cuál sea el límite superior de edad en el que las pruebas de detección dejan de ser eficaces, pero las mujeres ≥70 años de edad que no han tenido resultados anormales en los 10 años previos, pueden optar por suspender estos exámenes.

Cáncer colorrectal

Para la detección sistemática del cáncer colorrectal se han considerado la prueba de sangre oculta en heces, la sigmoidoscopia rígida y flexible, los estudios radiográficos con contraste de bario y la colonoscopia. Un estudio aleatorizado indica que la realización anual de la prueba de sangre oculta en heces utilizando muestras hidratadas podría reducir 33% la mortalidad por cáncer colorrectal. La sensibilidad de la sangre oculta en heces aumenta si las heces son rehidratadas antes de examinarlas, aunque al precio de una menor especificidad. La tasa de positivos falsos de la prueba de sangre oculta en heces es alta; entre 1 y 5% de las personas estudiadas tiene un resultado positivo. Alrededor del 2 al 10% de los que tienen sangre oculta en las heces padecen cáncer, y 20 a 30% tienen adenomas. La alta tasa de positivos falsos de la prueba de sangre oculta en heces aumenta de forma llamativa el número de colonoscopias realizadas.

Dos estudios de casos y testigos sugieren que la detección sistemática regular de individuos por encima de los 50 años con sigmoidoscopia disminuye la mortalidad. Con el sigmoidoscopio rígido puede descubrirse entre una cuarta y una tercera parte de los pólipos; aproximadamente la mitad se encuentra con un tubo flexible de 35 cm y entre dos tercios y tres cuartos se detectan con un tubo de 60 cm. El diagnóstico de poliposis por sigmoidoscopia debe ocasionar la evaluación de todo el colon mediante colonoscopia, enema opaco, o ambos. Se desconoce el intervalo más eficiente para la sigmoidoscopia de detección sistemática. Los estudios de casos y testigos sugieren que puede obtenerse un beneficio realizando la prueba con intervalos de hasta 15 años.

El examen colonoscópico en una ocasión detecta casi 25% más lesiones avanzadas (pólipos >10 mm, adenomas vellosos, pólipos con displasia de alto grado, cáncer invasor) que las pruebas de sangre oculta en heces de una sola vez con sigmoidoscopia. El examen colonoscópico es muy

apropiado para la detección de los pacientes con alto riesgo, como quienes padecen colitis ulcerosa o tienen predisposición familiar. Las tasas de perforación son de 3 a 1 000 para la colonoscopia y de uno a 1 000 para la sigmoidoscopia. Persiste el debate respecto a si la colonoscopia completa es demasiado costosa e invasiva como para generalizarse como instrumento de detección en poblaciones con riesgo estándar. No se cuenta con datos sobre el tacto rectal o el estudio de colon por enema como recursos para la detección de cáncer colónico, pero ambas modalidades son muy poco sensibles.

Cáncer de pulmón

Se han evaluado las radiografías de tórax y la citología de esputo como métodos para la detección sistemática del cáncer de pulmón. No se ha detectado ninguna reducción importante en la mortalidad por cáncer de pulmón en estos estudios, aunque todos los ensayos controlados realizados han tenido un poder estadístico bajo. Incluso la detección sistemática de los individuos de alto riesgo (fumadores) no ha resultado beneficiosa. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) espiral puede diagnosticar el cáncer de pulmón en sus estadios iniciales; sin embargo, la tasa de positivos falsos es alta. La detección mediante tomografía computadorizada espiral permite detectar más lesiones y se relaciona con un mayor uso de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Sin embargo, se está poniendo a prueba su capacidad para salvar vidas.

Cáncer de ovario

Se han considerado como métodos de detección sistemática para el cáncer de ovario la palpación de anexos, la ecogra-fía transvaginal y la titulación de CA-125 sérico. La palpación de anexos es demasiado insensible para detectar el cáncer de ovario en un estadio lo bastante precoz como para afectar a la mortalidad de forma considerable. No existe ningún ensayo prospectivo y aleatorizado finalizado que haya evaluado la detección sistemática con ecografía transvaginal ni con CA-125. La detección sistemática del cáncer de ovario puede conducir a un protocolo diagnóstico invasor en el que puede estar incluida la laparotomía. En un estudio clínico, 0.6% de 900 mujeres adultas tenía una concentración sérica de CA-125 mayor de 35 U/ml. Por tanto, si se estudiaran 100 000 mujeres adultas, se identificarían 600 como portadoras de un CA-125 alto. La prevalencia de cáncer de ovario en la población femenina adulta es cercana a 20 por 100 000. Así pues, la prueba de detección sistemática identificaría 600 mujeres que se someterían a una evaluación adicional para identificar 20 casos de cáncer de ovario. Algunas de estas 600 serían sometidas a ecografía. Otras serían sometidas a una laparotomía exploratoria. Una gran proporción de las 20 mujeres diagnosticadas de cáncer de ovario tendría una enfermedad avanzada e incurable, por lo cual no se beneficiaría de la detección sistemática. Una conferencia de consenso de los National Institutes of Health en 1994 llegó a la conclusión de que esta detección sistemática para el cáncer de ovario no estaba indicada en mujeres con riesgo normal o en mujeres con un único familiar afectado, pero que podría resultar útil en familias con síndromes de cáncer de ovario genético.

Cáncer de próstata

Las modalidades más comunes de detección sistemática para el cáncer de próstata son la exploración mediante tacto rectal y el antígeno prostático específico (*prostate specific antigen*, PSA*).* Todavía no se han evaluado por completo las pruebas séricas más recientes, como la estimación del cociente entre PSA unido y PSA libre. La importancia atribuida a la detección sistemática con PSA ha motivado que el cáncer de próstata se haya convertido en el cáncer no cutáneo diagnosticado con mayor frecuencia en varones estadounidenses. La detección sistemática de esta enfermedad tiene gran tendencia a los sesgos de tiempo transcurrido y de duración, así como al sobrediagnóstico, y existe una importante discusión entre los expertos sobre su eficacia. Algunos expertos han expresado la preocupación de que esta detección sistemática del cáncer de próstata, más que la de otros cánceres, pueda provocar un perjuicio neto. La detección sistemática del cáncer de próstata descubre claramente muchos cánceres asintomáticos, pero la capacidad para distinguir tumores que son mortales, aunque todavía curables, de aquéllos que suponen poca o ninguna amenaza para la salud es limitada. Los varones mayores de 50años de edad tienen una prevalencia muy alta de cánceres de próstata sin síntomas y clínicamente no relevantes. No se ha finalizado ningún ensayo bien diseñado para demostrar el verdadero beneficio de la detección sistemática del cáncer de próstata y su tratamiento.

La rama de placebo del Prostate Cancer Prevention Trial demostró que las pruebas rigurosas de detección en varones de bajo riesgo durante siete años lleva al diagnóstico de cáncer prostático en >12% de los casos. Sin embargo, >12% de los individuos con examen rectal digital (*digital rectal examination,* DRE) y PSA anuales normales sometidos a biopsia después de siete años resultaron con cáncer. En consecuencia, la detección del cáncer prostático tuvo un éxito moderado para el diagnóstico temprano, pero falló en 50% de los cánceres de próstata.

La eficacia de la prostatectomía radical, la radioterapia y otros tratamientos para el cáncer de próstata en estadios iniciales está siendo también objeto de estudio en ensayos aleatorizados. El tratamiento definitivo de los cánceres diagnosticados mediante detección sistemática puede ser para algunos varones causa de morbilidad, como impotencia e incontinencia urinaria, y conlleva un riesgo bajo pero claro de muerte. La comparación de la prostatectomía radical con la "observación expectante" en pacientes con cáncer de próstata con diagnóstico clínico (sin evaluación periódica de aquéllos con PSA detectados) demostró una menor mortalidad por cáncer prostático entre quienes se sometieron a tratamiento quirúrgico, pero en general la mortalidad no fue diferente entre ambas ramas. Los pacientes sometidos a cirugía tuvieron una mayor frecuencia de impotencia e incontinencia urinaria.

En análisis aleatorizados aún en marcha se está comparando la atención habitual consistente en pruebas de detección prostática y tratamiento definitivo, con la "observación expectante". La American Cancer Society y la American Urologic Association recomiendan que se ofrezca a los varones los estudios de detección después de informarles de los posibles riesgos y beneficios. Un hombre deberá tener una esperanza de vida de por lo menos 10 años para ser elegible para detección. La U.S. Preventive Services Task Force encuentra evidencia insuficiente para recomendar

los exámenes de detección de cáncer prostático (cuadro 67-4).

Cáncer de endometrio

La ecografía transvaginal y la toma de muestras endometriales se han defendido como pruebas de detección sistemática para el cáncer de endometrio. No se ha demostrado un efecto beneficioso derivado de la detección sistemática. La ecografía transvaginal y la toma de muestras endometriales están indicadas en el estudio de la hemorragia vaginal en pacientes posmenopáusicas, pero no se consideran pruebas de detección sistemática en pacientes asintomáticas.

Cáncer de piel

La inspección visual de toda la superficie cutánea por el propio paciente o por un profesional sanitario se utiliza en la detección sistemática de los carcinomas basocelulares y espinocelulares y del melanoma. No se ha realizado ningún estudio prospectivo aleatorizado para identificar una disminución de la mortalidad. Los datos epidemiológicos de observación de Escocia y Australia sugieren que los programas de detección sistemática han provocado un cambio de estadificación en los melanomas diagnosticados. La detección sistemática puede reforzar la evitación del sol y otras conductas de prevención del cáncer de piel.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Baxter N: Canadian Task Force on Preventive Health Care: Preventive health care 2001 update: Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? CMAJ 164:837, 2001

Block G et al: Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. Nutr Cancer 18:1, 1992 [PMID: 1408943]

Brawley OW: Prostate carcinoma incidence and patient mortality: The effects of screening and early detection. Cancer 80:1857, 1997 [PMID: 9351560]

Cinciripini PM et al: Tobacco addiction: Implications for treatment and cancer prevention. J Natl Cancer Inst 89:1852, 1997 [PMID: 9414173]

Doll R, Peto R: The cause of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 66:1191, 1981 [PMID: 7017215]

Fisher B et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 90:1371, 1998 [PMID: 9747868]

Fletcher SW et al: Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. J Natl Cancer Inst 85:1644, 1993 [PMID: 8105098]

Greenwald P et al: *Cancer Prevention and Control*. New York, Marcel Dekker, 1995

Hawk ET, Lippman SM: Primary cancer prevention trials. Hematol Oncol Clin North Am 14:809, 2000 [PMID: 10949775]

Henschke CI et al: Early Lung Cancer Action Project: Overall design and findings from baseline screening. Lancet 354:99, 1999 [PMID: 10408484]

Humphrey LL et al: Breast cancer screening: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 137:347, 2002 [PMID: 12204020]

Kim ES et al: Chemoprevention of aerodigestive tract cancers. Annu Rev Med 53:223, 2002 [PMID: 11818472]

National Institutes of Health Consensus Development Panel: Breast cancer screening for women ages 40–49. J Natl Cancer Inst 89:1015, 1997

Screening for prostate cancer: Recommendation and rationale. Ann Intern Med 137:915, 2002

Smith RA et al: American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2003. CA Cancer J Clin 53:27, 2003 [PMID: 12809408]

Sox HC: Preventive health services in adults. N Engl J Med 330:1589, 1995

Stoutjesdijk M: Magnetic resonance imaging and mammography in women with a hereditary risk of breast cancer. J Natl Cancer Inst 93:1095, 2001 [PMID: 11459871]

The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group: The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N Engl J Med 330:1029, 1994

The COMMIT Research Group: Community intervention trial for smoking cessation (COMMIT): I. Cohort results from a four-year community intervention. Am J Public Health 85:183, 1995

The COMMIT Research Group: Community intervention trial for smoking cessation (COMMIT): II. Changes in adult cigarette smoking prevalence. Am J Public Health 85:193, 1995

The Canadian Task Force on Preventive Health Care: *The Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care*. London, Ontario, Canada. Minister of Supply and Services Canada, 1994

The Canadian Taskforce on Preventive Health Care: http://www.ctfphc.org/

The National Cancer Institute Cancernet: cancernet.nci.nih.gov/

Thomas DB et al: Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: Methodology and preliminary results. J Natl Cancer Inst 89:355, 1997 [PMID: 9060957]

U.S. Preventive Services Task Force: *Guide to Clinical Preventive Services*, 2d ed. Washington, DC, Government Printing Office, 1996

Woolf SH: Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. N Engl J Med 333:1401, 1995 [PMID: 7477122]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

El cáncer es una enfermedad genética

El cáncer aparece como consecuencia de una serie de alteraciones somáticas del DNA que culminan en una proliferación celular desmedida. Casi todas las alteraciones en cuestión comprenden, de hecho, cambios de secuencias del ácido nucleico (es decir, mutaciones). Son el resultado de errores aleatorios de réplica, exposición a carcinógenos (como la radiación) o deficiencias de los procesos de reparación del DNA. Casi todos los cánceres ocurren de manera esporádica, pero en algunas familias portadoras de una mutación de la línea germinativa en un gen cancerígeno se advierte agrupamiento de las neoplasias, es decir, casos múltiples en un mismo grupo familiar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Perspectiva histórica

El concepto de la genética del cáncer es relativamente nuevo. Apenas en los últimos 25 años ha tenido aceptación general la idea de que la evolución del cáncer es impulsada por mutaciones somáticas sucesivas de genes específicos. Antes de que se contara con el microscopio, se pensaba que el cáncer surgía por cúmulos de moco o de otra materia no celular. A mediados del siglo XIX se advirtió que los tumores eran masas de células y que estas últimas eran células normales transformadas del tejido en que nacía la neoplasia. Sin embargo, hubieron de pasar 100 años más para que se comenzara a esclarecer el fundamento molecular de la proliferación irrestricta de las células cancerosas. En ese lapso se plantearon muy diversas teorías sobre el origen del trastorno. Otto Warburg, gran bioquímico, planteó la teoría de combustión, según la cual el cáncer provenía de un metabolismo anormal del oxígeno: las células normales necesitaban de dicho gas, pero las cancerosas podían sobrevivir sin él. Además, algunos estudiosos pensaban que todos los cánceres eran causados por virus y que constituían, de hecho, enfermedades contagiosas.

A la postre, la observación de la frecuencia del cáncer en los deshollinadores, los estudios radiográficos y los datos abrumadores que demostraron que el humo del cigarrillo era un agente causal del cáncer de pulmón, junto con las investigaciones de Ames sobre la mutagénesis de origen químico, bastaron para convencer a muchos de que las neoplasias surgían como consecuencia de cambios del DNA. En términos generales, la teoría del origen vírico del cáncer no resultó totalmente exacta, pero entre 1970 y 1975 el estudio de los retrovirus permitió identificar a los primeros *oncogenes* humanos. Poco después, el estudio de familias con predisposición genética al cáncer logró la identificación de *genes oncosupresores*. Se conoce ahora como la oncogenética o genética del cáncer, el terreno en que se estudian los tipos de mutaciones, así como las consecuencias que tienen en las células tumorales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

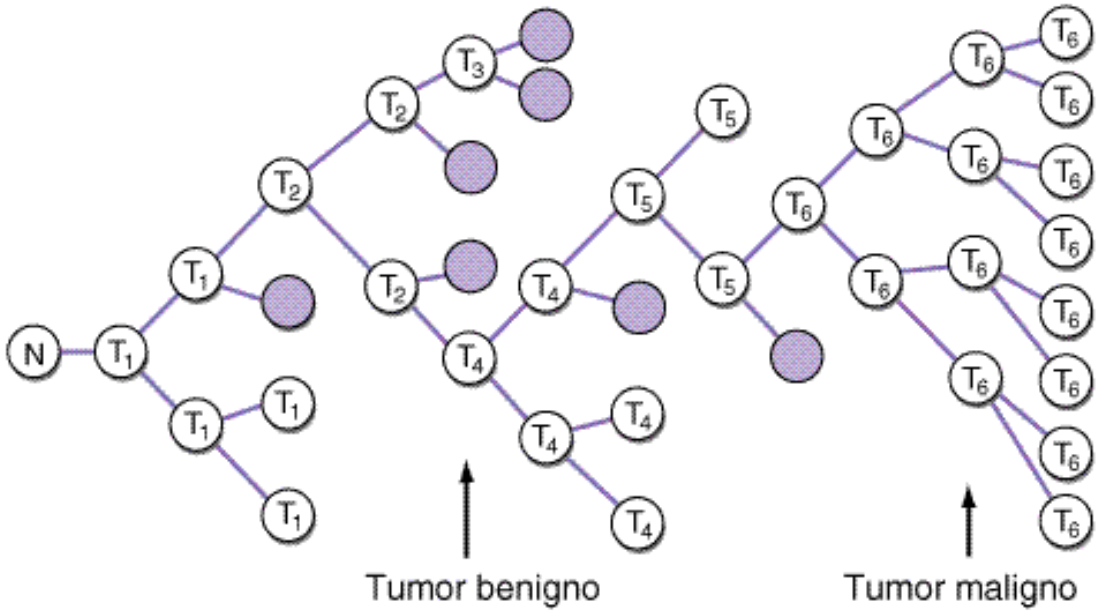
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Origen clonal y naturaleza escalonada del cáncer

Casi todos los cánceres nacen de una sola célula y dicho origen clonal es un signo determinante que permite diferenciar entre las neoplasias y las hiperplasias. Se necesitan invariablemente innumerables fenómenos de mutación, que se acumulan para que un fenotipo normal evolucione y se transforme en otro totalmente canceroso. Cabría concebir tal fenómeno como la microevolución darwiniana, en que en cada fase sucesiva, las células mutadas adquieren alguna ventaja proliferativa que culmina en una representación mayor, en comparación con sus vecinas (fig. 68-1). Se creen necesarias de cinco a 10 mutaciones acumuladas para que una célula evolucione de su fenotipo normal a otro totalmente maligno.

FIGURA 68-1.

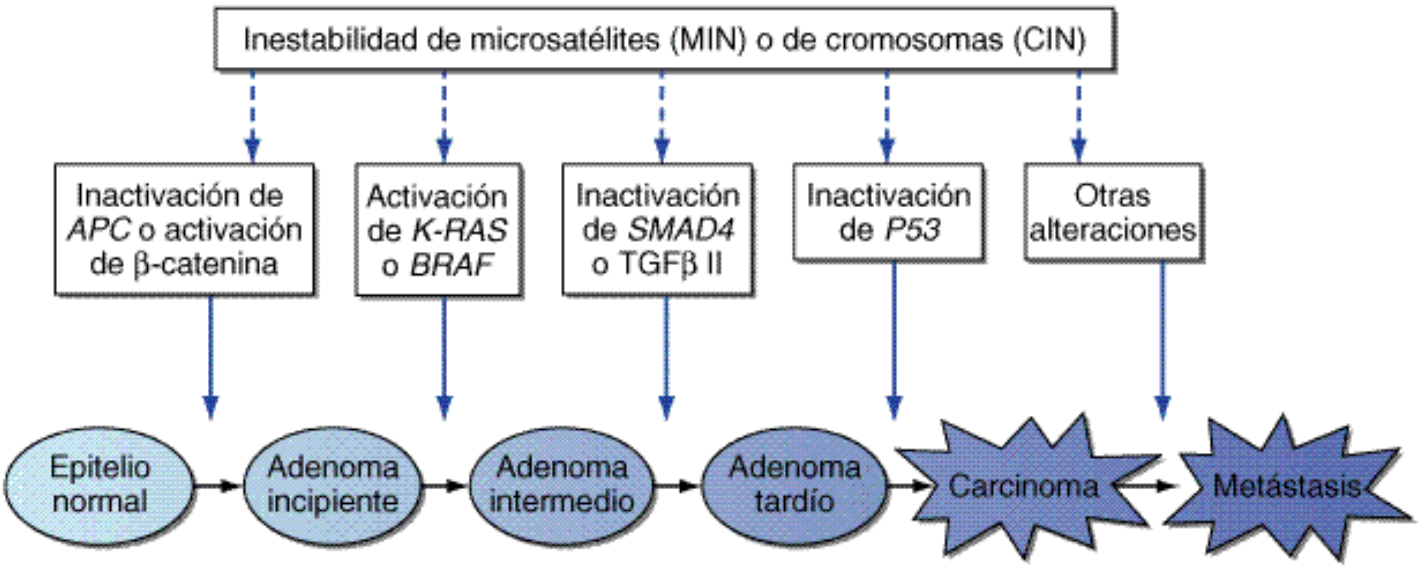


Desarrollo clonal escalonado de un cáncer. En el esquema, una serie de cinco mutaciones acumuladas (T_1, T_2, T_4, T_5, T_6), cada una con una modesta ventaja de crecimiento cuando actúa sola, culmina en la aparición de un tumor maligno. Se advierte que no todas las alteraciones señaladas culminan en progresión o evolución; por ejemplo el clon T_3 es un callejón sin salida. No se conocen en casi todos los tumores el número real de mutaciones acumuladas para transformar una célula normal en otra cancerosa. (Con autorización de *P Nowell, Science 194:23, 1976.*)

Los científicos comienzan a esclarecer la naturaleza precisa de las alteraciones genéticas que explicarían algunos cánceres y saben ya el orden en que se suceden. El ejemplo mejor estudiado es el

cáncer de colon, en que los análisis de DNA de los tejidos que evolucionaron desde el epitelio normal para pasar por la fase de adenoma y llegar a la de carcinoma, permitieron identificar algunos de los genes mutados en tal sucesión de hechos (fig. 68-2). Se están identificando modelos similares de evolución en otros cánceres.

FIGURA 68-2.



Fases mutacionales somáticas progresivas en la génesis y evolución del carcinoma de colon. La acumulación de alteraciones en diferentes genes ocasiona la transformación del epitelio normal en carcinoma florido, pasando por la fase de adenoma. La inestabilidad genética (de microsatélites o cromosomas) acelera la evolución, al incrementar la posibilidad de que surjan mutaciones en cada fase. Los individuos con poliposis familiar se han adelantado una fase en la vía en cuestión, porque heredan una alteración del gen *APC* en la línea germinal. TGF, factor de crecimiento transformador (*transforming growth factor*).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Clases generales de genes cancerígenos

Se conocen dos grandes clases de genes vinculados con el cáncer. La primera incluye aquellos que de manera directa alteran de forma positiva (*oncogenes*) o negativa (*genes oncosupresores*) el crecimiento y proliferación de las células. Los genes mencionados actúan en la proliferación tumoral gracias a su capacidad de controlar la división celular (nacimiento) o la muerte de las células (apoptosis). Los oncogenes son regulados de manera muy estricta en las células normales. En las células neoplásicas dichos genes experimentan mutaciones que anulan tal control y originan una mayor actividad del producto génico. La mutación mencionada surge típicamente en un solo alelo del oncogén y actúa de forma dominante. A diferencia de ello, la función normal de los genes oncosupresores es frenar la proliferación celular, función de control que se pierde en el cáncer. Dada la naturaleza diploide de las células de mamíferos, es necesario que queden inactivados ambos alelos para que se pierda totalmente la función de un gen oncosupresor y ello culmine en un mecanismo recesivo en el nivel celular. Knudson et al., partiendo de estas ideas y de los datos de estudios hechos en una forma hereditaria de retinoblastoma, plantearon la hipótesis de la *anulación doble (doble golpe)*, que en su versión actual indica que es necesaria la inactivación de ambas copias de un gen oncosupresor para que surja el cáncer.

La segunda clase de genes del cáncer, que son los *"cuidadores"*, no afectan directamente la proliferación celular sino más bien a la capacidad de la célula para conservar la integridad de su genoma. Al haber deficiencia de los genes mencionados, las células muestran una cifra mayor de mutaciones en todos sus genes, incluidos los oncogenes y los oncosupresores; Loeb fue el primero en plantear la existencia de este fenotipo "mutador" para explicar la forma en que durante toda la vida de una persona se suceden fenómenos múltiples de mutación, necesarios para la cancerigénesis. Se ha constatado un fenotipo de mutación del cáncer, tanto en la secuencia de nucleótidos como en niveles cromosómicos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

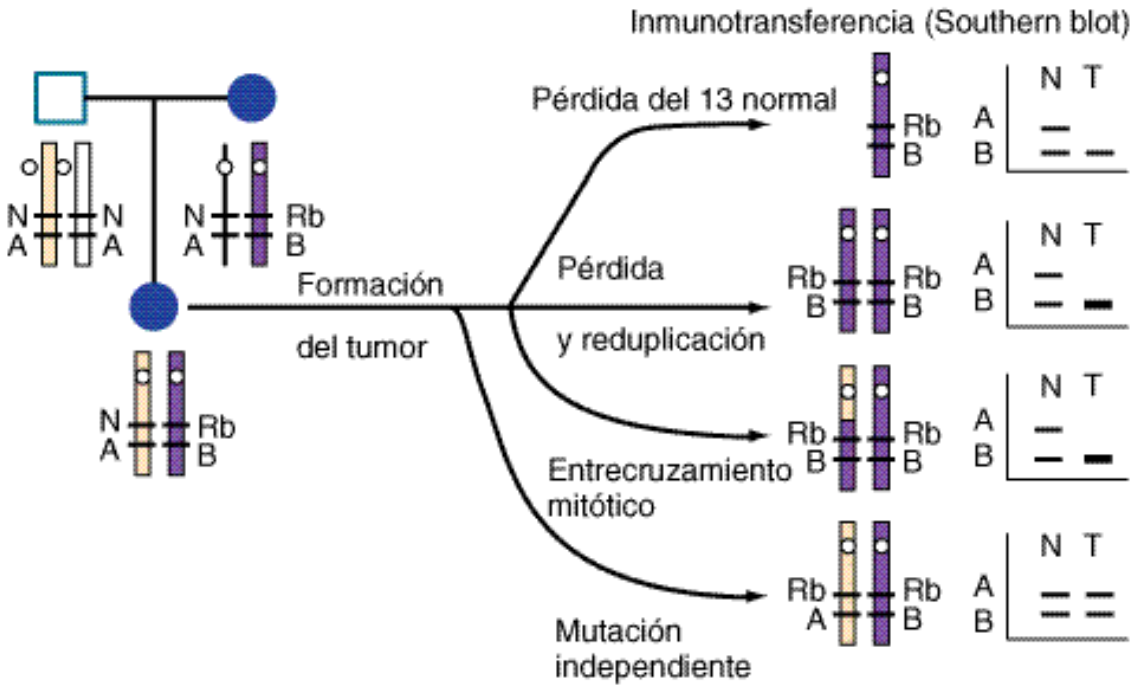
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos de inactivación de los genes oncosupresores

Los dos grandes tipos de lesiones somáticas observadas en los genes oncosupresores durante el desarrollo de una neoplasia son las *mutaciones puntuales* y las *grandes deleciones*. Las primeras, en la región codificadora de los genes oncosupresores, suelen ocasionar productos proteínicos truncados o proteínas por lo demás no funcionales. De manera semejante, las segundas (deleciones) hacen que se pierda algún producto funcional; a veces comprenden todo el gen o incluso todo un brazo del cromosoma, con lo cual se pierde la heterocigosidad (*loss of heterozygosity*, LOH) en el DNA del tumor, en comparación con el DNA correspondiente del tejido normal (fig. 68-3). Se considera que la LOH del DNA tumoral es un signo definitorio de la presencia de un gen oncosupresor en un locus particular y los estudios sobre la pérdida de heterocigosidad han sido útiles para la clonación posicional de muchos genes oncosupresores. Otro mecanismo de inactivación de genes oncosupresores es el silenciamiento génico, que sucede junto con la hipermetilación del promotor.

FIGURA 68-3.



Esquema de los mecanismos posibles de génesis tumoral en una persona con retinoblastoma hereditario (familiar). La mitad izquierda incluye el árbol genealógico de una persona afectada que heredó el alelo anormal (Rb) de su madre afectada. Los cuatro cromosomas transmitidos por los dos progenitores indican su origen. Exactamente debajo del locus de retinoblastoma también se ha analizado en esta familia un marcador polimórfico. En dicho locus, y a semejanza de su madre, la paciente es AB, en tanto que el padre es AA. Por consiguiente, el alelo B debe estar en el cromosoma que porta el gen de la enfermedad retinoblastoma. Aparece un tumor cuando el alelo normal (N) que la paciente en este caso heredó de su padre, es inactivado. A la derecha se señalan cuatro mecanismos posibles por los que pudo ocurrir este fenómeno. En cada caso, se incluyen el ordenamiento resultante del cromosoma 13 y también los resultados de inmunotransferencia (*Southern blot*), en que se comparan los tejidos normales con los cancerosos. Se observa que en las primeras tres situaciones se ha perdido en el tejido tumoral el alelo normal (A), lo cual se conoce como pérdida de heterocigosidad (LOH). (Con autorización de *TD Gelehrter and FS Collins,* en *Principles of Medical Genetics, Baltimore, Williams and Wilkins, 1990.*)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes de cánceres en familias

Una fracción pequeña de los cánceres se observa en individuos con predisposición genética a ellos. En las familias en cuestión, las personas afectadas tienen una mutación predisponente de pérdida funcional en un alelo del gen oncosupresor o del gen cuidador. Los tumores en dichos sujetos muestran pérdida del alelo normal restante, como consecuencia de fenómenos somáticos (mutaciones puntuales o deleciones), confirmando la hipótesis de Knudson (fig. 68-3). Por lo comentado, casi todas las células del individuo con una mutación hereditaria de pérdida de función en un gen oncosupresor son funcionalmente normales y sólo escasísimas células con una mutación en el alelo normal restante terminarán por desarrollar una proliferación irrestricta. La función normal de los supresores de tumores es frenar o restringir la proliferación, estimular la diferenciación (genes guardianes) o conservar la integridad del genoma (genes cuidadores).

Se ha publicado información de unos 100 síndromes de cáncer familiar, aunque muchos son raros. La mayor parte de ellos se heredan como rasgos dominantes autosómicos, si bien algunos de los que se asocian a anormalidades de la reparación de DNA (xerodermia pigmentosa, anemia de Fanconi o ataxia-telangiectasia) son autosómicos recesivos. El cuadro 68-1 incluye diversos síndromes de predisposición cancerígena y los genes que los ocasionan. El paradigma actual indica que los genes mutados en los síndromes familiares también pueden ser objeto de mutaciones somáticas en algunos tumores esporádicos (no hereditarios). En consecuencia, el estudio de síndromes neoplásicos ha aportado datos utilísimos acerca de los mecanismos de evolución de muchos tipos de tumores. La sección presente explora en detalle las causas del cáncer hereditario de colon, pero los mismos conocimientos generales podrían aplicarse a todos los síndromes cancerosos incluidos en el cuadro 68-1.

Cuadro 68-1. Síndromes de cáncer y genes con ellos vinculados

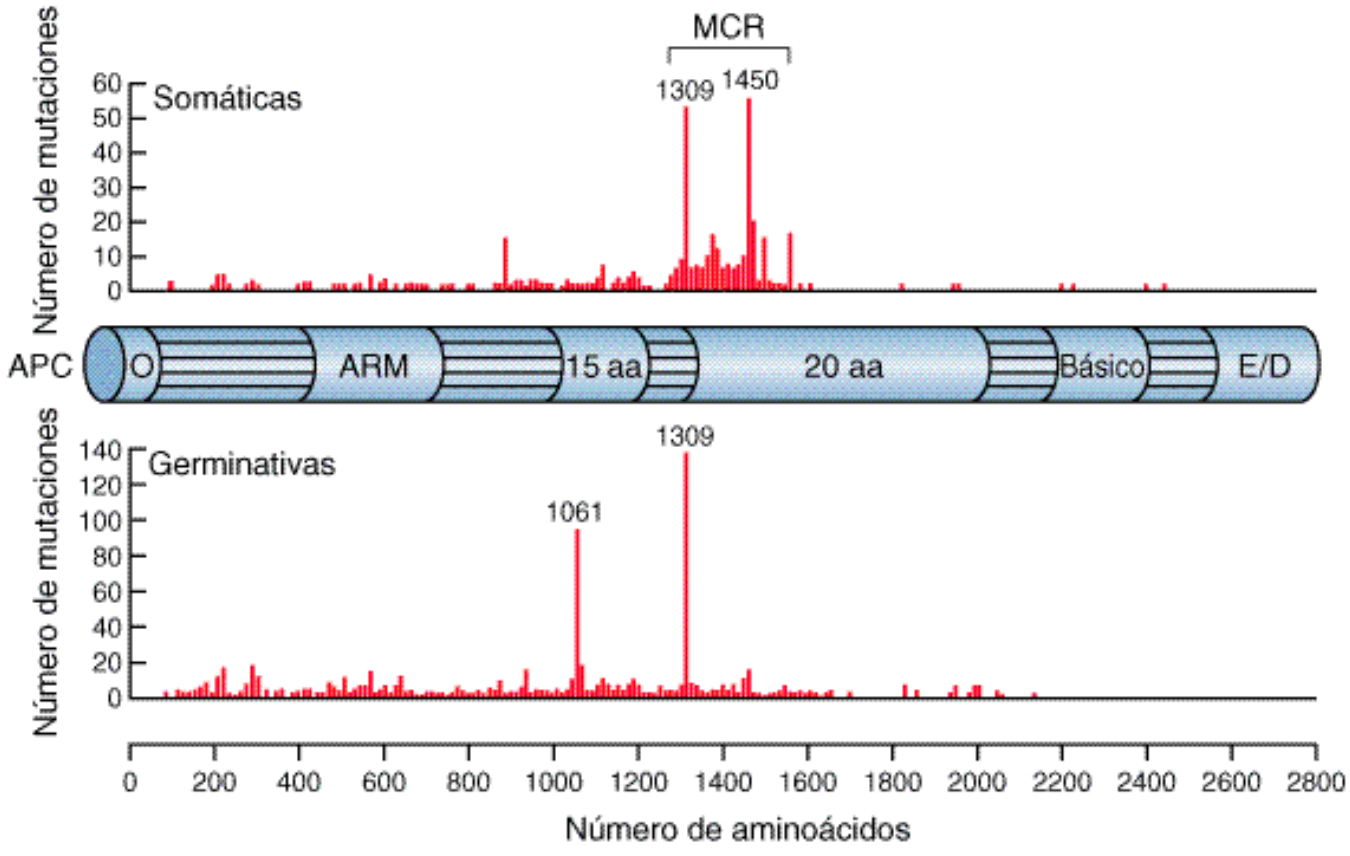
Síndrome	Gen	Cromosoma	Mecanismo de herencia	Tumores
Ataxia-telangiectasia	*ATM*	11q22-q23	AR	Cáncer mamario
Bloom, síndrome de	*BLM*	15q26.1	AR	Cánceres de todos los tipos
Familiar, adenomatosa, poliposis	*APC*	5q21	AD	Adenoma intestinal y cáncer colorrectal
Familiar, melanoma	*p16INK4*	9p21	AD	Melanoma, cáncer pancreático
Familiar, tumor de Wilms	*WT1*	11p13	AD	Cáncer de riñón en niños
Hereditarias, exostosis múltiples	*EXT1*	8q24	AD	Exostosis, condrosarcoma
	EXT2	11p11-12		
Hereditario, cáncer de colon sin poliposis (HNPCC)	*MSH2*	2p16	AD	Carcinomas de colon, endometrio, ovario, estómago, intestino delgado y uréter
	MLH1	3p21.3		
	MSH6	2p16		
	PMS2	7p22		
Hereditario, cáncer mamario u ovárico	*BRCA1*	17q21	AD	Cáncer de mama, ovario, colon y próstata
	BRCA2	13q12.3		
Hereditario, cáncer prostático	*HPC1*	1q24-25	AD	Carcinoma de próstata
Hereditario, carcinoma papilar renal	*MET*	7q31	AD	Tumor papilar renal
Hereditario, retinoblastoma	*RB1*	13q14.2	AD	Retinoblastoma, osteosarcoma
Li-Fraumeni, síndrome de	*TP53*	17p13.1	AD	Sarcoma, cáncer mamario
Múltiple de tipo 1, neoplasia endocrina	*MEN1*	11q13	AD	Paratiroides, endocrino, páncreas, hipófisis
Múltiple de tipo 2a, neoplasia endocrina	*RET*	10q11.2	AD	Carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma
Neurofibromatosis de tipo 1	*NF1*	17q11.2	AD	Neurofibroma, neurofibrosarcoma, tumor cerebral
Neurofibromatosis de tipo 2	*NF2*	22q12.2	AD	Schwannoma vestibular, meningioma, columna vertebral
Nevoide, síndrome de carcinoma de células basales (síndrome de Gorlin)	*PTCH*	9q22.3	AD	Carcinoma de células basales, meduloblastoma, quistes mandibulares

Tuberosa, esclerosis	*TSC1*	9q34	AD	Angiofibroma, angiomiolipoma renal
	TSC2	16p13.3		
von Hippel-Lindau, enfermedad de	*VHL*	3p25-26	AD	Riñones, cerebelo, feocromocitoma

AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo.

La poliposis adenomatosa familiar (*familial adenomatous polyposis*, FAP) es un síndrome de cáncer de colon que se hereda por un mecanismo dominante y depende de mutaciones de la línea germinal en el gen oncosupresor de la poliposis coli adenomatosa (*adenomatous polyposis coli*, APC) en el cromosoma 5. Las personas con el síndrome terminan por presentar cientos o miles de adenomas en el colon y cada uno de ellos ha perdido el alelo normal (restante) de *APC*, pero aun así, no ha acumulado las mutaciones adicionales necesarias para que surjan células totalmente cancerosas (fig. 68-2). Sin embargo, de estos miles de adenomas benignos, algunos invariablemente presentarán más anormalidades y un subgrupo de ellos al final se transformarán en cánceres totalmente malignos. Por lo expuesto, se considera que *APC* es un guardián contra la oncogénesis en el colon; la figura 68-4 señala las mutaciones germinativas y somáticas que aparecen en el gen mencionado. La función de la proteína APC no se conoce en detalle, pero quizá se encargue de emitir las señales de diferenciación y apoptosis a las células del colon, al ascender éstas a la parte superior de las criptas. Los defectos en este fenómeno pueden culminar en la acumulación anormal de células que en situaciones normales inician la apoptosis y se esfacelan y desprenden.

FIGURA 68-4.

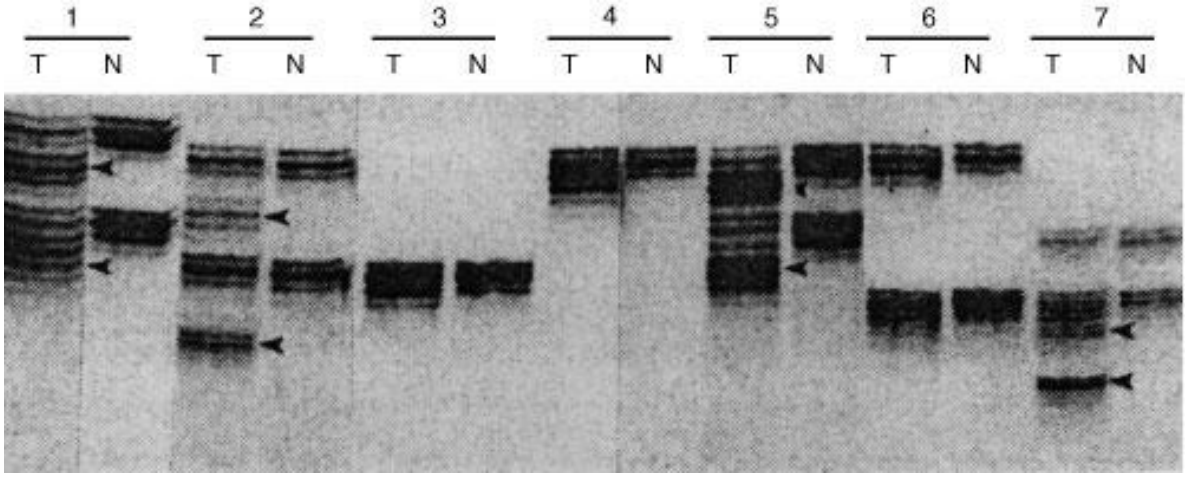


Mutaciones de la línea germinal y somáticas en el gen oncosupresor *APC*. Este gen codifica una proteína de 2 843 aminoácidos con seis dominios mayores: una región de oligomerización (O), las repeticiones en armadillo (ARM), las repeticiones con 15 aminoácidos (15 AA), las repeticiones con 20 aminoácidos (20 AA), una región básica y un dominio que interviene en la unión con EB1 y el gran homólogo de discos de *Drosophila* (E/D). Se incluyen las posiciones que tienen dentro del gen APC, un total de 650 mutaciones somáticas y 826 germinativas (de la base de datos de *APC*, http://p53.free.fr/). La mayor parte de esas mutaciones origina el truncamiento de la proteína APC. Se ha observado que las mutaciones de la línea germinal están distribuidas con bastante uniformidad en el codón 1600, excepto dos "puntos activos" de mutación en los aminoácidos 1061 y 1309, que en conjunto explican 33% de las mutaciones identificadas en las familias con poliposis adenomatosa familiar (FAP). Las mutaciones somáticas de APC en los tumores de colon se agrupan en una zona del gen llamada región de "*agrupación de la mutación*" (*mutation cluster region*, MCR). El sitio MCR sugiere que el dominio de 20 aminoácidos interviene decisivamente en la oncosupresión. Resulta de interés que la pérdida del segundo alelo *APC* funcional en los tumores de familias con FAP suele ser consecuencia de la pérdida de heterocigosidad.

A diferencia de lo que ocurre en la poliposis adenomatosa familiar, los individuos con la forma de cáncer hereditario sin poliposis del colon ([*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC] o síndrome de Lynch) no desarrollan poliposis múltiple, sino más bien presentan uno o algunos adenomas que evolucionan rápidamente hasta cancerizarse. El HNPCC suele definirse por los antecedentes familiares, y en ellos, como mínimo, tres personas en dos generaciones han debido presentar cáncer de colon o endometrio y como mínimo, una persona fue diagnosticada antes de los 50 años de edad. Casi todos los casos de HNPCC proceden de mutaciones en uno de los cuatro genes de reparación de desencajes del DNA (cuadro 68-1) que son componentes de un sistema de reparación encargado normalmente de corregir los errores en el DNA recién replicado. Las mutaciones germinativas en *MSH2* y *MLH1* comprenden más del 60% de los casos de HNPCC, en tanto que son menos frecuentes las mutaciones en los genes *MSH6* y *PMS2*. Cuando una mutación somática inactiva el alelo natural restante que subsiste de un gen de reparación de errores, la célula se transforma en un fenotipo hipermutable que se caracteriza por inestabilidad genómica profunda, especialmente en lo que toca a secuencias pequeñas y repetidas llamadas *microsatélites*. La inestabilidad de los microsatélites (*microsatellite instability*, MIN) facilita la aparición del cáncer, al incrementar la frecuencia de mutaciones en muchos genes, incluidos los oncogenes y los genes oncosupresores (fig. 68-2). Por todo lo expuesto, habría que considerar a tales genes como genes cuidadores. La figura 68-5 muestra un ejemplo de inestabilidad en el tamaño de alelos que afecta a las repeticiones de dinucleótidos en el cáncer de los sujetos con cáncer hereditario sin poliposis del colon.

FIGURA 68-5.





Demostración de la inestabilidad de microsatélites en el tejido normal y tumoral de sujetos con cáncer de colon no polipósico hereditario (HNPCC). En cada caso, la banda designada T contiene DNA de un tumor y la designada N contiene DNA de tejido normal del mismo paciente. El marcador (D2S123, situado en el cromosoma 2) es un microsatélite compuesto de una repetición en tándem del dinucleótido CA, cuya longitud varía de un cromosoma a otro. Sin embargo, en circunstancias normales, la longitud de la repetición es estable en los tejidos somáticos. En el ejemplo presente, se ha aplicado al DNA genómico la reacción en cadena de la polimerasa y se advierten nuevos alelos del marcador en los tumores 1, 2, 5 y 7. El tejido tumoral muestra deficiencia de la reparación de los desencajes de DNA, y por ello han surgido anormalidades clonales en la copia de las repeticiones CA. También en los genes funcionales aparecen errores, que a la postre culminan en un fenotipo canceroso. (Con autorización de *LA Aaltonen et al, Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. Science 260:812, 1993. Copyright 1993 AAAS.*)

Casi todos los síndromes de cáncer con un mecanismo de herencia dominante autosómica dependen de mutaciones de los genes oncosupresores (cuadro 68-1), pero existen algunas excepciones interesantes. La neoplasia endocrina múltiple de tipo II, un trastorno dominante que incluye adenomas hipofisarios, carcinoma medular de tiroides y (en algunos árboles genealógicos) feocromocitoma, proviene de mutaciones con ganancia de función en el protooncogén *RET* del cromosoma 10. En forma semejante, las mutaciones de ganancia de función en el dominio de la tirosincinasa del oncogén *MET* originan el carcinoma papilar hereditario de riñón. Como dato interesante, las mutaciones comentadas en el gen *RET* producen también una enfermedad totalmente diferente, que es la de Hirschsprung [megacolon aganglionar (caps. 279 y 330)].

Las formas mendelianas del cáncer descritas en párrafos anteriores han aportado innumerables datos acerca de los mecanismos de control de la proliferación, pero casi ninguna forma de cáncer corresponde a patrones simples de herencia. En muchos casos (como en el cáncer de pulmón) interviene un potente elemento ambiental contribuyente. Sin embargo, incluso en tales circunstancias, algunos sujetos presentan mayor propensión genética a desarrollar cáncer si se produce la exposición apropiada, porque poseen alelos modificadores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

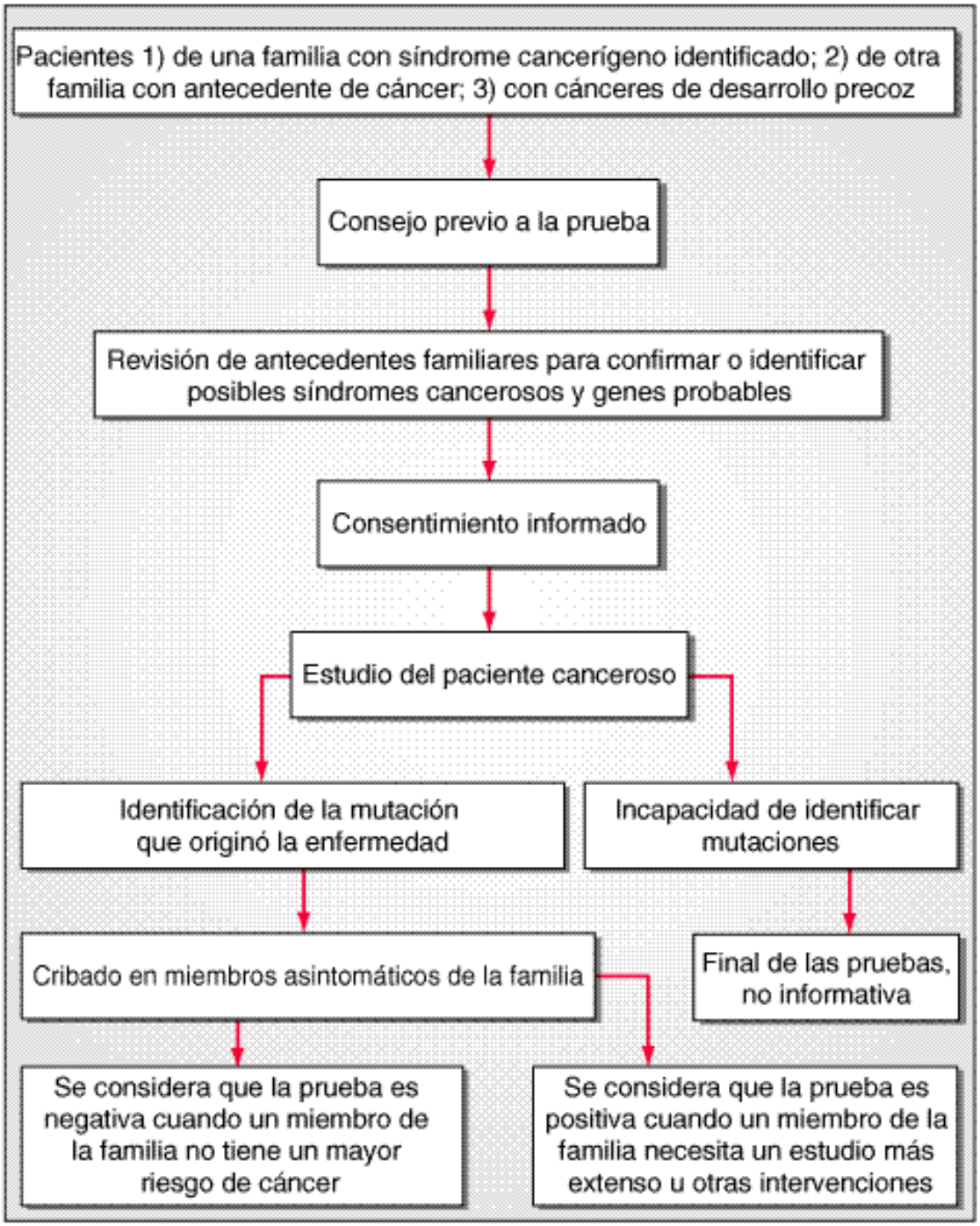
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudios genéticos para identificar el cáncer familiar

La identificación de los genes de propensión al cáncer plantea la posibilidad de estudiar el DNA para estimar el riesgo de neoplasias en las personas que pertenecen a familias afectadas. En la figura 68-6 se muestra un algoritmo para la valoración del riesgo de cáncer y la toma de decisiones en la atención de familias de alto riesgo, para lo cual se utilizan pruebas genéticas. Una vez que se identifica en la familia una mutación, asume importancia crucial en el tratamiento de la persona la práctica de nuevas pruebas en miembros asintomáticos del grupo familiar. La prueba génica negativa en tales personas puede ahorrarles años de angustia, al explicarles que su riesgo de cáncer no es mayor que el que corresponde a la población general. Por otra parte, la positividad de una prueba puede originar modificaciones del tratamiento clínico, como sería aumentar la frecuencia de los métodos de cribado de cáncer y si es factible y adecuado, la práctica de cirugía profiláctica. Entre las posibles consecuencias negativas de la positividad de una prueba están la angustia y la depresión psíquicas y los problemas de discriminación en la suscripción de seguros o la obtención de empleos. Por esas razones, se realizarán las pruebas sólo como orientación, antes y después de la revelación de sus resultados. Además, la decisión de efectuar la prueba dependerá de si existen o no intervenciones eficaces contra el tipo particular de cáncer que se pretende identificar. A pesar de estos inconvenientes, los métodos genéticos de detección de cáncer en el caso de algunos síndromes neoplásicos, parecen brindar mayores beneficios que riesgos y muchas compañías de seguros ofrecen hoy la realización de pruebas para identificar genes vinculados con predisposición al cáncer mamario (*BRCA1* y *BRCA2*), melanoma (*p16INK4*) y el cáncer de colon (genes *APC* y HNPCC).

FIGURA 68-6.





Algoritmo para la aplicación de pruebas genéticas en una familia con predisposición al cáncer. La etapa decisiva es la identificación de una mutación en un sujeto con cáncer, que permite estudiar a los miembros asintomáticos de la familia. Los que den resultado positivo en la prueba podrían necesitar una mayor frecuencia de exploraciones u operaciones, en tanto que los otros no tienen un riesgo de cáncer mayor que el de la población general.

Ante los problemas inherentes a las pruebas de tipo genético, como coste, especificidad y sensitividad, aún no es apropiado recomendar su práctica y aplicación en la población general. Sin embargo, la realización de las pruebas puede ser adecuada en ciertas subpoblaciones más propensas, incluso sin un antecedente familiar definido. Por ejemplo, dos mutaciones en el gen *BRCA1* de propensión al cáncer mamario, 185delAG y 5382insC, se presentan con frecuencia suficiente en las mujeres judías asquenazíes, como para justificar la realización de pruebas genéticas en los miembros de ese grupo étnico.

Es importante que asesores genéticos expertos comuniquen a la familia los resultados de la prueba genética. Para cerciorarse de que el grupo familiar comprende con claridad las ventajas y desventajas y el impacto que pudiera tener en su tratamiento y aspectos psicológicos, nunca se efectuarán esas pruebas sin un asesoramiento previo. Se necesita experiencia importante para revelar a la familia el resultado de los estudios de ese tipo. Un ejemplo de errores frecuentes es la interpretación errónea de los resultados de pruebas genéticas negativas. En lo que toca a muchos genes de predisposición al cáncer, la sensibilidad de una prueba genética es de sólo 70% o menos (de 100 grupos familiares estudiados, sólo en 70 se identifican mutaciones que culminan en enfermedad). Por tal razón, en términos generales, la práctica de esas pruebas debe comenzar en un miembro afectado de la familia (el más joven aún vivo que padezca el cáncer de interés). Si en tal individuo no se identifica una mutación, habrá que calificar a dicha prueba de "no informativa" (fig. 68-6), en vez de negativa (porque la mutación en dicha persona podría no ser detectable con los métodos genéticos habituales, por razones puramente técnicas). Por otra parte, si en la persona en cuestión se identifica la mutación, podrá emprenderse el estudio de otros miembros de la familia y la sensibilidad de los métodos que se realicen en adelante será de 100% (porque en este caso la mutación en la familia es detectable con los métodos de estudio utilizados).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Oncogenes en el cáncer humano

Los oncogenes del tipo que aparece en los cánceres humanos fueron identificados inicialmente por estar en el genoma de retrovirus capaces de originar cánceres en pollos, ratones y ratas. Los homólogos celulares de dichos genes víricos presentan a menudo mutaciones o regulación aberrante en el cáncer humano. Muchos oncogenes fueron identificados por su presencia en los retrovirus, pero otros, en particular los que intervienen en translocaciones que son características de leucemias y linfomas particulares, fueron aislados por medio de estrategias genómicas. Los investigadores clonaron las secuencias que rodean las translocaciones cromosómicas observadas citogenéticamente y después dedujeron la identidad de los genes en que se producían tales translocaciones (véase más adelante en este capítulo). Algunos de ellos fueron oncogenes identificados en retrovirus [como *ABL*, que interviene en la leucemia mieloide crónica (*chronic myelogenous leukemia*, CML)], en tanto que otros fueron nuevos (como *BCL2*, implicado en el linfoma de células B). En el entorno celular normal, los protooncogenes tienen una participación crucial en la proliferación y la diferenciación celulares. El cuadro 68-2 es una lista parcial de los oncogenes que, según los datos disponibles, participan en el cáncer del ser humano.

Cuadro 68-2. Oncogenes alterados frecuentemente en los cánceres de humanos

Oncogén	Función	Alteraciones en el cáncer	Neoplasia
AKT1	Cinasa de serina/treonina	Amplificación	Carcinoma de estómago
AKT2	Cinasa de serina y treonina	Amplificación	Cánceres de ovario, mama y páncreas
CTNNB1	Transducción de señales	Mutación puntual	Cánceres de colon, próstata, melanomas, piel y otros
FOS	Factor de transcripción	Sobreexpresión	Osteosarcoma
ERBB2	Receptor de tirosincinasa	Mutación puntual, amplificación	Cánceres de mama, ovario, estómago y neuroblastoma
JUN	Factor de transcripción	Sobreexpresión	Cáncer de pulmón
MET	Receptor de tirosincinasa	Mutación puntual, reordenamiento	Osteocarcinoma, cánceres de riñón, gliomas

MYB	Factor de transcripción	Amplificación	AML, CML, cánceres de colon, melanoma
MYC	Factor de transcripción	Amplificación	Cáncer de mama, de colon, estómago y pulmón
LMYC	Factor de transcripción	Amplificación	Carcinoma de pulmón y vejiga
NMYC	Factor de transcripción	Amplificación	Neuroblastoma, cáncer de pulmón
HRAS	GTPasa	Mutación puntual	Cánceres de colon, pulmón y páncreas
KRAS	GTPasa	Mutación puntual	Melanoma, cáncer colorrectal, AML
NRAS	GTPasa	Mutación puntual	Diversos carcinomas, melanoma
REL	Factor de transcripción	Reordenamiento, amplificación	Linfomas
WNT1	Factor de crecimiento	Amplificación	Retinoblastoma

Nota: AML, leucemia mieloide aguda (*acute myelogenous leukemia*); CML, leucemia mieloide crónica; GTPasa, trifosfatasa de guanosina.

La proliferación y diferenciación normales de las células son controladas por factores de crecimiento, que se ligan a receptores en la superficie de las células. Las señales generadas por los receptores de membrana son transmitidas al interior de la célula a través de cascadas de señales en que intervienen cinasas, proteínas G y otras proteínas reguladoras. Al final, las señales en cuestión modifican la actividad de los factores de transcripción en el núcleo, que regulan la expresión de genes cruciales para la proliferación, la diferenciación y la muerte celulares. Se ha observado que los productos de los oncogenes intervienen en etapas trascendentales de dichas vías (cap. 69) y que la activación inapropiada de estas últimas puede culminar en oncogénesis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mecanismos de activación de los oncogenes

Los mecanismos que plusregulan (o activan) oncogenes celulares pertenecen a tres categorías generales: mutación puntual, amplificación del DNA y reordenamiento cromosómico.

Mutación puntual

La mutación puntual es un mecanismo frecuente de activación de oncogenes. Por ejemplo, las mutaciones en uno de los genes *RAS* (*HRAS, KRAS*, o *NRAS*) aparecen incluso en 85% de los carcinomas de páncreas y en 50% de los de colon, pero son relativamente infrecuentes en otros tipos de cáncer. Resulta interesante que, a diferencia de la diversidad de mutaciones detectadas en los genes oncosupresores (fig. 68-4), casi todos los genes *RAS* activados contienen mutaciones puntuales en los codones 12, 13 y 61 (que confieren resistencia a GAP, proteína que interactúa con RAS y la inactiva por sustitución del factor trifosfato de guanosina [*guanosine triphosphate,* GTP] por el cofactor difosfato de guanosina [*guanosine disphosphate,* GDP]). El perfil restringido de mutación, comparado con los genes oncosupresores, refleja el hecho de que las mutaciones de ganancia de función de los oncogenes son más difíciles de producir que la inactivación simple. De hecho, se puede lograr la inactivación de un gen con la introducción de un codón de terminación en cualquier punto de la secuencia codificadora, en tanto que las activaciones exigen sustituciones precisas en residuos que normalmente regularían a la baja la actividad de la proteína codificada. La especificidad de las mutaciones de oncogenes crea oportunidades diagnósticas específicas, porque es más sencillo detectar mutaciones en posi-ciones especificadas que cuando tales fenómenos surgen de manera dispersa en todo el gen (como ocurre en los genes oncosupresores).

Amplificación del DNA

El segundo mecanismo de activación de oncogenes es la amplificación de secuencias de DNA, que culmina en la expresión excesiva (sobreexpresión) del producto génico; dicho incremento en el número de copias de DNA puede originar alteraciones cromosómicas citológicamente iden-tificables que se denominan *regiones de tinción homogénea* (*homogeneous staining regions*, HSR), si están integradas dentro de los cromosomas, o *minúsculas dobles* (dmins), si su naturaleza es extracromosómica. La identificación de la amplificación del DNA se logra por medio de algunas técnicas citogenéticas como la hibridación genómica comparativa (*comparative genomic hybridization*, CGH) y la hibridación *in situ* con fluorescencia (*fluorescence* in situ *hybridization*, FISH), que permite visualizar las aberraciones cromosómicas por medio de colorantes fluorescentes.

Gracias a las técnicas mencionadas, es posible inspeccionar todo el genoma en busca de ganancias y pérdidas de secuencias de DNA y de ese modo, identificar las regiones del cromosoma que posiblemente contengan genes que son importantes en la génesis o la evolución del cáncer. En fecha reciente se ha podido contar con técnicas moleculares no citogenéticas para identificar las amplificaciones.

Según se ha descrito, en el cáncer se amplifican innumerables genes. Algunos de ellos, como *NMYC* y *LMYC*, fueron identificados por su presencia dentro de secuencias de DNA amplificadas, provenientes de un tumor y que mostraron ho-mología con oncogenes conocidos. La región amplificada suele abarcar cientos de miles de pares de bases, razón por la cual en algunos tipos de cáncer (en particular los sarcomas) pueden amplificarse varios oncogenes. Los genes amplificados simultáneamente en muchos casos incluyen *MDM2, GLI, CDK4* y *SAS*. La demostración de amplificación de un gen celular suele asociarse con mal pronóstico. Por ejemplo, suelen estar amplificados *ERBB2/HER2* y *NMYC* en cánceres mamarios y neuroblastomas agresivos, respectivamente.

Reordenamiento cromosómico

Las alteraciones de los cromosomas aportan información importante acerca de los cambios genéticos que suceden en el cáncer. Dichas alteraciones en los tumores sólidos humanos, como los carcinomas, son heterogéneas y complejas y quizá traducen la selección orientada a la pérdida de genes oncosupresores del cromosoma afectado. En cambio, las alteraciones de tales estructuras en los tumores "líquidos" (leucemias y linfomas) suelen incluir translocaciones simples, es decir, transferencia recíproca de brazos de un cromosoma a otro. En consecuencia, en los cánceres hematopoyéticos se han hecho análisis cromosómicos más detallados y esclarecedores. Las roturas de las anormalidades cromosómicas recidivantes por lo común se sitúan en los oncogenes celulares. El cuadro 68-3 incluye ejemplos representativos de alteraciones recurrentes de tipo cromosómico en genes de cáncer y genes vinculados reordenados o disregulados por el reordenamiento cromosómico. Las translocaciones son particularmente frecuentes en los tumores linfoides, probablemente porque estos tipos celulares reordenan su DNA para generar receptores de antígenos en condiciones normales. Por consiguiente, los genes de los receptores de antígenos participan con mayor frecuencia en las translocaciones, lo cual denota que en la patogenia quizá participe la regulación imperfecta del reordenamiento del gen receptor. Un ejemplo sería el linfoma de Burkitt, tumor de células B caracterizado por translocación recíproca entre los cromosomas 8 y 14. El análisis molecular de dichas neoplasias demostró que los puntos de ruptura se produjeron dentro del locus *MYC* del cromosoma 8 o muy cerca de ese sitio y dentro del locus de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas en el cromosoma 14, lo cual origina la activación transcriptiva de *MYC*. La activación intensificadora por translocación, aunque no universal, parece ser un componente importante de la evolución cancerígena. Además de los factores de transcripción y las moléculas de transducción de señales, la translocación puede originar sobreexpresión de proteínas reguladoras del ciclo celular, como las ciclinas y otras que regulan la apoptosis de la célula, como

bcl-2.

Cuadro 68-3. Oncogenes representativos en translocaciones cromosómicas

Gen (cromosoma)	Translocación	Cáncer
ABL (9q34.1)-BCR (22q11)	(9;22)(q34;q11)	Leucemia mieloide crónica
ATF1 (12q13)-EWS (22q12)	(12;22)(q13;q12)	Melanoma maligno de partes blandas
BCL1 (11q13.3)-IgH (14q32)	(11;14)(q13;q32)	Linfoma de células del manto
BCL2 (18q21.3)-IgH (14q32)	(14;18)(q32;q21)	Linfoma folicular
FLI1 (11q24)-EWS (22q12)	(11;22)(q24;q12)	Sarcoma de Ewing
LCK (1p24)-TCRB (7q35)	(1;7)(p34;q35)	Leucemia linfocítica aguda (ALL) de células T
MYC (8q24)-IgH (14q32)	(8;14)(q24;q32)	Linfoma de Burkitt, ALL de células B
WT1 (11p13)-EWS (22q12)	(11;22)(p13;q12)	Tumor desmoplásico de células pequeñas y redondas
PAX3 (2q35)-FKHR/ALV (13q14)	(2;13)(q35;q14)	Rabdomiosarcoma alveolar
PAX7 (1p36)-KHR/ALV (13q14)	(1;13)(p36;q14)	Rabdomiosarcoma alveolar
RET (10q11.2)	(10;17)(q11.2;q23)	Carcinomas papilares del tiroides

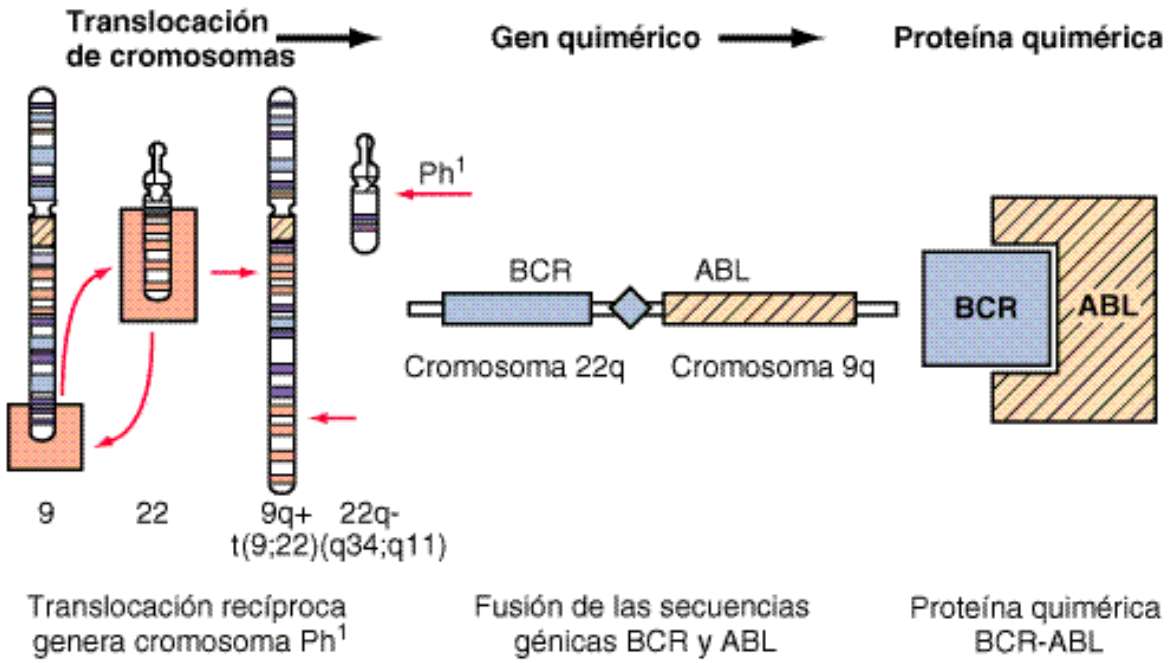
ALL, leucemia linfocítica aguda (*acute lymphocytic leukemia*).

Con autorización de: R Hesketh: *The Oncogene and Tumor Suppressor Gene Facts Book*, 2d ed. San Diego. Academic Press, 1997.

La primera anormalidad cromosómica reproducible detectada en cánceres humanos fue el cromosoma Philadelphia, presente en la leucemia mieloide crónica; dicha anormalidad citogenética es generada por la translocación recíproca en que intervienen el oncogén *ABL*, una tirosincinasa del cromosoma 9, situada muy cerca de *BCR* (región del cúmulo del punto de ruptura) del cromosoma 22. La figura 68-7 ilustra la generación de la translocación y su producto proteínico. La consecuencia de la expresión del producto del gen *BCR-ABL* es la activación de las vías de transducción de señales, que culmina en una proliferación celular que es independiente de las señales externas normales. Como dato interesante, se sintetizó un compuesto (imatinib) que bloquea específicamente la actividad de *BRC-ABL* y que muestra notable eficacia y escasos efectos tóxicos en pacientes con leucemia mieloide crónica. El conocimiento de las alteraciones génicas en el cáncer puede ser el punto de partida para el diseño y obtención (basada en sus mecanismos) de una nueva generación de fármacos antineoplásicos.

FIGURA 68-7.





Translocación específica observada en la leucemia mieloide crónica (LMC). El cromosoma Philadelphia (Ph) proviene de una translocación recíproca entre los cromosomas 9 y 22 y el punto de rotura está en la unión entre las secuencias del oncogén *ABL* y el gen *BCR*. La fusión de estas secuencias de DNA permite la generación de una proteína de fusión totalmente nueva, con función modificada. (Por cortesía de *ER Fearon and KR Cho.*)

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Inestabilidad cromosómica en los tumores sólidos

Los tumores de este tipo por lo común son altamente aneuploides y contienen un número anormal de cromosomas y estos últimos también muestran alteraciones estructurales como translocaciones, deleciones y amplificaciones. Una vez más, el cáncer de colon ha constituido un modelo particularmente útil para estudiar la inestabilidad cromosómica (*chromosomal instability*, CIN). Como hemos descrito, algunos casos familiares de la neoplasia se caracterizan por mostrar inestabilidad de microsatélites (MIN). Es de interés que MIN y CIN parecen ser mutuamente excluyentes en el cáncer de colon, lo cual sugiere que representan meca-nismos alternos para la generación de un fenotipo mutador en dicho cáncer (fig. 68-2). Otros tipos de neoplasias malignas rara vez muestran MIN, pero casi todos presentan CIN. Las células normales poseen algunos "puestos de control" del ciclo celular, definidos a menudo como elementos indispensables de control de calidad, que es necesario conservar para que sucedan los acontecimientos subsecuentes. Según algunas investigaciones, el puesto de control del huso, que asegura la adhesión adecuada del cromosoma al huso mitótico antes de permitir que se separen las cromátides hermanas, es deficiente en algunos tipos de cáncer. No se han identificado los genes que una vez mutados ocasionen CIN, pero se han descubierto algunos mutados que podrían influir, en el caso de unos cuantos tumores. Sin duda resultará una tarea formidable la identificación de la causa de CIN en los tumores, sobre todo si se considera la observación de que son cientos de genes los que controlan los puestos de control de la mitosis y de otros fenómenos celulares que determinan la segregación apropiada de los cromosomas. Sean cuales sean los mecanismos que explican la CIN, en la actualidad técnicas citogenéticas y moleculares permiten medir el número de alteraciones cromosómicas presentes en los tumores y algunos estudios revelan que tal información puede ser útil con fines pronósticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Virus en el cáncer humano

Algunos tipos de cáncer humano guardan relación con virus, como es el caso del linfoma de Burkitt (virus de Epstein-Barr), el carcinoma hepatocelular (virus de la hepatitis), el cáncer cervicouterino [virus del papiloma humano (*human papillomavirus*, HPV)] y la leucemia de células T (retrovirus). Los mecanismos de acción de los virus son heterogéneos, pero siempre incluyen la activación de vías promotoras de la proliferación o inhibición de productos oncosupresores en las células infectadas. Por ejemplo, las proteínas E6 y E7 del HPV se ligan e inactivan los oncosupresores celulares p53 y pRB, respectivamente. Los virus solos no son suficientes para la tumorigénesis, pero constituyen una alteración en el proceso escalonado de desarrollo del cáncer.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Regulación epigenética de la expresión génica en el cáncer

La *modificación epigenética* es un cambio en el genoma que se transmite por herencia a las células hijas y que no implica un cambio en la secuencia del DNA. La inactivación del segundo cromosoma X en células femeninas es un ejemplo de mecanismo epigenético que impide la expresión génica del cromosoma inactivado. En la fase embrionaria, quedan inactivas regiones de cromosomas de un progenitor y la expresión génica proviene del cromosoma del otro. En casi todos los genes, la expresión proviene de ambos alelos o, de manera aleatoria, de un alelo o del otro. Recibe el nombre de *impronta parental* la expresión preferente de un gen particular, exclusivamente del alelo con que contribuye uno de los progenitores, y que se cree regulada por modificaciones covalentes de la proteína cromatina y el DNA (en particular, por metilación) del alelo inactivado.

No se ha definido la participación de los mecanismos de control epigenéticos en la tumorigénesis humana. Sin embargo, se ha observado que una modificación frecuente en los cánceres es la disminución general del grado de metilación del DNA. Además, al parecer, se tornan hipermetilados e inactivos durante la cancerigénesis innumerables genes, incluyendo algunos oncosupresores. Ejemplos bien estudiados de genes oncosupresores que son inactivados por metilación en cánceres humanos son *VHL* y *p16INK4*. De forma global, es probable que los mecanismos epigenéticos expliquen la reprogramación de la expresión de un gran número de genes en el cáncer y que, junto con la mutación de genes específicos, asuman una importancia crucial en la génesis de los cánceres humanos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

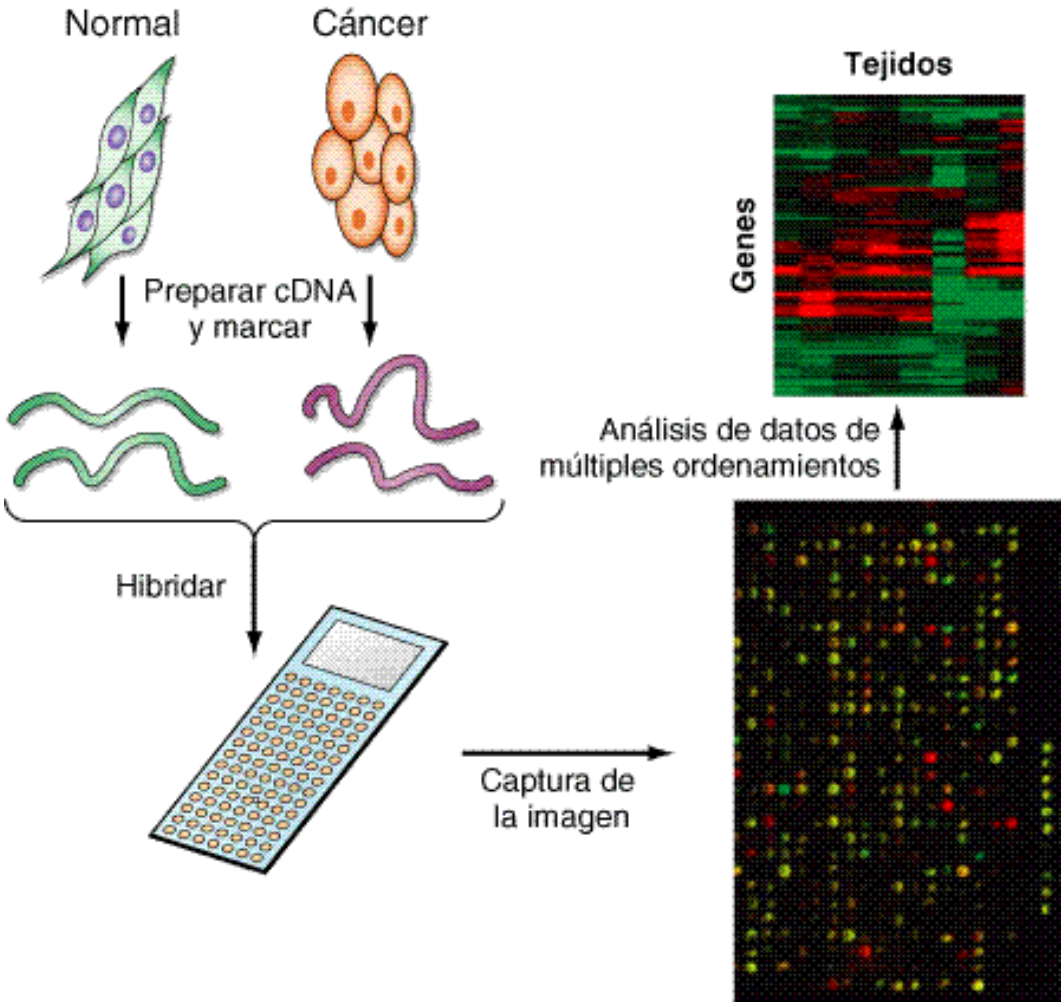
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Definición del perfil de la expresión génica en el cáncer

El fenómeno de la carcinogénesis, impulsado por alteraciones en los oncosupresores, los oncogenes y la regulación epigenética, va acompañado de cambios de la expresión génica. La existencia de técnicas nuevas y potentes, como las microconfiguraciones y el análisis seriado de la expresión génica (*serial analysis of gene expression*, SAGE), ha permitido estudiar la expresión de los genes en células neoplásicas en una escala nunca antes lograda. Por consiguiente, en la actualidad es posible identificar los niveles de expresión de miles de genes que se expresan en tejidos normales y cancerosos. La figura 68-8 incluye un experimento típico de configuración de cDNA que explora la expresión de genes en el cáncer. El conocimiento global de la expresión comentada permite la identificación de genes de expresión diferencial y, en principio, el conocimiento de los circuitos moleculares complejos que regulan los comportamientos normal y neoplásico. Los estudios en cuestión han permitido definir el perfil molecular de los tumores, lo cual ha sugerido la creación de métodos generales para diferenciar neoplasias con diversos comportamientos biológicos (clasificación molecular); dilucidar vías que son importantes en la génesis de tumores e identificar "blancos" moleculares para la detección y la terapia del cáncer. Las primeras aplicaciones prácticas en esta tecnología han indicado que la definición de perfiles de expresión de genes aporta información pronóstica que no se obtiene de otros estudios clínicos o de laboratorio. En Estados Unidos, The National Cancer Institute, junto con el National Center for Biotechnology Information se han ocupado del *Proyecto del Genoma Humano* (the Cancer Genome Anatomy Project, CGAP) *(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap/)*, para así obtener datos sobre la expresión de los genes en los tejidos normales y cancerosos y poder difundirlos por Internet.

FIGURA 68-8.





Experimento de ordenamiento de cDNA. Se prepara RNA obtenido de células, se transcribe en forma inversa con cDNA y se marca con colorantes fluorescentes (que de manera típica generan un color verde en las células normales y rojo en las cancerosas). Las sondas fluorescentes se mezclan e hibridan con el cDNA ordenado. Cada mancha del ordenamiento es un fragmento de cDNA que representa a un gen diferente. A continuación, se capta la imagen con una cámara de fluorescencia; los puntos rojos indican una mayor expresión en el tumor en comparación con el material de referencia (testigo), en tanto que los puntos grandes representan lo contrario. Las señales amarillas indican niveles de expresión iguales en las muestras normal y tumoral. Después del análisis de "agrupamiento" de múltiples ordenamientos, los resultados se presentan por lo general en una gráfica por medio del programa Treeview, que produce por cada muestra una representación con código colorimétrico de la expresión génica de todos los genes del ordenamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Futuro

En los últimos 20 años se ha producido una revolución en los conocimientos de genética del cáncer. La identificación de los genes de las neoplasias ha permitido ampliar los conocimientos sobre el fenómeno de carcinogénesis y ha tenido importantes repercusiones en todos los campos de la biología. Sin embargo, a pesar de estos progresos impresionantes, ha sido muy magra la mejoría global de las cifras de muerte por cáncer. Se espera que conforme se conozcan mejor los mecanismos moleculares de comienzo y desarrollo del cáncer, surjan nuevas terapias basadas en la fisiopatología y no en el empirismo. El tiempo dirá si tales estrategias dependerán de combinaciones nuevas o de protocolos posológicos de los fármacos habituales o se basarán en nuevos enfoques, como serían la geneterapia o la inmunoterapia. Además, la mejor comprensión de las vías moleculares y de las alteraciones genéticas que suceden en las células cancerosas permitirá crear procedimientos sensibles para la detección temprana del cáncer.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Emery J: Common hereditary cancers and implications for primary care. Lancet 358:56, 2001 [PMID: 11454400]

Fearon ER, Cho KR: The molecular biology of cancer, in *Principles and Practices of Medical Genetics*, AE Emery, DL Rimoin (eds). New York, Churchill Livingstone, 1996

Golub TR et al: Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science 286:531, 1999 [PMID: 10521349]

Hesketh R: *The Oncogene and Tumour Suppressor Gene Facts Book*, 2d ed. San Diego, Academic Press, 1997

Jallepalli PV, Lengauer C: Chromosome segregation and cancer: Cutting through the mystery. Nat Rev Cancer 1:109, 2001 [PMID: 11905802]

Loeb LA: Mutator phenotype may be required for multistage carcinogenesis. Cancer Res 51:3075, 1991 [PMID: 2039987]

Munger K: Disruption of oncogene/tumor suppressor networks during human carcinogenesis. Cancer Invest 20:71, 2002 [PMID: 11853005]

Strausberg RL et al: In silico analysis of cancer through the Cancer Genome Anatomy Project. Trends Cell Biol 11:S66, 2001

Vogelstein B, Kinzler KW: *The Genetic Basis of Human Cancer*, 2d ed. New York, McGraw-Hill, 2002

Vogelstein B, Kinzler KW: The multistep nature of cancer. Trends Genet 9:138, 1993 [PMID: 8516849]

Yan et al: Genetic testing—present and future. Science 289:1890, 2000 [PMID: 11012364]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Biología de la célula cancerosa y angiogénesis: introducción

Dos rasgos característicos definen el cáncer: el crecimiento celular no regulado y la invasión hística y las metástasis. El crecimiento celular no regulado sin invasión es una característica de las *neoplasias benignas.* El término cáncer es sinónimo de *neoplasia maligna.* A los cánceres de tejidos epiteliales se les denomina *carcinomas*; a los cánceres de tejidos no epiteliales (mesenquimatosos) se les denomina *sarcomas.*

El cáncer es una enfermedad genética. El fenotipo maligno a menudo requiere mutaciones en varios genes diferentes. Las células cancerosas por lo general retienen la capacidad de proliferar mediante la adquisición de mutaciones en los genes reguladores del ciclo celular (ante todo en los que regulan el punto de verificación G_1). A menudo, las mutaciones activan vías celulares, lo que origina la proliferación y el bloqueo de las vías de diferenciación. La célula normal cuenta con mecanismos protectores cuyo propósito es reparar el daño celular; estas vías de reparación suelen ser anormales en las células cancerosas. Cuando una célula normal ha sufrido tanto daño que no le es posible repararse, entonces activa una vía de suicidio para evitar dañar al órgano. Estas vías de muerte celular también suelen encontrarse alteradas en las células cancerosas, lo que lleva a la supervivencia de células dañadas que normalmente morirían.

La acumulación de lesiones genéticas puede transcurrir por un avance identificable de fenotipos alterados según se observa en el cáncer de colon: hiperplasia → adenoma → displasia → carcinoma *in situ* → carcinoma invasor. Sin embargo, en muchos tejidos no es fácil identificar los cambios premalignos. Los cambios genéticos pueden desencadenar tanto la pérdida como la adquisición de propiedades, como una pérdida de la función diferenciada de la célula pero la adquisición de características nuevas que faciliten las metástasis; por ejemplo, la capacidad para irrumpir a través de las membranas basales, de migrar a través de la matriz extracelular hacia el sistema vascular y de generar nuevos vasos sanguíneos que brinden soporte a la colonización en sitios a distancia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Biología de la célula cancerosa

El tratamiento de la mayor parte de los cánceres humanos con agentes citorreductores estándar no ha tenido éxito debido a la cinética de los tumores sólidos, que es semejante a la gompertziana, y a la inestabilidad genética que predispone al desarrollo de resistencias intrínsecas y adquiridas a los fármacos. Los agentes terapéuticos de diseño racional orientados a determinados blancos y dirigidos contra los trastornos moleculares específicos que distinguen a las células malignas de las no malignas, se han vuelto posibles gracias a los adelantos logrados en el conocimiento de los oncogenes y de las vías supresoras de tumores. Los nuevos agentes pueden clasificarse de acuerdo con sus dianas moleculares específicas, como, por ejemplo, los inhibidores de la tirosincinasa o los inhibidores de la farnesiltransferasa, o bien conforme a su mecanismo de acción general, como la inhibición del avance del ciclo celular o la angiogénesis. Entre las modalidades terapéuticas más novedosas figuran moléculas pequeñas, péptidos, oligonucléotidos y anticuerpos monoclonales. En el presente capítulo se describen los conocimientos científicos, farmacológicos y médicos convergentes que han llevado al tratamiento específico del cáncer.

Métodos para el control de las anomalías del ciclo celular en el cáncer

El mecanismo de la división celular es sustancialmente el mismo en todas las células en fase de división y se ha conservado durante toda la evolución. El proceso garantiza que las células dupliquen con precisión su contenido, ante todo sus cromosomas. El ciclo celular se divide en cuatro fases. Durante la fase M, los cromosomas replicados son separados y empacados en dos nuevos núcleos mediante la mitosis, en tanto que el citoplasma se divide entre las dos células hijas mediante citocinesis. Las otras tres fases del ciclo celular se denominan *interfases:* G_1 (brecha 1), durante la cual la célula determina su disponibilidad para afectarse a la síntesis de DNA; S (síntesis de DNA), durante la cual se replica el material genético y no se permite una nueva replicación, y G_2 (brecha 2), en la que se evalúa la fidelidad de la replicación del DNA y se corrigen los errores.

La disregulación de los mecanismos moleculares que controlan el avance del ciclo celular es un rasgo distintivo del cáncer. El avance de una fase del ciclo celular a la siguiente depende de la activación ordenada de las cinasas dependientes de ciclina (*cyclin dependent kinases*, CDK), que son reguladas por eventos señalizadores que acoplan la respuesta fisiológica de una célula a su medio extracelular. La transición de la fase G_1 a la fase S es un regulador decisivo de la proliferación

celular, y el estado de fosforilación de la proteína supresora de tumores del retinoblastoma (*retinoblastoma tumor-supressor protein*, pRB) en el punto de restricción determina si una célula entrará en la fase S (donde ocurre la síntesis de DNA). El complejo de CDK4 o CDK6 con ciclinas de tipo D constituye una cinasa específica de G_1 cuya actividad es regulada por factores de crecimiento, nutrientes e interacciones intercelulares y citomatriciales. La formación subsiguiente del complejo activo CDK2/ciclina E da por resultado la fosforilación completa de la pRB, aliviando sus efectos inhibitorios sobre el factor de transcripción E2F/DP1, regulador de la fase S, y permitiendo la activación de los genes necesarios para la fase S (como la reductasa de dihidrofolato, la timidincinasa y la polimerasa de DNA). La actividad de los complejos CDK-cinina puede bloquearse mediante inhibidores de la CDK, como $p21^{Cip1/Waf1}$, $p16^{Ink4a}$ y $p27^{Kip1}$, que bloquean el avance de la fase S evitando la fosforilación de la proteína supresora de tumores del retinoblastoma.

Se considera que en casi todos los cánceres humanos se encuentran lesiones genéticas que destruyen la funcionalidad de la vía del retinoblastoma. El resultado de estas lesiones es la pérdida de la función de la pRB como guardián del punto de restricción de G_1, posibilitando la entrada de las células cancerosas en un ciclo mitótico sin la afluencia normal de señales externas. Los esfuerzos terapéuticos actuales para revertir los trastornos de la vía del retinoblastoma han adoptado dos criterios principales. Todas las cinasas requieren la fijación de trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate,* ATP) (y sustrato) al sitio activo de la enzima, y después la transferencia de fosfato gamma a los residuos de serina, treonina o tirosina del sustrato. Uno de los primeros inhibidores de la cinasa que llegaron a la fase de estudio clínico fue el UCN-01, un análogo de la estaurosporina, que despliega una amplia actividad contra muchas cinasas de serina y treonina y, por tanto, carece de especificidad. El flavopiridol fue el primer inhibidor de la CDK relativamente selectivo que se identificó, y la Ki o IC_{50}s es del orden de 40 a 400 n*M*. Aunque en principio se pensó que el flavopiridol inhibía la proliferación de la célula tumoral por inhibición de las CDK del ciclo celular, está claro ahora que las funciones no relacionadas con el ciclo celular de los complejos CDK7/ciclina H y CDK9/ciclina T1 son decisivas para la actividad antitumoral del flavopiridol, debido a la inhibición de la transcripción del RNA mensajero celular. Están realizándose ensayos clínicos en fase II con el flavopiridol. Los esfuerzos de los laboratorios están enfocados al desarrollo de nuevas clases de inhibidores de la CDK con capacidad de acción específica sobre los complejos CDK/ciclina individuales. Esto puede resultar difícil dada la gran similitud estructural de los sitios activos de estas cinasas. Un segundo esfuerzo terapéutico para recuperar el control de la función de la pRB implica la reversión del silenciamiento epigenético del gen $p16^{Ink4a}$, una modalidad que se describe más adelante en el presente capítulo.

La proteína p53, el "guardián del genoma", es un factor de transcripción de secuencia específica cuya actividad está regulada a través de un control estricto de los niveles de proteína p53. En condiciones normales, los niveles de p53 se mantienen bajos por su vinculación al producto oncogénico mdm2, que fija la p53 y la transporta fuera del núcleo, donde se degrada proteolíticamente. En respuesta a estímulos nocivos que inducen daño en el DNA, como la radiación

gamma o la quimioterapia, la p53 es fosforilada por varias cinasas que regulan el punto de verificación del daño del DNA. Esto hace que la p53 se disocie de mdm2, lo que lleva a aumentar los niveles de proteína p53 y activa la transcripción de los genes que originan detención del ciclo celular ($p21^{Cip1/Waf1}$) o a la apoptosis (miembros de la familia proapoptótica Bcl-2, genes que regulan el metabolismo de las especies de oxígeno reactivas, y receptores de muerte, como el DR5). Los factores que inducen la síntesis de p53 son la hipoxia, el daño del DNA (causado por radiación ultravioleta, radiación gamma o quimioterapia), la depleción de ribonucleótidos y el acortamiento del telómero. Además, la actividad disregulada de oncogenes como el *Myc*, que favorece la transición aberrante de G_1/S, trae consigo una apoptosis inducida por la proteína p53. Este fenómeno es mediado por un segundo producto del locus Ink4a, el $p14^{ARF}$, que está codificado por un marco de lectura alternativo (a*lternative* r*eading* f*rame*) del $p16^{Ink4a}$. Los niveles de ARF son regulados al alza por *Myc* y E2F, y el ARF se une a mdm2 y rescata la p53 de su efecto inhibitorio. Este punto de verificación del oncogén lleva a la muerte de las células renegadas que tratan de atravesar el punto de restricción sin las señales fisiológicas apropiadas.

La mutación adquirida de p53 es la alteración genética más común que se encuentra en el cáncer humano (>50%); la mutación de la línea germinal de p53 es la lesión genética causal del síndrome canceroso familiar de Li-Fraumeni. En muchos tumores, un alelo de p53 en el cromosoma 17p sufre deleción y el otro experimenta mutación. Las mutaciones a menudo anulan la función de fijación del DNA que desempeña p53 y que es necesaria para su actividad de factor de transcripción y sus funciones supresoras tumorales. La inactivación de la vía de la p53 entorpece la detención del ciclo celular, atenúa la apoptosis inducida por el daño del DNA y otros estímulos, y predispone a las células a la inestabilidad cromosómica. Esta inestabilidad genómica aumenta considerablemente la probabilidad de que las células nulas respecto a p53 adquieran mutaciones adicionales y se vuelvan malignas. Casi todos los cánceres humanos tienen alteraciones genéticas que puentean las vías supresoras tumorales del Rb y la p53.

Los tratamientos dirigidos a la p53 se basan en la observación de que los tumores que expresan p53 mutante suelen ser más resistentes a la quimioterapia que los tumores con p53 de tipo silvestre, y que las proteínas p53 mutantes se acumulan en grandes cantidades en las células tumorales. Si se pudieran restablecer las funciones transcripcionales de la p53 mutante en las células tumorales, podría sobrevenir una apoptosis masiva, en tanto que las células normales se protegerían debido a que expresan niveles muy bajos de p53 de tipo silvestre. Los investigadores han analizado las bibliotecas químicas en busca de compuestos que inhiban el crecimiento de la célula tumoral de una manera dependiente de la p53 mutante. Un compuesto entró en las células e indujo a la p53 mutante a que adoptara una configuración activa, de manera tal que se restableció la activación transcripcional dependiente de p53 y se indujo de manera selectiva la apoptosis. Este compuesto también ejerció actividad antitumoral en modelos de xenoinjerto murinos. Estos experimentos constituyen una prueba del principio en que se basan las medidas dirigidas específicamente a la p53 mutante en el cáncer humano, a través del mecanismo novedoso de restaurar la configuración activa de una proteína supresora tumoral mutante. Se está planificando el desarrollo clínico de estas

modalidades.

Se han identificado compuestos que actúan a través de un mecanismo dependiente de la p53 para proteger las células normales del daño genotóxico. Se ha sabido durante muchos años que el selenio previene el cáncer, pero se desconoce su mecanismo de acción. La selenometionina, principal forma del selenio de la dieta, participa en una reacción redox que da por resultado la reducción de dos residuos de cisteína en la proteína p53, lo que lleva a una inducción de la actividad fijadora de DNA desplegada por esta proteína. Sin embargo, esta forma de p53 activa las vías de reparación del DNA sin afectar el crecimiento celular; la reparación de las lesiones genéticas explica la actividad preventiva del cáncer que tiene el complejo selenometionina. Otros investigadores han identificado un compuesto de bajo peso molecular, permeable para la célula, que inhibe las funciones apoptóticas de la p53 tipo silvestre. Este compuesto protegió a ratones de los efectos tóxicos de la radioterapia y de la quimioterapia, incluidas la supresión de la médula ósea, la disfunción gastrointestinal y la pérdida de pelo.

El conocimiento de los eventos moleculares que rigen la regulación del ciclo celular ha llevado al desarrollo de virus que se replican en forma selectiva en las células tumorales con lesiones genéticas definidas. Estos virus "oncolíticos" son adenovirus ideados para replicarse en las células tumorales que carecen de p53 funcional o que tienen defectos en la vía del pRB, en las que la replicación del virus mutante es dependiente de la actividad del factor de transcripción de E2F disregulado. El primer grupo incluye un adenovirus mutante que carece de la proteína viral p55 (que fija e inhibe a la p53 en las células normales). En estudios clínicos en fase II, este virus ha demostrado su eficacia sobre los tumores de cabeza y cuello, ante todo cuando se combina con 5-fluorouracilo y cisplatino (respuesta parcial o completa de 50%). Las complejidades de las interacciones virus-hospedador (es decir, la respuesta inmunitaria contra el virus en fase de replicación) requerirán refinamientos adicionales de esta novedosa tecnología antes de que pueda consumarse la utilidad clínica de este método.

Telomerasa

La polimerasa del DNA no puede replicar el extremo de los cromosomas, lo que da por resultado la pérdida de DNA en los extremos especializados de los cromosomas (los denominados *telómeros*) con cada ciclo de replicación. Al nacer, los telómeros humanos son pares de 15 a 20 kilobases de longitud y constan de repeticiones en tándem de una secuencia de seis nucleótidos (TTAGGG), que se asocian a proteínas especializadas de fijación del telómero que forman una estructura en T en forma de asa que protege los extremos de los cromosomas para que no sean reconocidos como DNA roto o dañado. La pérdida de las repeticiones teloméricas que ocurre con cada ciclo de división celular produce un acortamiento gradual del telómero, lo que origina detención del crecimiento (la llamada *senectud replicativa*) cuando uno o más telómeros críticamente cortos disparan una respuesta del punto de verificación de daños del DNA, que es regulada por la p53. Las células pueden puentear esta detención del crecimiento si el pRB y la p53 no son funcionales, pero sobreviene la muerte celular cuando los extremos desprotegidos de los cromosomas desencadenan

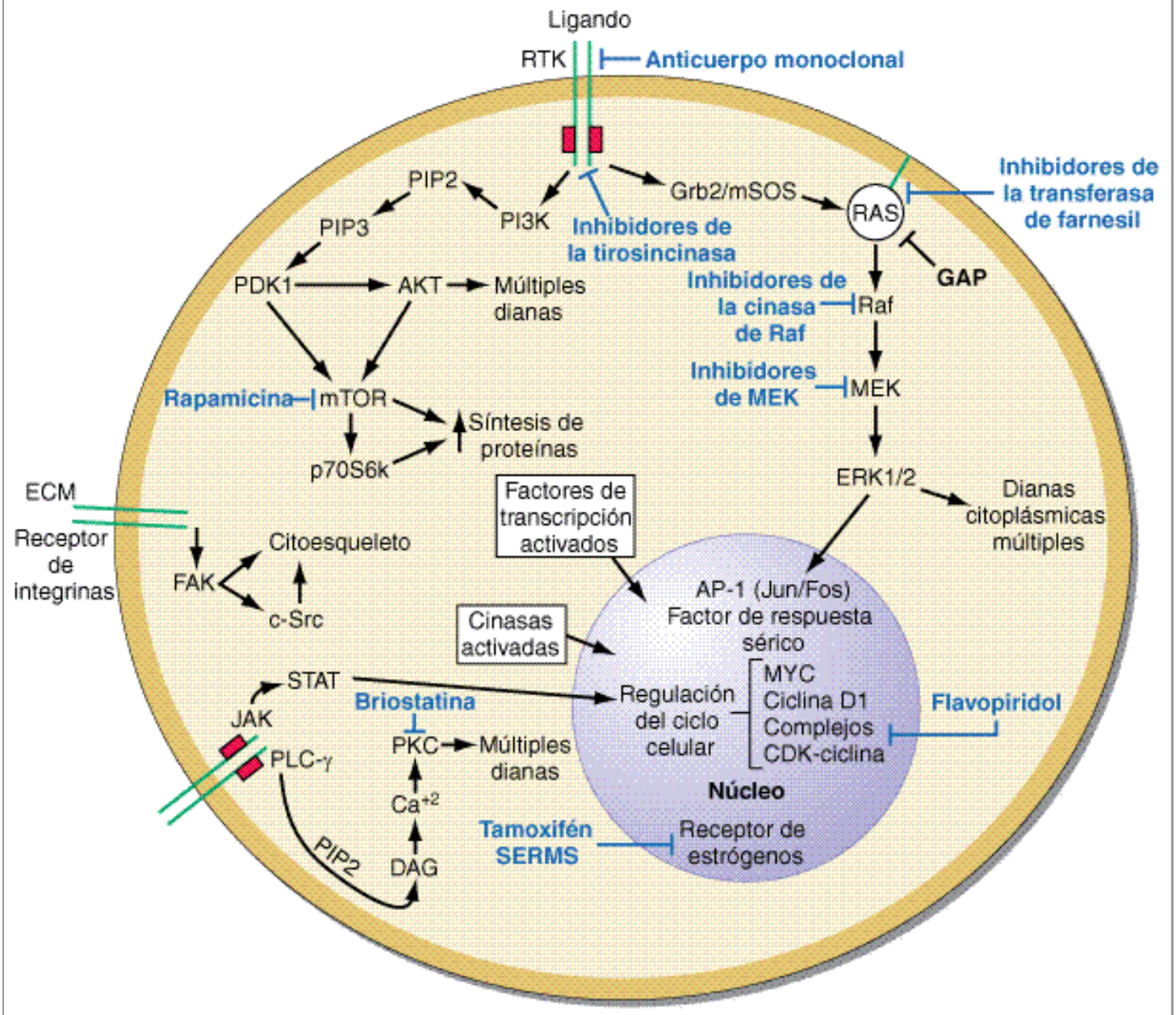
fusiones cromosómicas u otras redisposiciones de DNA catastróficas (denominadas *crisis*). Se considera que la capacidad de evadir las limitaciones del crecimiento basadas en los telómeros es un paso decisivo en la evolución de casi todos los tipos de cáncer. Esto ocurre por la reactivación de la expresión de la telomerasa en las células cancerosas. Se trata de una enzima que añade repeticiones TTAGGG en los extremos 3' de los cromosomas. Contiene una subunidad catalítica con actividad de transcriptasa inversa (hTERT) y un componente de RNA que proporciona la plantilla para la extensión de los telómeros. La mayor parte de las células somáticas normales no expresan suficiente telomerasa como para prevenir el desgaste telomérico que ocurre con cada división celular. La excepción son las células madre (incluidas las que se encuentran en los tejidos hematopoyéticos y en el epitelio intestinal y cutáneo, y las células germinales), que requieren una considerable división celular para mantener la homeostasia del tejido. Más de 90% de los cánceres humanos expresan altos niveles de telomerasa que evitan el agotamiento de los telómeros y permiten la proliferación celular indefinida. Los experimentos *in vitro* indican que la inhibición de la actividad enzimática de la telomerasa origina la apoptosis de la célula tumoral. Se están realizando esfuerzos importantes para desarrollar métodos que inhiban la actividad de la telomerasa en las células cancerosas. La actividad de la transcriptasa inversa de la telomerasa es una diana primordial de los fármacos de molécula pequeña que entrarán en los estudios de fase clínica. El componente proteínico de la telomerasa (hTERT) vuelve a actuar como un antígeno relacionado con los tumores que podría ser reconocido por los linfocitos T citotóxicos (*cytotoxic T lymphocytes*, CTL) específicos contra el antígeno, que producen la lisis *in vitro* de las células del cáncer prostático, pulmonar, mamario y colónico, y del melanoma humano. Se están efectuando estudios clínicos de fase I con las vacunas a base de telomerasa.

Vías de transducción de señales como blancos terapéuticos en las células cancerosas

Desde que se descubrió que el oncogén v-*src* tiene actividad de tirosincinasa, ha resultado evidente la participación fun-damental de la fosforilación de la tirosina en la regulación de la proliferación celular por reacción a factores de crecimiento. Muchas cinasas de tirosina actúan en el vértice de las vías de señalización y son proteínas transmembranosas (tirosincinasas de receptor [*receptor tyrosine kinases*, RTK]) o están asociadas a estructuras de la membrana plasmática (cinasas de la familia *Src,* Janus y *Fak*). Las tirosincinasas normalmente son activadas por ligandos específicos, su actividad es breve y su acción es revertida por las fosfatasas de tirosina proteínicas (*protein tyrosine phos-phatases*, PTP). La fosfotirosina y los residuos de aminoácidos adyacentes sirven de sitios de acoplamiento para las proteínas de transducción de señales, incluidas las que tienen actividades de proteína-cinasa, lípido-cinasa, intercambio de nucleótido, lipasa y otras actividades enzimáticas (fig. 69-1). La actividad no regulada de las cinasas de tirosina específicas caracteriza a varios cánceres humanos, y su importante participación en la proliferación de la célula cancerosa y su supervivencia han confirmado a estas enzimas como diana (blanco) hacia el desarrollo de fármacos. Las tirosincinasas se activan constitutivamente y llevan al desarrollo de enfermedades neoplásicas por

tres mecanismos: translocación cromosómica, sobreexpresión y mutación puntual (cuadro 69-1). En el cáncer humano se han implicado más de 30 cinasas de tirosina diferentes.

FIGURA 69-1.



Dianas (blancos) terapéuticas de las vías de transducción de señales en las células cancerosas. Tres principales vías de transducción de señales son activadas por las tirosincinasas receptoras (*receptor tyrosine kinase,* RTK). *1*. El protooncogén Ras es activado por el factor de intercambio del nucleótido guanina Grb2/mSOS, que induce la vinculación con Raf y a la activación de las cinasas corriente abajo (MEK y ERK1/2). *2*. La PI3K activada fosforila el lípido de membrana PIP2 para generar PIP3, que actúa como sitio de acoplamiento a la membrana de diversas proteínas celulares, incluidas las cinasas de serina y treonina PDK1 y Akt. La PDK1 tiene múltiples dianas celulares, incluidos Akt y mTOR. La Akt fosforila las proteínas dianas que favorecen la resistencia a la apoptosis y el avance del ciclo celular, en tanto que el mTOR y su diana, la p7056K, regulan al alza la síntesis de proteínas para potenciar el crecimiento celular. *3*. La activación de PLC-ϒ lleva a la formación de diacilglicerol (DAG) y a un aumento del calcio intracelular, con activación de múltiples isoformas de PKC y otras enzimas reguladas por el sistema de calcio y calmodulina. Otras vías de señalización importantes no integradas por RTK son las activadas por los receptores de citocinas o integrinas. Las cinasas de Janus (*Janus kinases*, JAK) fosforilan los factores de transcripción STAT (transductor de señales y activador de transcripción), que experimentan translocación

en el núcleo y activan los genes diana o blanco. Los receptores de integrinas median en las interacciones celulares con la matriz extracelular (ECM), induciendo la activación de la FAK (cinasa de adhesión focal) y el c-Src, que activan múltiples vías corriente abajo, incluida la modulación del citoesqueleto celular. Muchas cinasas y factores de transcripción activados migran hacia el núcleo, donde regulan la transcripción génica, completando así la vía procedente de señales extracelulares, como los factores de crecimiento, hacia un cambio de fenotipo celular, como la inducción de la diferenciación o la proliferación celular. Las dianas o blancos nucleares de estos procesos incluyen factores de transcripción (p. ej., Myc, AP-1 y factor de respuesta sérico), así como la maquinaria del ciclo celular (CDK y ciclinas). Se han desarrollado inhibidores de muchas de estas vías para el tratamiento de los cánceres humanos. Se muestran en azul los ejemplos de inhibidores que en la actualidad se están evaluando en estudios clínicos.

Cuadro 69-1. Las tirosincinasas son activadas por múltiples eventos genéticos en los cánceres humanos[a]

Mecanismos	Tirosincinasas	Tipos de cáncer
1. Las translocaciones generan proteínas de fusión con BCR, TEL o NPM. La oligomerización origina la activación de la cinasa mediante fosforilación cruzada.	ABL, ALK, FGFR, JAK2, PDGFR, TRKC	Leucemias agudas y crónicas, fibrosarcoma
2. La sobreexpresión que produce la dimerización del receptor en ausencia de ligando.	Familia de EGFR, IGFR	Mama, ovario, pulmón, estómago, próstata, glioblastoma, otros
	Familia PDGFR, FGFR, c-MET	
3. Mutación puntual con ganancia de función que origina dimerización del receptor y activador de cinasas.	c-KIT	Tumores del estroma gastrointestinal
	c-RET	Carcinoma medular del tiroides
4. Vía de crecimiento autocrino.	MET/HGF	Rabdomiosarcomas
	PDGF/PDGFR	Glioblastoma
5. Sobreexpresión de ligandos, como el VEGF o las angiopoyetinas, por células del estroma o tumorales.	VEGFR	Muchos tumores
	TIE2	

[a] La disregulación de las tirosincinasas de proteínas es un suceso genético común que lleva al desarrollo de neoplasias humanas. Las células tumorales son muy mutágenas y tienen defectos en los puntos de verificación de daños del DNA. Esto permite el crecimiento externo de clones tumorales con múltiples anomalías genéticas, algunas de las cuales favorecen el avance tumoral mediante una mayor proliferación, favoreciendo la resistencia a la apoptosis y promoviendo la angiogénesis.

Abreviaturas: BCR, región del grupo de puntos de ruptura (*breakpoint cluster region*); TEL, factor de transcripción de la familia Ets; NPM, nucleofosmida (*nucleophosmin*); ABL, tirosina-cinasa de Abelson (*Abelson tyrosine kinase*); ALK, cinasa de linfoma anaplástico (*anaplastic lymphoma kinase* C); FGFR, receptor del factor de crecimiento fibroblástico; JAK2, cinasa de Janus 2 (*Janus kinaseC 2*); PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de plaqueta; TRKC, cinasa del receptor de tirosina de neurotrópico C (*neurotropin tyrosine receptor kinase* C); EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; IGFR, receptor del factor de crecimiento semejante a la insulina (*insulin-like growth factor receptor*); c-MET, receptor del

factor de crecimiento hepatocitario (*hepatocyte growth factor*, HGF); c-KIT, receptor del factor de células madre; c-RET, receptor de los factores neurotróficos derivados de la glia; VEGFR, receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular; TIE2, receptor de angiopoyetina.

Actividad específica del imatinib sobre Bcr-Abl: demostración del principio

El producto proteínico del cromosoma Filadelfia se halla en todos los pacientes con leucemia mieloide crónica (*chronic myeloid leukemia*, CML) y en casi 30% de los que padecen leucemia linfoide aguda (*acute lymphoid leukemia*, ALL) del adulto, y codifica la proteína de fusión Bcr-Abl. Aunque el protooncogén c-*Abl* es una proteína nuclear cuya actividad de cinasa es regulada estrictamente como parte de la vía de respuesta al daño del DNA (y, de hecho, induce a la detención del crecimiento), la proteína de fusión Bcr-Abl en gran parte es citoplásmica y tiene un dominio de tirosincinasa constitutivamente activado. Para esta actividad transformadora se requiere la actividad disregulada de tirosincinasa de la Bcr-Abl. Un inhibidor de la tirosincinasa Abl, el mesilato de imatinib (Gleevec), ha validado el concepto de la acción dirigida a moléculas específicas en el tratamiento del cáncer.

El imatinib es una sustancia de bajo peso molecular que inhibe de manera competitiva el sitio de fijación del ATP en la Bcr-Abl, la c-Abl, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) y el c-Kit; de ahí que no sea absolutamente específico del producto oncogénico *Bcr-Abl.* Estudios clínicos han demostrado actividad notable de este agente en la leucemia mieloide crónica. En estudios en fase II realizados con 532 pacientes con leucemia mieloide crónica en fase crónica en quienes había fracasado el tratamiento con interferón, 95% obtuvieron una respuesta hematológica completa y sólo una recidiva de 9% después de un seguimiento mediano de 18 meses. El imatinib también tuvo actividad frente a las crisis blásticas de la leucemia mieloide crónica, observándose una tasa de respuestas de 52%, si bien las respuestas fueron breves (recidivas en 78% a un año). La recidiva durante el tratamiento con imatinib se relacionó con la reactivación de la tirosincinasa por la amplificación del locus *Bcr-Abl*, lo que condujo a mayores niveles de proteína Bcr-Abl, o, lo que es más común, por mutaciones puntuales dentro del dominio cinasa de la Bcr-Abl, que disminuyó la fijación de imatinib sin pérdida de la actividad cinasa de la Bcr-Abl. Estos datos constituyen la prueba genética de que el blanco del imatinib es la tirosincinasa de Bcr-Abl, y que todavía requieren esta última las células resistentes a imatinib. Se está utilizando el modelado por computadora (ordenador) de la estructura cristalina de la Bcr-Abl y sus formas mutantes según los rayos X como guía para la síntesis de la siguiente generación de inhibidores de la cinasa, que tendrán capacidad para soslayar esta resistencia adquirida al medicamento.

El imatinib también ha demostrado actividad específica contra los tumores del estroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal tumors*, GIST), tumores mesenquimatosos raros del tubo digestivo (estómago e intestino delgado). El evento molecular patogénico es la mutación del protooncogén c-*Kit*, lo que lleva a la activación constitutiva de esta tirosincinasa de receptor. Esto

previene la diferenciación normal de las células madre intestinales en células intersticiales de Cajal e induce la proliferación y la supervivencia de las células tumorales. El imatinib, que inhibe el dominio cinasa de c-Kit, ha demostrado una actividad importante (respuestas parciales en >50%, muchas de larga duración) en este tumor resistente a la quimioterapia. Los pacientes con leucemia mielomonocítica crónica ([*chronic myelomonocytic leukemia*, CMML], un trastorno mieloproliferativo) suelen albergar una translocación de Tel-PDGFR que da por resultado la activación constitutiva del dominio cinasa del PDGFR exclusivamente en las células leucémicas. El imatinib inhibe esta cinasa y ha demostrado una actividad importante en esta enfermedad. Es posible que tenga actividad en los glioblastomas, que a menudo expresan un bucle de crecimiento autocrino PDGFR/factor de crecimiento derivado de plaquetas.

Estos ejemplos constatan la demostración del principio según el cual la acción selectiva específica sobre las vías de señalización de las células del cáncer puede ser muy eficaz y tener una toxicidad mínima. El imatinib se ha convertido en el paradigma del desarrollo de fármacos con acción muy específica en otras enfermedades. Por ejemplo, 30% de las leucemias mieloides agudas (*acute myeloid leukemias*, AML) codifican mutaciones en la tirosincinasa FLT-3 similar al Fms. Las duplicaciones en tándem internas del dominio yuxtamembranoso de esta RTK, o las mutaciones puntuales de este bucle de activación del dominio cinasa, originan la activación constitutiva de la cinasa y confieren un pronóstico desfavorable. En la actualidad se encuentran en ensayos clínicos cuatro inhibidores químicamente distintivos del FLT-3. Difieren en cuanto a potencia inhibidora de la cinasa FLT-3 y en cuanto a espectro de reactividad cruzada contra otras tirosincinasas. Cabe esperar diferencias en cuanto a toxicidad, así como el desarrollo de resistencias farmacológicas. Sin embargo, si se pueden desarrollar múltiples inhibidores químicamente activos, se evitará la resistencia farmacológica mediante tratamientos combinados.

Tirosincinasas receptoras

Las RTK son glucoproteínas transmembranosas que experimentan dimerización al fijar su ligando, con activación de los dominios de tirosincinasa citoplásmicos por la transfosforilación del bucle de activación inducida por proximidad. Los residuos de tirosina de las proteínas receptoras o adaptadoras (como la IRS-1 o la Shc) son fosforilados y actúan como sitios de acoplamiento para las proteínas que contienen SH2 (homología Src-2) o dominios de PTB (fijación de fosfotirosina [*phosphotyrosine binding*]), iniciando de esta manera múltiples vías de transducción de señales (fig. 69-1). Estas vías regulan la proliferación, la supervivencia, la migración y la angio-génesis de muchos tumores sólidos y, por tanto, se consideran como interesantes objetivos potenciales en el tratamiento del cáncer. El HER2/*neu* es un blanco en el cáncer de mama humano.

El gen que codifica la síntesis de HER2/*neu*, un miembro de la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR), está amplificado en cerca de 30% de los cánceres de mama. Los tumores con sobreexpresión de HER2/*neu* responden menos a la quimioterapia, y los pacientes con estos tumores sobreviven menos que los que tienen niveles normales de HER2/*neu.* El trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo monoclonal humanizado que

fija el HER2/*neu* en la superficie de las células tumorales e induce la internalización del receptor, reduciendo de esta manera su nivel de expresión en la superficie. Esto origina la inhibición del avance del ciclo celular y vuelve a las células cancerosas más susceptibles a la inducción de la apoptosis. En los estudios clínicos, el trastuzumab, como agente individual, indujo respuestas en 15% de los pacientes con cáncer mamario metastásico previamente tratados. En los estudios en fase III hubo un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia cuando se combinó el trastuzumab con quimioterapia en los cánceres de mama en que hubo sobreexpresión de HER-2/*neu*.

El EGFR (ERBB1) es otro miembro de la familia de las RTK que incluye ERBB2 (HER2/*neu*), ERBB3 y ERB4. El EGFR se expresa ampliamente en las células normales y hay una sobreexpresión del mismo en muchos cánceres humanos, entre los que se encuentran los de cabeza y cuello, pulmón, esófago, estómago, páncreas, colon, células renales, mama, ovario, cuello uterino y próstata, así como en los gliomas. La sobreexpresión conlleva un pronóstico clínico desfavorable. Los métodos de objetivo específico consisten en el uso de anticuerpos contra el dominio extracelular del EGFR y los inhibidores de molécula pequeña del dominio cinasa. Los estudios clínicos de anticuerpos monoclonales anti-EGFR e inhibidores de la tirosincinasa en monoterapia en pacientes con cáncer pulmonar o colónico previamente tratado demostraron cierta actividad antitumoral, y se están realizando en la actualidad estudios en los que se combinan estos agentes con quimioterapia. Sin embargo, en general, ha sido desalentadora la eficacia terapéutica de los agentes con acción específica sobre el EGFR. Resulta de interés que algunos cánceres de mama sobreexpresan tanto EGFR como HER2/*neu*, y se están considerando estudios clínicos para actuar específica y simultáneamente sobre ambas tirosincinasas de receptor (RTK).

El PDGFR y su ligando, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*, PDGF), se sobreexpresan en muchos glioblastomas y en algunos subgrupos de melanomas y cánceres ováricos, pancreáticos, gástricos, pulmonares y prostáticos. La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento hepatocítico MET se ha observado en muchos cánceres humanos y se correlaciona con un pronóstico desfavorable, tal vez a consecuencia de su participación en la invasión y las metástasis. Se están desarrollando para uso clínico inhibidores de molécula pequeña de estas RTK. Según se describe más adelante, se han identificado las familias de RTK del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR), TIE y EPH como blancos terapéuticos importantes para inhibir la angiogénesis.

Vías de señalización corriente abajo de las RTK: Ras y PI3K

Varios productos de los oncogenes y de los genes supresores tumorales forman parte de las vías de transducción de señales que emanan de la activación de la RTK (fig. 69-1). Las más ampliamente estudiadas son la vía de la Ras/cinasa de la proteína activada por mitógenos (*mitogen-activated protein*, MAP) y la vía de la fosfatidil-inositol-3-cinasa (*phosphatidylinositol-3-kinase*, PI3K), que regulan múltiples procesos en las células cancerosas, entre ellos el avance del ciclo celular, la resistencia a las señales apoptóticas y la motilidad celular. El desarrollo de inhibidores de estas vías constituye una importante línea de desarrollo de fármacos antineoplásicos.

Las mutaciones del protooncogén *Ras* ocurren en 20% de los cánceres en seres humanos y dan por resultado la pérdida de la respuesta del Ras oncogénico a las proteínas activadoras de trifosfatasa de guanosina (GTPasa) (*GTPasa activating proteins*, GAP). El Ras unido a GTP, constitutivamente activado, activa un grupo de efectores corriente abajo, entre los que se incluyen las vías de Ras/MAP-cinasa y de PI3K/Akt. Los cánceres de páncreas, colon y pulmón, y las leucemias mielocíticas agudas albergan frecuentes mutaciones del *Ras*, en las que el alelo K-*Ras* es afectado con mayor frecuencia (85%) que el N-*Ras* (15%); las mutaciones de H-*Ras* son raras en los cánceres humanos. Además, la actividad del *Ras* en las células tumorales puede aumentar de manera aberrante por otros mecanismos, como la regulación al alza de la actividad RTK y la mutación de proteínas de GAP (p. ej., mutaciones de *NF1* en la neurofibromatosis tipo I). Las proteínas *Ras* se localizan en la membrana plasmática interna y requieren modificaciones postraductivas, entre las que se incluyen la adición de una fracción lipídica de farnesil al residuo de cisteína del grupo CAAX carboxiterminal. La inhibición de la farnesilación de *Ras* con inhibidores de la farnesiltransferasa (*farnesyltransferase inhibitors*, FTI) ideados racionalmente demostraron una alentadora eficacia en los modelos preclínicos, que en su mayor parte utilizaron formas oncogénicas de H-Ras. Pese a esto, han sido desalentadores los estudios clínicos con FTI en los pacientes con tumores que albergan mutaciones del *Ras*. La falta de eficacia se ha demostrado en carcinomas pancreáticos, colónicos y vesicales, en tanto que se ha visto cierta actividad en la leucemia mieloide aguda y en la leucemia mieloide crónica. Tras un estudio más meticuloso, parece que, en presencia de FTI, la modificación lipídica de las proteínas K-Ras y N-Ras tiene lugar por la adición de un lípido distintivo (geranilgeranil) bajo la acción de la geranilgeranil-transferasa (GGT), lo que da por resultado el restablecimiento de la función del Ras. En consecuencia, si bien es posible que los FTI tengan actividad antitumoral en algunos cánceres humanos, su mecanismo de acción parece ejercerse a través de la inhibición de la farnesilación de proteínas distintas de la Ras, tal vez la RhoB.

Las vías efectoras situadas corriente abajo respecto de Ras también son diana (blanco) de los esfuerzos para lograr fármacos antineoplásicos. La activación de la cinasa de serina y treonina de Raf es inducida por la fijación a Ras y lleva a la activación de la vía de la cinasa de MAP (fig. 69-1). Dos tercios de los melanomas y 10% de los cánceres colónicos albergan mutaciones activadoras en el gen *BRAF*, lo que lleva a la activación constitutiva de la cinasa de MAP/ERK (*MAP/ERK kinase*, MEK) corriente abajo y de las cinasas reguladas por señales extracelulares (ERK1/2). Esto produce la fosforilación de las dianas citoplásmicas y nucleares de ERK y altera el patrón de expresión normal del gen celular. Los inhibidores de las cinasas de Raf han entrado en ensayos clínicos en fase I; será de especial interés su actividad contra los tumores que expresan *BRAF* mutante. Los inhibidores de la MEK también están demostrando actividad en estudios clínicos en fase I.

La PI3K es una lipidocinasa heterodimérica que cataliza la conversión del fosfatidilinositol bisfosfato (*phosphatidylinositol bisphosphate*, PIP_2) en fosfatidilinositol trifosfato (*phosphatidylinositol triphosphate*, PIP_3), que actúa como lugar de acoplamiento en la membrana plasmática para las proteínas que contienen un dominio de homología de pleckstrina (*pleckstrin homology*, PH). Entre

éstas están las cinasas de serina y treonina Akt y PDK1, que son efectores decisivos corriente abajo de la acción de PI3K (fig. 69-1). La vía de la PI3K se activa en 30 a 40% de los cánceres humanos y se considera que desempeña un papel decisivo para la supervivencia de la célula tumoral, así como en la promoción de su proliferación y migración. La amplificación del gen que codifica la subunidad catalítica de PI3K (p110) se observa en el cáncer ovárico, y la amplificación del gen *Akt2* ocurre en los cánceres de mama, ovario y páncreas. La PTEN supresora tumoral (fosfatasa con homología de tensina [*phosphatase with tensin homology*]), una lipidofosfatasa que actúa como señal de inactivación de la PI3K al desfosforilar a la PIP_3, sufre mutación en muchos cánceres humanos, lo que origina una actividad sin restricciones de la vía de la PI3K. La Akt favorece la supervivencia celular al inhibir las proteínas promotoras de la apoptosis y al activar el factor nuclear de κB (*nuclear factor of κB*, NFκB), un factor de transcripción; también favorece el avance del ciclo celular por la inhibición de la cinasa 3 de glucogenosintasa (*glycogen synthetase kinase 3*, GSK3), que previene la degradación de la ciclina D1. Por otra parte, el crecimiento de la célula cancerosa requiere la activación de dos cinasas corriente abajo, diana en los mamíferos de la rapamicina (*mammalian target of rapamycin*, mTOR) y la p70S6K, cuyas actividades promueven la traducción de los mRNA celulares. Se está intentando en múltiples niveles la interrupción de la vía de la PI3K mediante agentes de acción específica. Los inhibidores de mTOR, que incluyen rapamicina y su derivado estérico más soluble CCI-779, destruye selectivamente las líneas de células tumorales humanas con mutaciones de PTEN y actividad de la vía de la PI3K regulada al alza. Se están realizando estudios clínicos con CCI-779. En vista de la gran homología entre las secuencias de los dominios de las cinasas, no se ha esclarecido si se podrán desarrollar fármacos de isoformas específicas y si éstos permitirán atacar de manera específica el tumor sin asociarse a una toxicidad excesiva.

Las RTK activan otras vías de señalización. La activación de la fosfolipasa C-γ (*phospholipase C-γ*, PLC) da por resultado la hidrólisis de PIP_2 para formar diacilglicerol (DAG) e IP_3. El diacilglicerol, junto con el ion calcio (Ca^{2+}), activa la proteína-cinasa C (*protein kinase C*, PKC), una familia de cinasas de proteínas específicas de la serina-treonina con diferentes necesidades de activación, ubicaciones subcelulares y sustratos en diferentes tipos celulares. La PKC es diana de los ésteres de forbol, promotores tumorales, y su activación puede mo-dular la proliferación celular, la diferenciación y la tumorigénesis. La briostatina 1, un inhibidor de la PKC, ha llegado a ensayos clínicos de fase II y hasta ahora sólo ha demostrado una actividad antitumoral mínima. Sin embargo, se están sometiendo a evaluación clínica un oligonucleótido antisentido dirigido contra la PKC y otros inhibidores de molécula pequeña que demuestran mayor selectividad para las isoformas de proteincinasa C (PKC).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

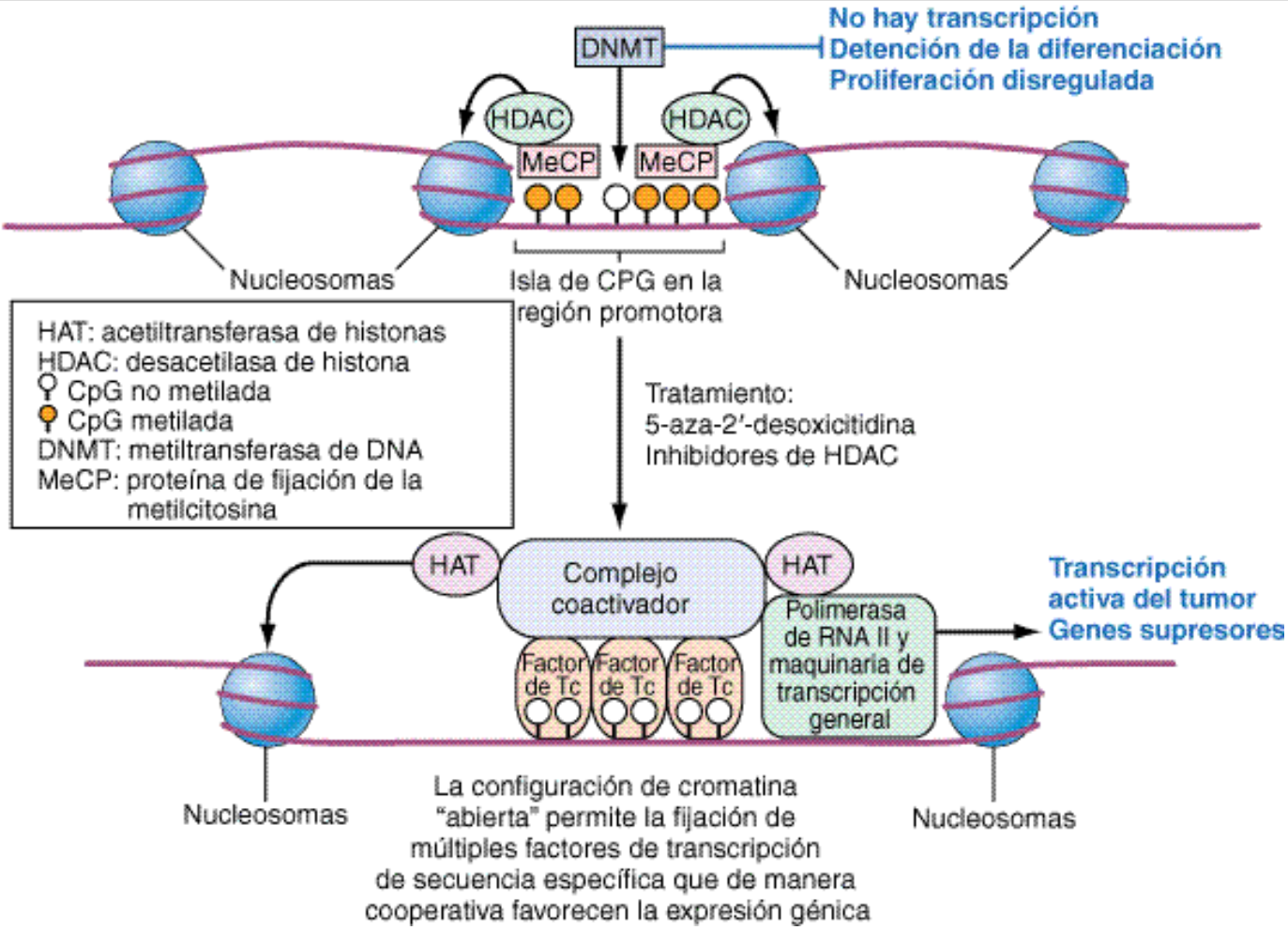
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Alteraciones de la transcripción génica en las células cancerosas: importancia de los cambios epigenéticos

La estructura de la cromatina regula el orden jerárquico de la transcripción génica secuencial que gobierna la diferenciación y la homeostasia de los tejidos. La destrucción del remodelamiento de la cromatina lleva a una expresión aberrante de los genes y puede inducir la proliferación de células indiferenciadas, lo que culmina en el cáncer. Se define la *epigenética* como un conjunto de cambios que alteran el patrón de expresión génica y que persisten a través de por lo menos una división celular, pero que no están causados por cambios en el código del DNA. Los cambios epigenéticos incluyen alteraciones de la estructura de la cromatina mediadas por la metilación de residuos de citosina en los dinucleótidos de CpG, la modificación de histonas por acetilación o metilación y cambios en la estructura cromosómica de orden más superior (fig. 69-2). Las regiones reguladoras transcripcionales de los genes activos a menudo contienen una alta frecuencia de dinucleótidos de CpG (llamados *islas de CpG*), que en circunstancias normales permanecen sin metilar. La expresión de estos genes está regulada por una vinculación transitoria con proteínas represoras o activadoras. Sin embargo, la hipermetilación de las regiones promotoras es un mecanismo común por el cual los loci supresores tumorales son silenciados epigenéticamente en las células cancerosas. En consecuencia, un alelo puede ser inactivado por mutación o deleción (como sucede en la pérdida de la heterocigosidad), en tanto que la expresión del otro alelo se silencia epigenéticamente. Se desconocen los mecanismos que actúan de manera específica sobre los oncogenes supresores en esta forma de silenciamiento génico.

FIGURA 69-2.



Regulación epigenética de la expresión génica en las células cancerosas. Los genes supresores tumorales suelen ser silenciados epigenéticamente en las células cancerosas. En el grupo de arriba, una isla de CpG dentro de las regiones promotoras e intensificadoras del gen ha sufrido metilación, dando como resultado el reclutamiento de proteínas de fijación de metilcitosina y los complejos con actividad de desacetilasa de histonas (*histone deacetylase*, HDAC). La cromatina presenta una configuración condensada, no permisiva, que inhibe la transcripción. Se están llevando a cabo estudios clínicos en los que se utiliza una combinación de agentes desmetilantes como 5-aza-2'-desoxicitidina e inhibidores de HDAC, que en conjunto confieren una estructura permisiva abierta a la cromatina (*grupo de abajo*). Los factores de transcripción se unen a secuencias de DNA específicas en las regiones promotoras y, a través de interacciones entre proteínas, reclutan complejos de coactivador que contienen actividad de acetiltransferasa de histonas (*histone acetyl transferase,* HAT). Esto favorece el inicio de la transcripción por la RNA-polimerasa II y los factores de transcripción generales relacionados. Comienza así la expresión del gen supresor tumoral, con cambios fenotípicos como la detención del crecimiento, la diferenciación o la apoptosis.

La acetilación del extremo amino de las histonas nucleares H3 y H4 induce una configuración abierta de la cromatina que favorece el inicio de la transcripción. Las acetilasas de histonas son componentes de los complejos coactivadores que son reclutados en las regiones promotoras/ intensificadoras por factores de transcripción de secuencia específica durante la activación de los genes (fig. 69-2). Las desacetilasas de histonas ([*histone deacetylases*, HDAC]; por lo menos 17 codificadas en el genoma humano) son reclutadas hacia los genes mediante represores de la transcripción y previenen el inicio de la transcripción génica. Los residuos de citosina metilados de las regiones promotoras llegan a asociarse a las proteínas fijadoras de metilcitosina que reclutan complejos proteínicos con actividad HDAC. Por tanto, el equilibrio entre la estructura de cromatina

permisiva e inhibitoria en gran parte está determinado por la actividad de los factores de transcripción en la modulación del "código de histonas" y el estado de metilación de los elementos reguladores genéticos de los genes.

El modelo de transcripción génica es aberrante en todos los cánceres de seres humanos, y en muchos casos las causas son acontecimientos epigenéticos. A diferencia de los eventos genéticos que alteran la estructura primaria del DNA (p. ej., deleciones), los cambios epigenéticos son potencialmente reversibles y parece que sensibles a la intervención terapéutica. En muchos cánceres de seres humanos, incluidos el cáncer pancreático y el mieloma múltiple, el promotor de $p16^{Ink4a}$ es inactivado por metilación, lo que permite la actividad incontrolada de la CDK4/ciclina D y hace que el pRB deje de ser funcional. En las formas esporádicas de cáncer renal, mamario y colónico, los genes de von Hippel-Lindau (*VHL*) del cáncer de mama 1 (*breast cancer 1*, BRCA1) y la cinasa 11 de serina y treonina (*serine-threonine kinase 11*, STK11), respectivamente, son silenciados epigenéticamente. Otros genes que pueden ser dianas específicas son los que se encargan de generar el inhibidor de la CDK de $p15^{Ink4b}$, la glutatión-S-transferasa (que desintoxica las especies de oxígeno reactivas) y la molécula de la caderina E (importante para la formación de uniones entre las células epiteliales). El silenciamiento epigenético puede ocurrir en lesiones premalignas y afectar a genes que intervienen en la reparación del DNA, predisponiendo de esta manera a un daño genético adicional. Los ejemplos incluyen el MLH1 (homólogo de mut L [*mut L homologue*]) en el cáncer colónico no polipósico hereditario (*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC), que es decisivo para la reparación de las bases desiguales que aparecen durante la síntesis de DNA, y la metiltransferasa de 0^6-metilguanina-DNA, que retira los aductos de guanina alquilada del DNA y que a menudo está silenciada en los tumores colónicos, pulmonares y linfoides.

Muchas leucemias humanas se caracterizan por translocaciones cromosómicas que codifican la síntesis de proteínas de fusión nuevas con actividades enzimáticas que alteran la estructura de la cromatina. La proteína de fusión PML-RAR□, generada por t(15;17) y observada en la mayor parte de los casos de leucemia promielocítica aguda (*acute promyelocytic leukemia*, APL), se une a promotores que contienen elementos de respuesta de ácido retinoico y recluta HDAC hacia estos promotores, inhibiendo eficazmente la expresión génica. Esto detiene la diferenciación en la etapa promielocítica y favorece la proliferación y la supervivencia de la célula tumoral. El tratamiento con dosis farmacológicas de ácido holotransretinoico (*all*-trans *retinoic acid*, ATRA), el ligando de RAR□, produce la liberación de la actividad HDAC y el reclutamiento de coactivadores, lo que supera el bloque de diferenciación. Esta diferenciación inducida de las células de la leucemia promielocítica aguda ha mejorado en grado considerable el tratamiento de estos pacientes y ha constituido un paradigma terapéutico para la reversión de los cambios epigenéticos en el cáncer. Sin embargo, para otras proteínas de fusión relacionadas con la leucemia, como las proteínas de fusión AML-ETO y la MLL observadas en la leucemia mieloide aguda y en la ALL, no se conoce ningún ligando. Por tanto, se están realizando esfuerzos para definir la fase estructural de las interacciones entre las proteínas de fusión de la translocación y las proteínas de remodelamien-to de la cromatina, y para

utilizar esta información en el diseño racional de moléculas pequeñas que destruyan las asociaciones interproteínicas específicas. Se están desarrollando fármacos que bloquean la actividad enzimática de HDAC. Diversas clases químicas diferentes de inhibidores de la HDAC han demostrado poseer actividad antitumoral en estudios en fase I. La próxima generación de estos agentes tendrá actividad específica contra un subgrupo de proteínas HDAC, permitiendo la activación selectiva de genes en diferentes tipos de cánceres.

Se están llevando a cabo esfuerzos terapéuticos importantes para revertir la hipermetilación de las islas de CpG que caracteriza a muchos tumores sólidos. Los fármacos que inducen la desmetilación del DNA, como la 5-aza-2'-desoxicitidina, pueden llevar a la reexpresión de genes silenciados en las células cancerosas, con restablecimiento de su función. Sin embargo, la 5-aza-2'-desoxicitidina tiene una hidrosolubilidad limitada y es mielosupresora. Se están desarrollando otros inhibidores de las metiltransferasas del DNA. En estudios clínicos en curso se están combinando inhibidores de la metilación del DNA con inhibidores de la HDAC. La expectativa es que, al revertir los cambios epigenéticos concomitantes, los patrones de transcripción génica disregulados en las células cancerosas se revertirán por lo menos parcialmente.

Las vías de transducción de señales aberrantes activan a diversos factores de transcripción que promueven la proliferación y la supervivencia de la célula tumoral. Se trata principalmente de los transductores de señales y activadores de la transcripción (*signal transducer and activator of transcription*, STAT) 3 y STAT5, el NFκB, la catenina-β (un componente de la vía supresora tumoral de APC), el heterodímero de c-Jun y Fos, denominado AP1, y c-Myc. En la actualidad no se tiene capacidad para actuar específicamente sobre estos factores de transcripción desde el punto de vista terapéutico. Sin embargo, los métodos estructurales y moleculares permiten identificar moléculas pequeñas que inhibirían las interacciones interproteínicas que se requieren para la dimerización del factor de transcripción o la interacción con proteínas coactivadoras. Se ha desarrollado un inhibidor de molécula pequeña que bloquea la asociación de Myc con su pareja Max, inhibien-do con ello la transformación inducida por Myc. Muchos factores de transcripción son activados mediante fosforilación, la cual puede prevenirse con inhibidores de la tirosincinasa o la cinasa de serina y treonina. El factor de transcripción NFκB es un heterodímero que consta de subunidades p65 y p50 que se asocian con un inhibidor, el IκB, en el citoplasma celular. En respuesta al factor de crecimiento o a la señalización de la citocina, una cinasa de múltiples subunidades denominada IKK (IκB-cinasa) fosforila el IκB y dirige su degradación a través del sistema de la ubicuitina y proteasoma. El NFκB, libre de su inhibidor, se traduce en el núcleo y activa los genes diana (blanco), muchos de los cuales favorecen la supervivencia de las células tumorales. Los nuevos medicamentos denominados *inhibidores del proteasoma* bloquean la proteólisis de IκB, evitando con ello la activación del NFκB. Por razones inexplicables, ésta es selectivamente tóxica para las células tumorales. Otros estudios han indicado que los efectos antitumorales de los inhibidores del proteosoma son más complicados y entrañan la inhibición de la degradación de múltiples proteínas celulares. Los inhibidores del proteasoma (bortezomib [Velcade]) han demostrado actividad muy importante en pacientes con mieloma múltiple, incluidas remisiones parciales y completas. Se están

desarrollando también inhibidores de la IKK, con la esperanza de bloquear de manera más selectiva la degradación de IκB y de esta manera "encerrar" al NFκB en un complejo inhibitorio y volver a la célula cancerosa más sensible a los agentes inductores de apoptosis.

Los receptores de estrógenos (*estrogen receptors*, ER) y los receptores a andrógenos, miembros de la familia de los receptores nucleares de hormonas esteroideas, son objeto de inhibición mediante medicamentos que se utilizan para tratar los cánceres de mama y próstata, respectivamente. El tamoxifén, un agonista y antagonista parcial de la función del receptor de estrógeno, puede mediar en la regresión tumoral del cáncer de mama metastásico y prevenir la recurrencia de la enfermedad en condiciones coadyuvantes, salvando millares de vidas cada año. El tamoxifén se fija al receptor de estrógeno y modula su actividad transcripcional, inhibiendo la actividad en la mama pero favoreciendo la actividad en el hueso y el epitelio uterino. Se han desarrollado moduladores selectivos del receptor de estrógenos (*selective estrogen receptor modulators*, SERM) con la intención de lograr una modulación más beneficiosa de la actividad del receptor de estrógenos, es decir, una actividad antiestrogénica en la mama, el útero y el ovario, pero estrogénica en los tejidos óseo, cerebral y cardiovascular. Los inhibidores de la aromatasa, que bloquean la conversión de los andrógenos en estrógenos en los tejidos mamario y adiposo subcutáneo, despliegan una actividad antitumoral importante en las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama. Sin embargo, pueden presentarse efectos nocivos en otros tejidos a consecuencia de la privación de estrógenos, como la pérdida de la densidad ósea. El desarrollo de agentes que modulan la actividad de los factores de transcripción de maneras definidas permitirá obtener nuevos agentes importantes para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

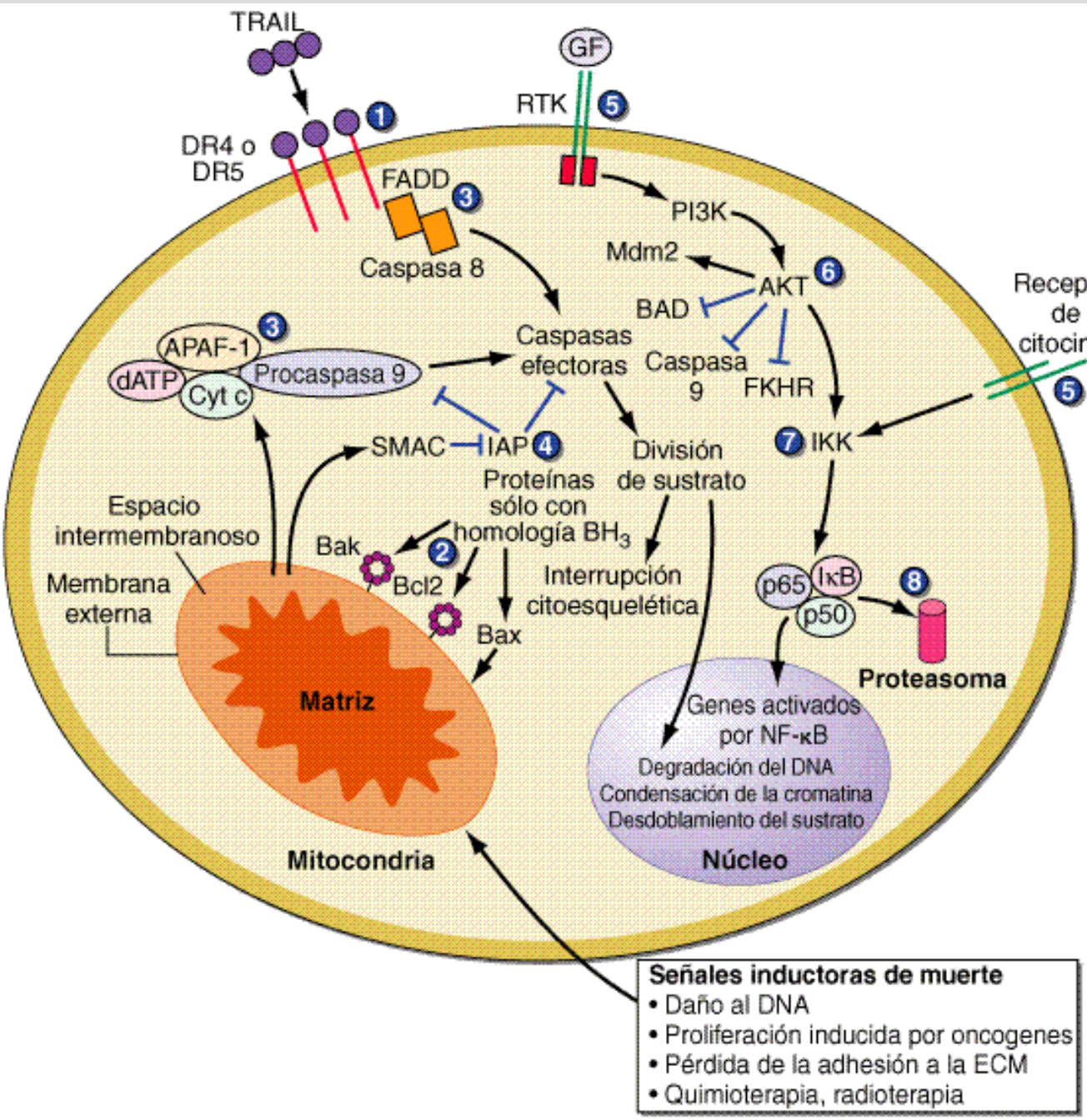
Apoptosis

La homeostasia de los organismos adultos requiere un equilibrio entre la muerte de las células seniles, terminalmente diferenciadas, y su renovación por la proliferación de progenitores de la célula madre comprometida. El daño genético infligido a los genes reguladores del crecimiento de las células madre podría llevar a resultados catastróficos para el hospedador en su conjunto. Sin embargo, eventos genéticos como la activación de la expresión de Myc o la pérdida del punto de verificación de Rb, que se esperaría originaran una proliferación celular no regulada, llevan en cambio a la muerte de esa célula. Los metazoarios han desarrollado un programa genético que induce la muerte programada de las células que pierden su regulación del crecimiento normal; a este proceso se le denomina *apoptosis.* Al igual que hay un conjunto de señales intracelulares y extracelulares que inciden en la maquinaria nuclear del ciclo celular para regular la división de las células, estas señales también repercuten en la maquinaria enzimática nuclear que regula la muerte y la supervivencia de la célula.

La muerte celular programada se induce por dos vías principales (fig. 69-3). La vía extrínseca de la apoptosis es activada estableciendo enlaces cruzados entre miembros de la superfamilia de receptores del factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), como el CD95 (Fas) con su ligando (CD95L), o por la fijación a los receptores de muerte DR4 y DR5 del ligando TRAIL (ligando inductor de apoptosis relacionada con el TNF [*TNF-related apoptosis-inducing ligand*]). Esto induce la asociación del FADD (dominio de muerte relacionado con Fas [*Fas-associated death domain*]) y la procaspasa-8 a los motivos de los dominios de muerte de los receptores. La caspasa-8 es activada mediante proteólisis inducida por proximidad y luego desdobla y activa las caspasas efectoras 3 y 7, que después actúan específicamente sobre los constituyentes celulares (incluidos el DNA, las proteínas citoesqueléticas y diversas proteínas reguladoras), induciendo al aspecto morfológico característico de la apoptosis. La vía intrínseca de la apoptosis es iniciada por la liberación de citocromo C y SMAC (segundo activador mitocondrial de las caspasas [*second mitochondrial activator of caspases*]) desde el espacio intermembranoso mitocondrial por reacción a diversos estímulos nocivos, incluido el daño del DNA, la pérdida de adherencia a la matriz extracelular (*extracellular matrix*, ECM), la proliferación inducida por oncogenes y la privación de factores de crecimiento. Al liberarse en el citoplasma, el citocromo C se asocia al dATP, la procaspasa-9 y la proteína adaptadora APAF-1, lo que origina la activación secuencial de la caspasa-9 y las caspasas efectoras. El SMAC (segundo activador mitocondrial de la caspasa) se une y bloquea la función del

inhibidor de las proteínas de apoptosis (*inhibitor of apoptosis proteins*, IAP), reguladores negativos de la activación de la caspasa. La liberación de proteínas inductoras de apoptosis por las mitocondrias es regulada por miembros proapoptóticos y antiapoptóticos de la familia Bcl-2. Los miembros antiapoptóticos (p. ej., Bc1-2, Bc1-XL y Mcl-1) se vinculan con la membrana externa de las mitocondrias a través de sus extremos carboxi, exponiendo al citoplasma un bolsillo de fijación hidrófobo que consta de los dominios 1, 2 y 3 de homología de Bc1-2 (*Bcl-2 homology*, BH), que es de importancia decisiva para su actividad. Las perturbaciones de los procesos fisiológicos normales en compartimientos celulares específicos originan la activación de miembros BH3 de la familia únicamente proapoptótica (como Bad, Bik, Bid, Puma y otros), que pueden inducir la formación de poros en la membrana externa de las mitocondrias al alterar la configuración de las proteínas de membrana externa Bax y Bak. Si las proteínas de homología sólo BH3 son secuestradas por Bc1-2, Bc1-XL o Mc1-1, los poros no se forman y las proteínas inductoras de apoptosis no son liberadas por la mitocondria. Los niveles relativos de expresión de los miembros de la familia Bc1-2 antiapoptótica, en comparación con los niveles de proteínas de homología sólo BH3 proapoptóticas en la membrana mitocondrial, determina el estado de activación de la vía intrínseca. Por tanto, la mitocondria deberá reconocerse no sólo como un orgánulo con funciones vitales en el metabolismo intermediario y en la fosforilación oxidativa, sino también como una estructura reguladora central del proceso apoptótico.

FIGURA 69-3.



Estrategias terapéuticas para superar las vías de supervivencia aberrantes en las células cancerosas. *1*. La vía extrínseca de la apoptosis puede inducirse de manera selectiva en las células cancerosas mediante el TRAIL (el ligando de los receptores de muerte 4 y 5) y mediante anticuerpos monoclonales agonistas. *2*. La inhibición de los miembros de la familia antiapoptótica Bcl-2 con oligonucléotidos antisentido o inhibidores de la bolsa de fijación de BH3 favorecerá la formación de poros inducidos por Bak o Bax en la membrana externa de las mitocondrias. *3*. El silenciamiento epigenético del APAF-1, la caspasa-8 y otras proteínas puede superarse utilizando agentes de desmetilación e inhibidores de las desacetilasas de histonas. *4*. El inhibidor de las proteínas de apoptosis (*inhibitor of apoptosis proteins,* IAP) bloquea la activación de las caspasas; los inhibidores de molécula pequeña de la función de las IAP (que mimetizan la acción de SMAC) reducirán el umbral de la apoptosis. *5*. Las vías de transducción de señales que se originan con la activación de los receptores formados por tirosincinasas receptoras (RTK) o los receptores a citocinas promueven la supervivencia de las células cancerosas por diversos mecanismos. La inhibición de la función del receptor con anticuerpos monoclonales, como trastuzumab, o la inhibición de la actividad de la tirosincinasa relacionada con el receptor puede inhibir la vía. *6*. La Akt-cinasa fosforila muchos reguladores de la apoptosis para promover la supervivencia celular; los inhibidores de la Akt pueden volver a las células tumorales más sensibles a las señales inductoras de apoptosis; sin embargo, la posibilidad de toxicidad para las células normales limita la utilidad terapéutica de estos agentes. *7* y *8*. La activación del factor de

transcripción NFκB (que consta de las subunidades p65 y p50) ocurre cuando su inhibidor, el IκB, es fosforilado por la IκB-cinasa (IκB kinase, IKK), con la posterior degradación del IκB por el proteasoma. La inhibición de la actividad de IKK deberá bloquear selectivamente la activación de los genes diana del NFκB, muchos de los cuales favorecen la supervivencia celular. Los inhibidores de la función del proteasoma han entrado en ensayos clínicos y es posible que funcionen en parte previniendo la destrucción del IκB, bloqueando así la localización nuclear del NFκB. Es poco probable que el NFκB sea la única diana para los inhibidores del proteasoma.

La evolución de las células tumorales hacia un fenotipo más maligno requiere la acción de una amplia gama de cambios genéticos que subviertan las vías de la apoptosis y permitan la supervivencia de las células cancerosas. La resistencia a la apoptosis predispone no sólo al desarrollo del cáncer, sino también a la resistencia a los tratamientos anticancerosos, como la radiación y la quimioterapia. Sin embargo, debido a su fisiología alterada, las células cancerosas pueden ser más vulnerables que las células normales a las intervenciones terapéuticas que actúan específicamente sobre las vías apoptóticas. Por ejemplo, la sobreexpresión de Bc1-2 ocurre en el linfoma no hodgkiniano, los cánceres de próstata, mama y pulmón, y el melanoma. El genasense es un oligonucleótido de fosforotioato antisentido dirigido hacia los primeros seis codones del marco de lectura abierto de Bc1-2, que media en la destrucción del RNA mensajero de Bc1-2 y en la subsiguiente modulación descendente de los niveles de proteína de Bc1-2. El genasense ha demostrado actividad en ensayos clínicos en fase I y fase II. La acción específica sobre los miembros de la familia antiapoptótica de Bc1-2 también se ha logrado con la identificación de varios compuestos de bajo peso molecular que se unen a las bolsas hidrofóbicas de Bc1-2 o Bc1-XL y bloquean su capacidad para asociarse a proteínas inductoras de muerte que sólo tienen BH3. Estos compuestos de primera generación inhiben las actividades antiapoptóticas de Bc1-2 y Bc1-XL en concentraciones micromolares, y pronto entrarán en ensayos clínicos algunos derivados más afines con mejores propiedades farmacocinéticas. Reviste interés el que el medicamento quimioterapéutico paclitaxel se fije a los microtúbulos y los estabilice. Esto induce la fosforilación e inactivación de Bc1-2, favoreciendo así su actividad contra las células tumorales resistentes.

La survivina, miembro de la familia IAP, se expresa en alto grado en muchos cánceres humanos, pero no es detectable en la mayor parte de los tejidos adultos, lo que sugiere que podrían encontrarse modalidades específicas de cada tumor para inhibir sus funciones antiapoptóticas. Se están desarrollando inhibidores de moléculas pequeñas que bloquearán las funciones inhibitorias de la caspasa de la survivina y otros miembros de la familia de las IAP. Estudios preclínicos dedicados a los receptores de muerte DR4 y DR5 han demostrado que el TRAIL recombinante soluble humano o los anticuerpos monoclonales humanizados con actividad agonista contra DR4 o DR5 pueden inducir la apoptosis de las células tumorales y respetar a la vez las células normales. Los mecanismos de esta selectividad son la expresión de receptores señuelo o los niveles altos de inhibidores intracelulares (como el FLIP, que compite con la caspasa-8 por el FADD) por las células normales pero no por las tumorales. Se ha demostrado que existe sinergia entre la apoptosis inducida por TRAIL y los agentes quimioterapéuticos. Por ejemplo, algunos cánceres de colon

codifican una proteína Bax mutada a causa de defectos en la reparación (*mismatch repair*, MMR) de apareamientos y son resistentes a TRAIL. Sin embargo, la regulación al alza del Bak que acompaña a la quimioterapia restablece la capacidad del TRAIL para activar la vía mitocondrial de la apoptosis (mediante el desdoblamiento mediado por el receptor de muerte de la proteína que sólo tiene BH3 Bid, que activa el Bak). Otras modalidades terapéuticas basadas en proteínas, incluido el empleo de los anticuerpos monoclonales trastuzumab (véanse secciones previas) y rituximab (dirigido contra CD20 en los cánceres de células B), deben su eficacia en parte a la inhibición de las vías de supervivencia que llevan a la apoptosis.

Muchas de las vías de transducción de señales alteradas en el cáncer favorecen la supervivencia de la célula tumoral. Éstas incluyen la activación de la vía de la PI3K/Akt, los niveles aumentados del factor de transcripción del NFκB en muchos cánceres y el silenciamiento epigenético de genes como los del APAF-1 y la caspasa-8. Cada una de estas vías sirve de objetivo a agentes terapéuticos que, además de afectar a la proliferación de la célula cancerosa o a la expresión génica, cabe esperar que vuelvan a las células cancerosas más sensibles a la apoptosis, favoreciendo de esta manera la sinergia cuando se combinen con otros agentes quimioterapéuticos.

Algunas células tumorales resisten la apoptosis inducida por fármacos mediante la expresión de uno o más miembros de la familia de bombas de salida dependientes de ATP ABC, que sirven de mediadoras del fenotipo de resistencia a múltiples fármacos (*multidrug resistance*, MDR). El prototipo, la glucoproteína P (*P-glycoprotein*, PGP), abarca 12 veces la membrana plasmática y tiene dos sitios de fijación del ATP. Los agentes hidrofóbicos (p. ej., las antraciclinas y los alcaloides de la vinca) son reconocidos por la PGP conforme entran en la célula y son bombeados hacia el exterior de ésta. En múltiples estudios clínicos no se ha logrado demostrar que se pueda superar la resistencia a fármacos utilizando inhibidores de la PGP. Sin embargo, los transportadores de ABC tienen especificidades de sustrato diferentes, y la inhibición de un solo miembro de la familia puede no bastar para superar el fenotipo MDR. Se está desarrollando una nueva generación de inhibidores con mayores afinidades por los transportadores y mejores perfiles farmacocinéticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras dianas terapéuticas

El derivado de la geldanamicina 17-AAG (17-alquilaminogeldanamicina) ha entrado en fase de ensayos clínicos como inhibidor selectivo de la proteína de choque térmico (*heat-shock protein*, Hsp90). La Hsp90 actúa de "acompañante", uniéndose a muchas proteínas celulares, incluidos los receptores de hormonas esteroideas y las HER2/*neu*, Raf, Cdk4 y 6, Bcr-Abl y otras formas mutantes de la p53, y promoviendo su plegamiento apropiado. La inhibición de la función de la Hsp90 da lugar al desplegamiento y posterior degradación de sus proteínas diana, lo que origina una inhibición de la proliferación celular. Los inhibidores de la Hsp90 son activos contra las células de la CML resistentes al imatinib, tal vez al desestabilizar las proteínas mutantes Bcr-Abl. El crecimiento de una amplia gama de células cancerosas humanas fue inhibido por la 17AAG, a menudo con una disminución rápida de los niveles de Raf y pérdida de la actividad señalizadora de la MAP-cinasa. Se observó una sinergia promisoria con diversos agentes quimioterapéuticos, como el paclitaxel y la doxorrubicina. La inhibición de la Hsp90 también bloquea la señalización a través de los receptores de andrógenos y estrógenos, por lo que resulta una diana terapéutica muy atractiva en los cánceres de próstata y mama. El hecho de que las células tumorales expresen altos niveles de Hsp90 confirma que ésta cumple una parte importante en la supervivencia de la célula tumoral. Los ensayos clínicos en fase I de la 17AAG no mostraron ninguna actividad espectacular de este agente por sí solo, pero se están planeando estudios de la 17AAG en combinación con otros agentes quimioterapéuticos.

La ciclooxigenasa 2 (COX-2) cataliza el paso que limita la velocidad en la biosíntesis de prostaglandinas. Las prostaglandinas se unen a los receptores acoplados a la proteína G y tienen efectos biológicos pleiotrópicos, favoreciendo la proliferación, la mayor supervivencia, la migración y la angiogénesis. Las prostaglandinas son proinflamatorias y algunas pueden dañar directamente el DNA. La expresión de COX-2 por la célula tumoral y la síntesis de prostaglandinas como la PGE_2 son reguladas al alza por las citocinas y los factores de crecimiento, y por las células inflamatorias relacionadas con el tumor. La inflamación crónica es la causa de algunos casos de cáncer gástrico *(Helicobacter pylori)*, cáncer colónico (colitis ulcerosa), cáncer hepático (hepatitis crónica) y cáncer vesical (esquistosomiasis). Los niveles de COX-2 experimentan regulación al alza en muchas lesiones premalignas, incluidas la leucoplaquia oral, la queratosis actínica y el carcinoma *in situ* de vejiga, mama y próstata. Su sobreexpresión en muchos cánceres se correlaciona con la invasividad y una menor supervivencia. La regulación al alza de la COX-2 en el cáncer mamario que expresa

HER2/*neu* guarda relación con la inducción de la expresión de aromatasa, lo que lleva a una mayor producción de estrógenos y un mayor crecimiento tumoral. En diversos modelos animales, los inhibidores de la COX-2 previnieron el desarrollo de tumores, incluido el modelo de ratón Min de la poliposis adenomatosa. Los datos clínicos indican que los pacientes que toman inhibidores de la ciclooxigenasa tienen menor riesgo de cáncer, ante todo de cáncer colónico. Se están llevando a cabo estudios para definir qué productos de la ciclooxigenasa y cuáles de sus dianas corriente abajo son los que promueven la tumorigénesis, con el fin de seguir fortaleciendo la quimioprevención de los cánceres humanos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Metástasis: medición del riesgo y desarrollo de estrategias terapéuticas

Las tres características principales de la invasión de tejidos son la adhesión celular a la membrana basal, la proteólisis local de la membrana y el movimiento de la célula a través de la brecha abierta en la membrana y la ECM. Las células malignas que logran llegar a la circulación deben entonces repetir esos pasos en un sitio distante y generar vasos sanguíneos que brinden soporte al crecimiento local. En la actualidad hay pocos fármacos que actúen específicamente sobre el proceso metastásico. Los inhibidores de la metaloproteinasa (véase más adelante en el presente capítulo "Angiogénesis tumoral") son un primer intento de inhibir la migración de las células tumorales hacia los vasos sanguíneos y linfáticos. El paso limitador de velocidad de las metástasis es la capacidad de las células tumorales para sobrevivir y expandirse en el microambiente nuevo del sitio metastásico, así como las múltiples interacciones entre hospedador y tumor que determinan el resultado final.

El análisis de los patrones de expresión génica de los tumores primarios con tecnología de micromatrices permite predecir la posibilidad de metástasis. Aún no se ha esclarecido si el fenotipo metastásico es una característica de la mayor parte de las células que constituyen el tumor primario, o si las variantes clonales que tienen esta capacidad evolucionan durante el avance del tumor. Se han identificado alrededor de ocho genes supresores de metástasis que normalmente suprimen el crecimiento de las micrometástasis en su nuevo medio. La pérdida de la función de estos genes favorece las metástasis, si bien aún no se han determinado los mecanismos moleculares. Posiblemente, pronto podrá pronosticarse qué tumores primarios tienden más a establecer metástasis y se podrá bloquear la diseminación del tumor utilizando inhibidores específicos del proceso metastásico.

Las metástasis óseas son en extremo dolorosas, producen fracturas de los huesos que sostienen peso, pueden producir hipercalcemia y representan una causa importante de morbilidad para los pacientes con cáncer. Los osteoclastos y sus precursores derivados de la médula ósea expresan el receptor de superficie RANK (activador del receptor de NFκB [*receptor activator of NFκB*]), que se requiere para la diferenciación terminal y la activación de los osteoclastos. Los osteoblastos y otras células del estroma expresan el ligando RANK, tanto el unido a la membrana como el soluble. La osteoprotegerina (OPG), un receptor soluble del ligando RANK producido por las células del estroma, hace las veces de receptor señuelo para inhibir la activación del RANK. El equilibrio relativo entre el ligando RANK y la OPG determina el estado de activación del RANK en los

osteoclastos. Muchos tumores aumentan la actividad osteoclástica por la secreción de sustancias como la hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH), el péptido relacionado con la PTH, la interleucina (IL) 1 o la Mip1, que perturban el equilibrio homeostático del remodelamiento óseo al aumentar la señalización del RANK. Un ejemplo es el mieloma múltiple, en el que las interacciones de la célula tumoral con la célula del estroma activan los osteoclastos e inhiben los osteoblastos, lo que conduce al desarrollo de múltiples lesiones líticas. La inhibición del ligando RANK mediante la administración intravenosa de OPG recombinante o el dominio extracelular del RANK ligado a un receptor Fc de inmunoglobulina (RANK-Fc) puede prevenir la destrucción ósea adicional. Los bisfosfonatos también son inhibidores eficaces de la función del osteoclasto. Un mayor conocimiento de las vías de señalización del RANK corriente abajo y de los mecanismos que regulan la formación de lesiones óseas blásticas permitirá descubrir modalidades terapéuticas novedosas para prevenir la destrucción ósea, inducir la cicatrización del hueso e incluso tal vez alterar el microambiente óseo de manera que se induzca la muerte de las células tumorales metastásicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Angiogénesis tumoral

El crecimiento de los tumores primarios y metastásicos a un tamaño de más de algunos milímetros requiere el reclutamiento de vasos sanguíneos circunvecinos y células del endotelio vascular que respondan a sus necesidades metabólicas. Esto se debe a que el límite de difusión del oxígeno en los tejidos es cercano a 100 μM. Esto es aplicable a los tumores sólidos y a los cánceres hematológicos, como los linfomas, la leucemia aguda y el mieloma múltiple, en los que se observan mayores números de vasos sanguíneos en la médula ósea patológica. Un elemento decisivo en el crecimiento de los tumores primarios y la formación de sitios metastásicos es la *activación angiogénica:* la capacidad del tumor de favorecer la formación de nuevos capilares a partir de los vasos del hospedador preexistentes. La activación angiogénica es una fase del desarrollo tumoral en la que el equilibrio dinámico entre los factores proangiógenos y antiangiógenos se inclina a favor de la formación de vasos por los efectos del tumor sobre su medio inmediato. Los estímulos de la angiogénesis tumoral son la hipoxia, la inflamación y las lesiones genéticas de los oncogenes o los supresores tumorales que alteran la expresión génica de la célula tumoral. La angiogénesis consta de varios pasos, que incluyen la estimulación de células endoteliales (*endothelial cells*, EC) por factores de crecimiento, la degradación de la matriz extracelular por proteasas, la proliferación de células endoteliales y la migración hacia el tumor, así como la formación final de nuevos conductos capilares.

Los vasos sanguíneos tumorales no son normales; tienen una estructura y un flujo sanguíneo caóticos. Debido a un desequilibrio de los reguladores angiógenos, como el factor de crecimiento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*, VEGF) y las angiopoyetinas (véase más adelante en el presente capítulo), los vasos tumorales son tortuosos y dilatados y presentan un diámetro irregular, ramificación excesiva y fístulas. El flujo sanguíneo tumoral es variable, con zonas de hipoxia y acidosis que llevan a la selección de variantes que son resistentes a la apoptosis inducida por la hipoxia (a menudo debido a la pérdida de la expresión de p53). Las paredes de los vasos tumorales tienen múltiples orificios, uniones interendoteliales ensanchadas y una membrana basal discontinua o ausente; esto contribuye a la gran permeabilidad de estos vasos y, junto con la falta de linfáticos intratumorales funcionales, produce hipertensión intersticial dentro del tumor (lo cual también interfiere con la llegada de agentes terapéuticos al tumor). Los vasos sanguíneos tumorales carecen de las células perivasculares, como pericitos y células de músculo liso, que normalmente regulan el control vasoactivo en respuesta a las necesidades metabólicas de los

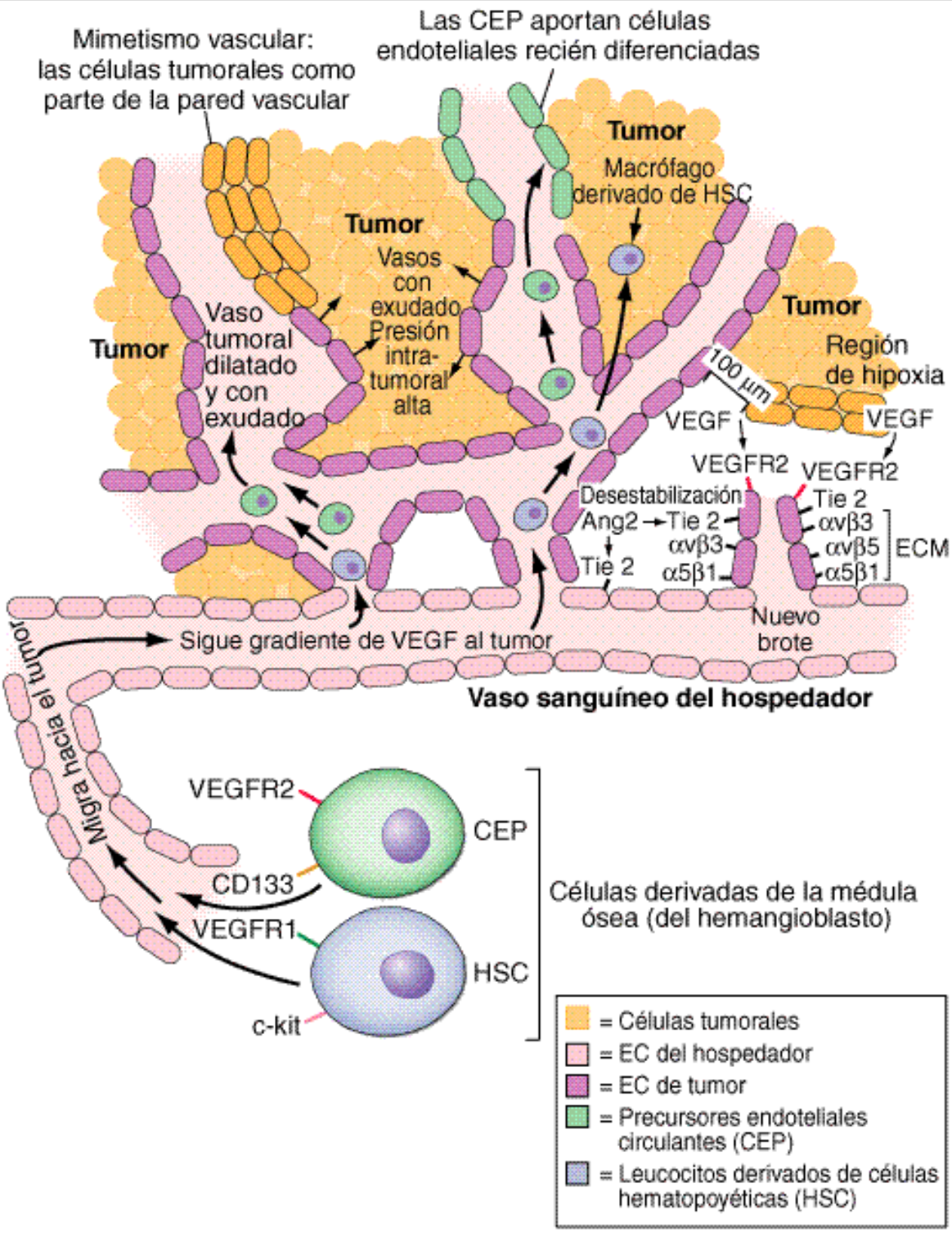
tejidos.

A diferencia de los vasos sanguíneos normales, el endotelio vascular de los vasos tumorales no es una capa homogénea de células endoteliales, sino que a menudo consiste en un mosaico de células endoteliales y células tumorales; al concepto de los conductos vasculares derivados de las células cancerosas, que pueden estar revestidos de ECM (matriz extracelular) secretada por las células tumorales, se denomina *mimetismo vascular.* No está claro si las células tumorales realmente forman los elementos estructurales de los conductos vasculares o si se trata de células tumorales en tránsito hacia el interior o el exterior del vaso. Sin embargo, lo primero se ve respaldado por la evidencia de que, en algunos cánceres colónicos humanos, las células tumorales pueden constituir hasta 15% de las paredes vasculares. Es poco probable que las células endoteliales de los vasos sanguíneos angiogénicos sean quiescentes como las encontradas en los vasos adultos, donde sólo 0.01% de las células endoteliales se encuentran en división. Durante la angiogénesis tumoral, estas células muestran un alto grado de proliferación y expresan diversas proteínas de membrana plasmática que son características del endotelio activado, como los receptores del factor de crecimiento y las moléculas de adhesión como las integrinas.

Mecanismos de la formación de vasos tumorales

Los tumores utilizan diversos mecanismos para promover su vascularización y en cada caso trastornan los procesos angiogénicos normales para adecuarse a este propósito (fig. 69-4). Las células tumorales primarias o metastásicas a veces se originan cerca de los vasos sanguíneos del hospedador y crecen alrededor de ellos, parasitando los nutrientes al compartir la irrigación sanguínea local. Sin embargo, la mayor parte de los vasos sanguíneos se originan mediante el proceso del *brote*, en el que los tumores secretan moléculas angiogénicas tróficas, de las que la más potente es el VEGF, que inducen la proliferación y migración de las células endoteliales del hospedador hacia el tumor. La formación de brotes en la angiogénesis normal y patógena está regulada por tres familias de RTK transmembranosas que se expresan en las células endoteliales y sus ligandos (VEGF, angiopoyetinas, efrinas), que son producidos por las células tumorales, las células inflamatorias o las células del estroma en el microambiente del tumor.

FIGURA 69-4.



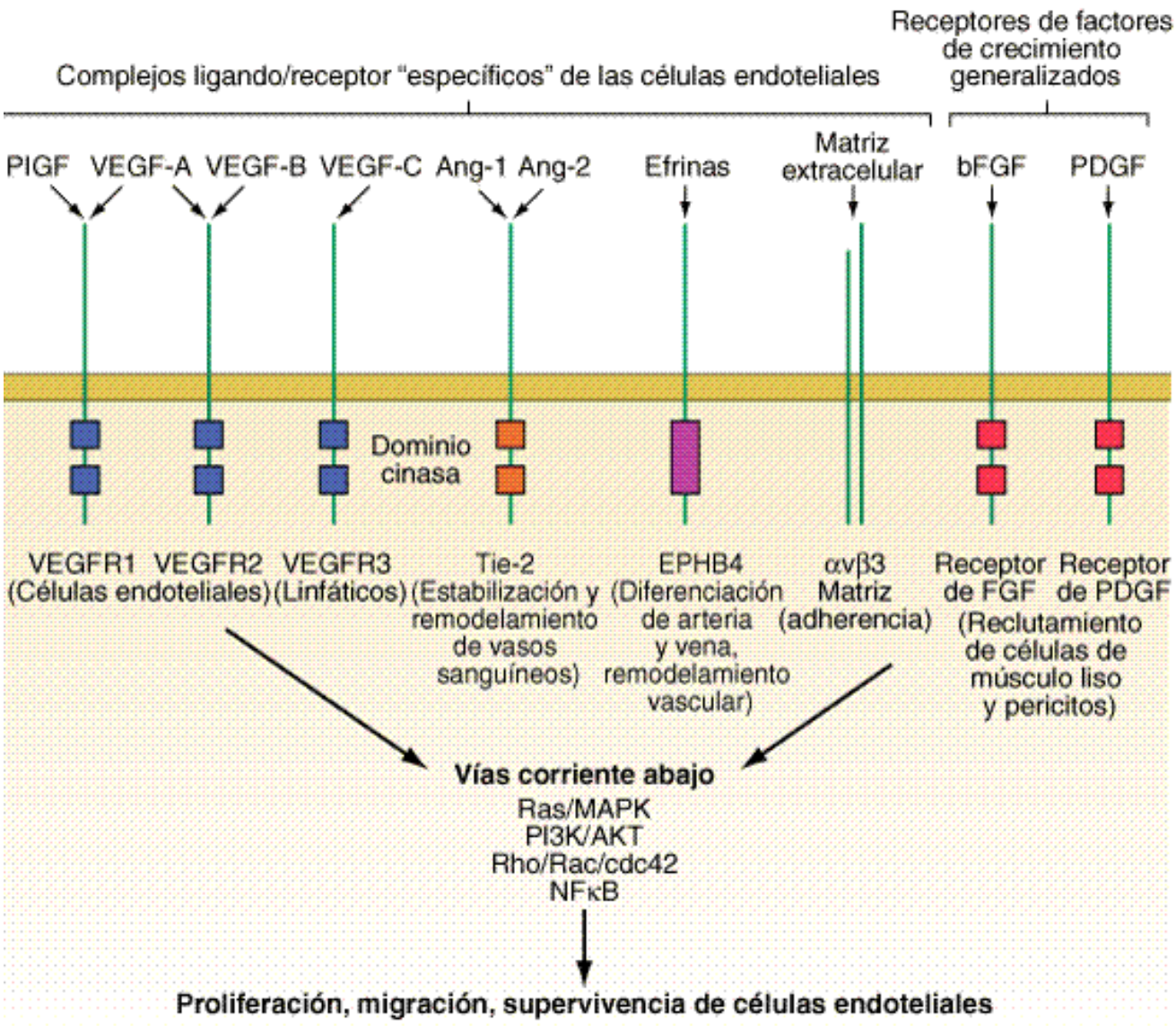
La angiogénesis tumoral es un proceso complejo en el que participan muchos tipos diferentes de células que deben proliferar, migrar, invadir y diferenciarse en respuesta a las señales del microambiente tumoral. Las células endoteliales (EC) forman brotes a partir de los vasos del hospedador en respuesta a VEGF, bFGF, Ang2 y otros estímulos coangiógenos. La formación de brotes es estimulada por VEGF/VEGFR2, Ang2/Tie-2 y las interacciones entre integrinas y la matriz extracelular (ECM). Los precursores endoteliales circulantes (CEP) derivados de la médula ósea migran hacia el tumor por reacción al VEGF y se diferencian en EC, en tanto que las células madres hematopoyéticas se diferencian en leucocitos, incluidos los macrófagos relacionados con el tumor, que secretan factores de crecimiento angiógeno y producen MMP que remodelan la matriz extracelular y liberan los factores de crecimiento unidos a ella. Las células tumorales por sí mismas pueden formar parte directamente de los conductos vasculares dentro de los tumores. El patrón de formación vascular es fortuito; los vasos aparecen tortuosos y dilatados, exudan líquido y se ramifican al azar. Esto da por resultado un flujo sanguíneo irregular dentro del tumor, con zonas de acidosis e hipoxia (que estimula la liberación de factores angiógenos) y altas presiones

intratumorales que inhiben la llegada de agentes terapéuticos al sitio.

Cuando se originan células tumorales en una zona avascular o forman metástasis en ella, crecen hasta alcanzar un tamaño limitado por la hipoxia y la privación de nutrientes. La hipoxia, un regulador decisivo de la angiogénesis tumoral, produce la inducción transcripcional del gen que codifica el VEGF mediante un proceso que entraña estabilizar el factor inducible por hipoxia (*hypoxia-inducible factor*, HIF)1, un factor de transcripción. En condiciones normóxicas, los niveles de HIF-1 de la célula endotelial se mantienen en niveles bajos por destrucción mediada por el proteasoma y regulada por una ligasa de la ubicuitina E3 codificada por el locus supresor tumoral de VHL. Sin embargo, en condiciones hipóxicas, la proteína HIF-1 no se hidroxila y no tiene lugar su asociación a VHL; por tanto, aumentan los niveles de HIF-1 y se induce a la formación de genes diana como los del VEGF, la sintasa de óxido nítrico (*nitric oxide synthetase*, NOS) y la Ang2. La pérdida de los genes *VHL*, según ocurre en los carcinomas de células renales familiares esporádicos, también produce la estabilización del HIF-1 y la inducción del VEGF. La mayor parte de los tumores tienen regiones hipóxicas debido a un flujo sanguíneo deficiente, y las células tumorales en estas zonas se tiñen positivamente para la expresión de HIF-1; en los cánceres renales con deleción de *VHL*, todas las células tumorales expresan altos niveles de HIF-1 y la angiogénesis inducida por VEGF lleva a una alta densidad microvascular (de ahí el término *hipernefroma).*

El VEGF y sus receptores son necesarios para la *vasculogénesis* (la formación *de novo* de vasos sanguíneos a partir de células endoteliales en diferenciación, como ocurre durante el desarrollo embrionario) y la angiogénesis bajo procesos normales (cicatrización de heridas, formación del cuerpo lúteo) y patológicas (angiogénesis tumoral, trastornos inflamatorios como la artritis reumatoide). El VEGF-A es una glucoproteína fijadora de heparina que tiene por lo menos cuatro isozimas (variantes de empalme) que regulan la formación de vasos sanguíneos al unirse a las RTK VEGFR1 y VEGFR2, que se expresan en todas las células endoteliales al igual que en un subgrupo de células hematopoyéticas (fig. 69-5). El VEGFR2 regula la proliferación, migración y supervivencia de la célula endotelial, en tanto que el VEGFR1 puede actuar como antagonista de R1 en las células endoteliales, aunque probablemente también sea importante para la diferenciación angioblástica durante la embriogénesis. Los vasos tumorales parecen depender más que las EC normales de la señalización de los VEGFR para su crecimiento y supervivencia. Si bien la señalización del VEGF es un inductor crítico de la angiogénesis, se trata de un proceso complejo regulado por vías de señalización adicionales. La angiopoyetina Ang1, producida por las células del estroma, se une a la RTK de la célula endotelial Tie2 y promueve la interacción de las células endoteliales con la matriz extracelular y las células perivasculares, como los pericitos y las células de músculo liso, para formar vasos apretados que no exuden. El PDGF y el factor básico de crecimiento de los fibroblastos (*basic fibroblast growth factor*, bFGF) ayudan a reclutar estas células perivasculares. Se requiere Ang1 para mantener la quiescencia y la estabilidad de los vasos sanguíneos maduros y prevenir la permeabilidad vascular normalmente inducida por el VEGF y las citocinas inflamatorias.

FIGURA 69-5.



Moléculas decisivas como determinantes de la biología de la célula endotelial. El endotelio angiógeno expresa diversos receptores que no se encuentran en el endotelio en reposo. Éstos incluyen tirosincinasas receptoras (RTK) e integrinas que se unen a la matriz extracelular y median en la adhesión de las células endoteliales, la migración y la invasión. Las células endoteliales (EC) también expresan RTK (es decir, receptores de FGF y PDGF) que se encuentran en muchos otros tipos de células. Las funciones críticas mediadas por las RTK activadas son la proliferación, la migración y la mayor supervivencia de las células endoteliales, así como la regulación del reclutamiento de células perivasculares y precursores endoteliales circulantes, y células madres hematopoyéticas hacia el tumor. La señalización intracelular a través de las RTK específicas de la célula endotelial utiliza vías moleculares que pueden ser diana para tratamientos antiangiogénicos en el futuro.

Para que el VEGF derivado de la célula tumoral inicie la formación de brotes en los vasos del hospedador, debe perturbarse la estabilidad conferida por la vía de la Ang1/Tie2; esto ocurre por la secreción de Ang2 por las células endoteliales que están experimentando un remodelamiento activo. La Ang2 se une a la Tie2 y es un inhibidor competitivo de la acción de Ang1: bajo la influencia de la Ang2, los vasos sanguíneos preexistentes se vuelven más reactivos a las señales de remodelamiento, con menos adherencia de las células endoteliales al estroma y a las células

perivasculares cercanas y más reactividad al VEGF. Por tanto, se necesita Ang2 en las primeras etapas de la angiogénesis tumoral para la desestabilización de la vasculatura, al volver a las células endoteliales del hospedador más sensibles a las señales angiogénicas. Puesto que las células endoteliales del tumor son bloqueadas por Ang2, no hay estabilización por la interacción de Ang1/ Tie2, y los vasos sanguíneos tumorales exudan y sangran, siendo insuficiente la unión entre sus células endoteliales y el estroma subyacente. Las células endoteliales tumorales que forman brotes expresan altos niveles de la proteína transmembranosa efrina-B2 y su receptor, la RTK EPH, cuya señalización parece operar con las angiopoyetinas al remodelarse los vasos. Durante la embriogénesis, los receptores EPH se expresan en el endotelio de los vasos venosos primordiales, en tanto que el ligando transmembranoso efrina-B2 es expresado por las células de las arterias primordiales; esta expresión recíproca puede regular la diferenciación y la distribución de la vasculatura.

Diversas moléculas del hospedador expresadas de manera ubicua desempeñan papeles decisivos en la angiogénesis normal y patológica. Las citocinas proangiógenas, las quimiocinas y los factores de crecimiento secretados por las células del estroma o las células inflamatorias contribuyen de manera importante a la neovascularización, como es el caso del bFGF, del factor de crecimiento transformador alfa (*transforming growth factor-alpha*, TGF-α), del TNF-α y de la IL-8. A diferencia del endotelio normal, el endotelio angiogénico sobreexpresa algunos miembros de la familia de integrinas formada por las proteínas fijadoras de la matriz extracelular, que median en la adherencia de las células endoteliales, la migración y la supervivencia. Específicamente, la expresión de las integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$ y $\alpha_5\beta_1$ media en la formación de brotes y en la migración de las células endoteliales, y se requiere para la angiogénesis inducida por VEGF y bFGF, los cuales, a su vez, pueden regular al alza la expresión de integrinas en la célula endotelial. La integrina $\alpha_v\beta_3$ se une físicamente, guarda relación con VEGFR2 en la membrana plasmática y promueve la transducción de señales desde cada receptor para promover la proliferación de células endoteliales (por las vías de la cinasa de adhesión focal, de la src, de la PI3K y otras) y la supervivencia (por inhibición de p53 y aumento de la expresión de Bc12 en relación con Bax). Además, la $\alpha_v\beta_3$ forma complejos en la superficie celular con las metaloproteinasas de la matriz (*matrix metalloproteinases*, MMP), proteasas que requieren cinc y que desdoblan las proteínas de la matriz extracelular, lo que lleva a una mayor migración de las células endoteliales y a la liberación de factores de crecimiento fijadores de heparina, como el VEGF y el bFGF. Las moléculas de adhesión de la célula endotelial pueden regularse al alza (es decir, por el VEGF o el TNF-α) o a la baja (por el TGF-β); esto, junto con el flujo sanguíneo caótico, explica la deficiente interacción que se produce entre los leucocitos y el endotelio en los vasos sanguíneos tumorales, y ayuda a las células tumorales a evitar la vigilancia inmunitaria.

Además de la formación de brotes, la estructura de la vasculatura del tumor está sujeta a la influencia de otros dos mecanismos. Cuando las células tumorales crecen hacia un vaso, dividiéndolo funcionalmente en dos ramas, tiene lugar un proceso que se denomina *intususcepción*.

Se descubrió recientemente que ciertas células que derivan de los progenitores hematopoyéticos de la médula ósea del hospedador contribuyen a la angiogénesis tumoral en un proceso vinculado con la secreción de VEGF y de PlGF (factor de crecimiento derivado de la placenta [*placenta-derived growth factor*]) por las células tumorales y su estroma circundante. El VEGF promueve la movilización y el reclutamiento de precursores de células endoteliales circulantes (*circulating endothelial cell precursors*, CEP) y células madre hematopoyéticas (*hematopoietic stem cells*, HSC) hacia los tumores, donde se encuentran simultáneamente y parecen cooperar en la formación de nuevos vasos. Los CEP expresan VEGFR2, en tanto que las HSC expresan VEGFR1, un receptor, o VEGF y PlGF. Tanto los CEP como las HSC derivan de un precursor común, el hemangioblasto. Se piensa que los precursores de células endoteliales se diferencian en células endoteliales, mientras que la participación de las células derivadas de las HSC (como los macrófagos vinculados al tumor) quizá consista en secretar los factores angiogénicos que se necesitan para la formación de brotes, la estabilización de las células endoteliales (VEGF, bFGF, angiopoyetinas) y la activación de las MMP, dando lugar a un remodelamiento de la matriz extracelular y a la liberación de factores de crecimiento. En los modelos tumorales de ratones y los cánceres humanos puede detectarse en la circulación sanguínea un mayor número de CEP y subgrupos de células madre hematopoyéticas que expresan VEGFR1^{+} o VEGFR, lo que se correlaciona con mayores niveles de VEGF en suero. Todavía no se sabe si los niveles de estas células tienen valor pronóstico o si los cambios durante el tratamiento se correlacionan con la inhibición de la angiogénesis tumoral. Tampoco se sabe si los precursores de células endoteliales circulantes y las células madre hematopoyéticas que expresan VEGFR1 son necesarios para conservar la integridad a largo plazo de los vasos tumorales establecidos.

También existen vasos linfáticos dentro de los tumores. El desarrollo de linfáticos tumorales se relaciona con la expresión de VEGFR3 y de sus ligandos VEGF-C y VEGF-D. Aún no se ha determinado la participación de estos vasos en las metástasis de células tumorales hacia los ganglios linfáticos regionales, ya que, según se mencionó con anterioridad, las presiones intersticiales dentro de los tumores son altas y la mayor parte de los vasos linfáticos existen en un estado colapsado y no funcional. Sin embargo, los niveles de VEGF-C en los tumores humanos primarios, incluidos los cánceres pulmonares, prostáticos y colorrectales, se correlacionan significativamente con la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

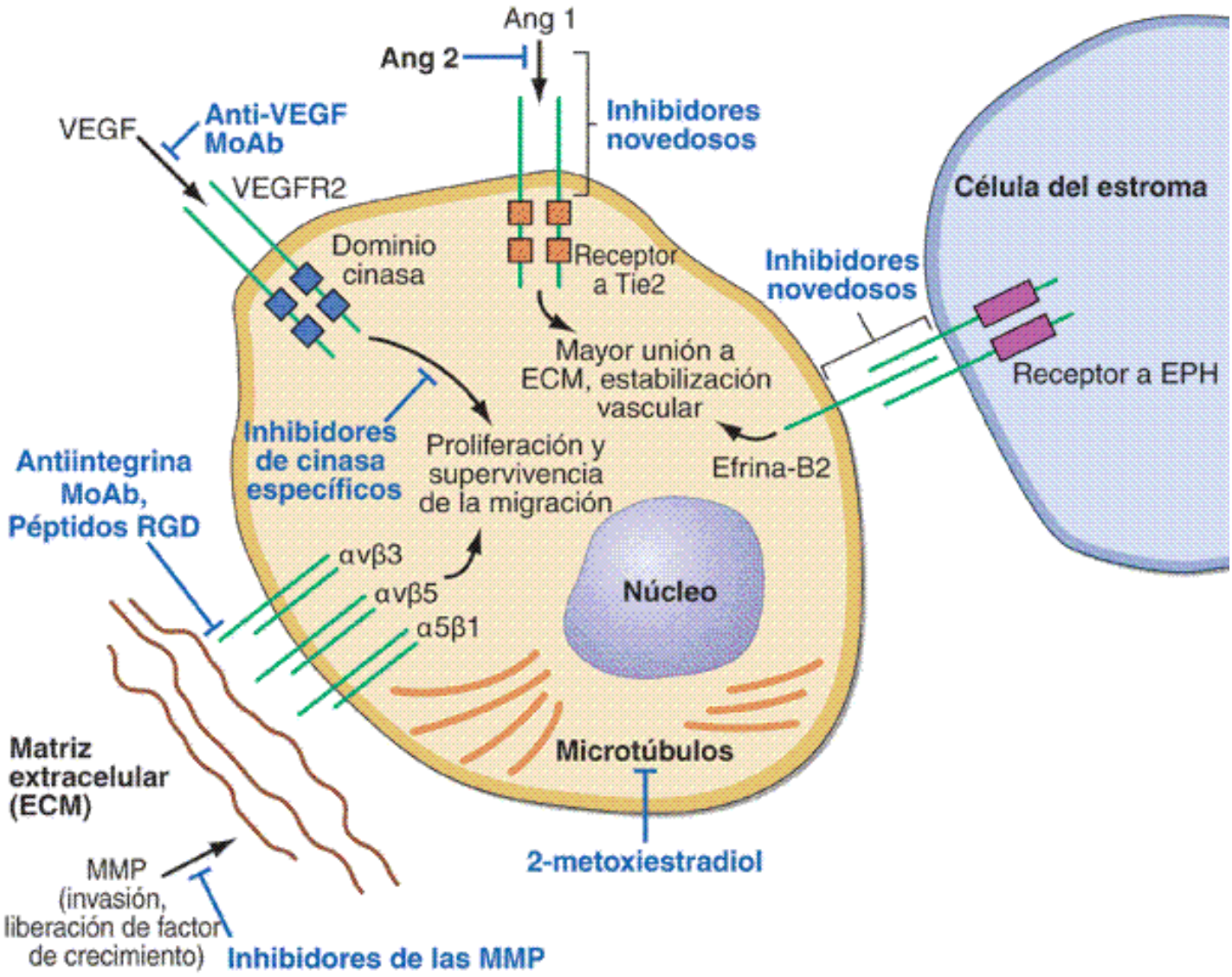
Tratamiento antiangiogénico

La comprensión de los mecanismos moleculares que regulan la angiogénesis tumoral brindará oportunidades únicas para el tratamiento del cáncer. La resistencia farmacológica adquirida de las células tumorales, que se debe a la alta tasa de mutaciones que presentan estas células, es una de las principales causas de fracaso terapéutico en los cánceres humanos. Las células endoteliales que forman parte de la vasculatura del tumor son genéticamente estables y no comparten las alteraciones genéticas de las células tumorales; por consiguiente, las vías de apoptosis de las células endoteliales se encuentran intactas. Cada célula endotelial de un vaso tumoral ayuda a

nutrir a muchas células tumorales y, si bien la angiogénesis tumoral puede ser impulsada por diversos estímulos proangiógenos exógenos, los datos experimentales indican que el bloqueo de un solo factor de crecimiento (p. ej., el VEGF) puede inhibir el crecimiento vascular inducido por el tumor. Dado que los vasos sanguíneos tumorales son diferentes de los normales, deben destruirse de manera selectiva sin afectar a estos últimos. Los inhibidores de la angiogénesis funcionan actuando específicamente sobre las vías moleculares que intervienen de manera decisiva en la proliferación, migración o supervivencia de la célula endotelial, muchas de las cuales son propias del endotelio activado en los tumores. La inhibición del factor de crecimiento y de las vías de señalización dependientes de la adhesión puede inducir a la apoptosis de la célula endotelial, inhibiendo al mismo tiempo el crecimiento del tumor. Los diferentes tipos de tumores utilizan distintos mecanismos moleculares para activar el interruptor angiogénico. Por tanto, es dudoso que una sola estrategia antiangiogénica sea suficiente para todos los cánceres humanos; más bien, será necesario desarrollar diversas modalidades terapéuticas, y cada una responderá a los distintos programas de angiogénesis desarrollados por los diferentes cánceres humanos.

Se han desarrollado diversas estrategias para actuar selectivamente sobre la vasculatura del tumor (cuadro 69-2, fig. 69-6) y en la actualidad se encuentran en estudios clínicos muchos agentes antiangiogénicos novedosos. La inhibición de la función del VEGF detiene la angiogénesis y el crecimiento tumoral en diversos modelos de tumores al inducir selectivamente la apoptosis de las células endoteliales inmaduras que no se relacionan con los pericitos o las células de músculo liso, pero respetan los vasos normales del hospedador. Los anticuerpos monoclonales humanizados anti-VEGF son activos frente al cáncer de colon. Se están poniendo a prueba un grupo de sustancias químicas pequeñas a las que son permeables las células y que inhiben la actividad tirosincinasa de VEGFR2 o VEGFR1. Estos últimos medicamentos pueden tener acción sinérgica en cuanto a sus efectos antiangiogénicos, ya que los inhibidores del VEGFR2 bloquean la proliferación, la migración y la supervivencia de la célula endotelial, en tanto que los inhibidores del VEGFR1 parece que inhiben el reclutamiento de CEP, HSC y células inflamatorias hacia el lecho tumoral mediado por el VEGF y el PlGF. La eficacia relativa de estos agentes es variable, ya que algunos tumores pueden depender de la formación de brotes inducida por el VEGFR2, en tanto que otros son más dependientes de los precursores de células endoteliales procedentes de la médula ósea. La angiogénesis inducida por VEGF puede bloquearse con inhibidores de la vía del bFGF, lo cual demuestra que existe un enlace entre estas vías. Se están desarrollando inhibidores de las vías de la Ang/Tie2 y de la efrina/EPH.

FIGURA 69-6.



El conocimiento de los eventos moleculares que rigen la angiogénesis tumoral ha llevado a diversas estrategias terapéuticas para bloquear la formación de vasos sanguíneos tumorales. Múltiples inhibidores de la vía VEGF/VEGFR se encuentran en ensayos clínicos, y otras vías de las tirosincinasas receptoras específicas de la célula endotelial (p. ej., angiopoyetina/Tie2 y efrina/EPH) posiblemente serán blancos terapéuticos en el futuro. La inhibición de la unión de las integrinas a la matriz extracelular, y la degradación de éstas por los inhibidores de las metaloproteinasas matriciales (MMP), conducirá a la apoptosis de la célula endotelial y a la inhibición de su migración e invasión. Otros blancos incluyen las vías de señalización intracelular, la inhibición de los elementos citoesqueléticos (es decir, por el 2-metoxiestradiol, 2-ME), y compuestos cuyos mecanismos de actividad antiangiogénica se desconocen, como son la talidomida y los inhibidores endógenos (endostatina, angiostatina).

Cuadro 69-2. Tratamientos antiangiogénicos que hoy son objeto de ensayos clínicos: vías moleculares como dianas

I. Vías de las tirosincinasas receptoras	
A. Específicas de la célula endotelial (EC)	
1. Inhibidores de la cinasa VEGFR1	Menor reclutamiento de CEP y HSC a los vasos tumorales
2. Inhibidores de la cinasa VEGFR2	Inhibición de la proliferación, migración y supervivencia de la célula endotelial
3. Anticuerpo monoclonal anti-VEGF	Inhibición de la señalización del VEGF para las EC, CEP y HSC
B. No específicas de la célula endotelial	
1. Inhibidores de la cinasa FGFR, PDGF	Inhibición de las funciones de la célula endotelial; menor reclutamiento de células perivasculares
2. Anticuerpo monoclonal anti-ERB-B2	Inhibición de la producción tumoral de VEGF; aumento de la trombospondina-1
II. Receptores de integrina/matriz extracelular	
A. Inhibidores de la integrina	
1. Pentapéptidos circulantes de RGD	Inhibición de la adherencia mediada por integrinas a la ECM con inducción de la apoptosis de la célula endotelial
2. Anticuerpos monoclonales anti-$\alpha_v\beta_3$	Despegamiento de EC de la matriz con inducción de apoptosis
B. Inhibidores de las metaloproteinasas de la matriz	Inhibición de EC e invasión tumoral; menor liberación de GF en los sitios de unión a la matriz
III. Inhibidores de la angiogénesis endógenos	
A. Péptidos derivados de las proteínas del hospedador	
1. Angiostatina (fragmento del plasminógeno)	Mecanismos de acción poco claros; pueden inhibir la actividad de la sintasa de ATP en la superficie celular de las EC; se une a $\alpha_v\beta_3$ y otras integrinas
2. Endostatina (fragmento XVIII de la colágena)	Mecanismos poco claros; se unen a las integrinas de las EC; pueden bloquear la fijación del GF al sulfato de heparina; inhibe la migración de EC e induce la apoptosis
B. Hormonas	Inhibe los microtúbulos de las EC
1. 2-metoxiestradiol (2-ME)	
IV. Otros agentes	
A. Quimiocinas/citocinas	
1. IL-12	Inducción de IFN-γ, IP-10 y MiG
2. IFN-α	Inhibición de la producción de bFGF por el tumor

B. Compuestos sintéticos	
1. TNP-490 (análogo de fumagillan)	Inhibición de la aminopeptidasa de metionina de las EC (necesaria para la proliferación de las EC)
2. Talidomida	Evidencia *in vitro* de actividad antiangiogénica; actividad terapéutica demostrada en el mieloma múltiple humano

Abreviaturas: VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular; CEP, precursores circulantes de las células endoteliales; HSC, células madre hematopoyéticas; FGFR, receptor del factor de crecimiento fibroblástico; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; RGD, arg-gly-asp; ECM, matriz extracelular; GF, factor de crecimiento (*growth factor*); IL, interleucina; IFN, interferón; IP-10, proteína 10 inducible por interferón; MiG, monocina inducida por IFN-γ; bFGF, factor básico de crecimiento de los fibroblastos.

El bloqueo de los anticuerpos o los péptidos antagonistas de la integrina $\alpha_v\beta_3$, que interrumpen la adherencia a las proteínas de la matriz mediada por $\alpha_v\beta_3$, origina la inhibición de la angiogénesis tumoral inducida por factores de crecimiento *in vivo* al inducir de forma selectiva la apoptosis de las células endoteliales en los vasos recién formados. Esto indica que la unión del receptor $\alpha_v\beta_3$ es necesaria para la supervivencia de las células endoteliales de fenotipo angiogénico. Las integrinas también son necesarias para la migración de la célula endotelial y son reguladoras importantes de la actividad de las MMP, que modula el movimiento a través de la matriz extracelular y la liberación de factores de crecimiento de ésta. En la actualidad se encuentran en estudio clínico anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra $\alpha_v\beta_3$, lo mismo que inhibidores de molécula pequeña de $\alpha_v\beta_3$, como los péptidos circulares que contienen el sitio de fijación de la integrina arg-gly-asp (RGD). En diversos estudios clínicos se está poniendo a prueba la capacidad de los inhibidores de las MMP para bloquear las metástasis tumorales al igual que la angiogénesis. El descubrimiento de que las células endoteliales de diversos tejidos normales codifican la síntesis de marcadores de superficie únicos sugiere que los tumores que se originan en los diferentes tejidos también expresan "direccioninas vasculares" singulares, que podrían servir de dianas específicas a fármacos.

Se han descubierto diversos inhibidores fisiológicos endógenos de la angiogénesis. La *angiostatina* es un polipéptido que contiene el dominio kringle de 38 kDa, que es un fragmento del plasminógeno generado en el microambiente tumoral por las proteasas derivadas de las células tumorales y del estroma (incluidas MMP secretadas por los macrófagos relacionados con el tumor). La angiostatina inhibe la angiogénesis tumoral *in vivo* e induce la quiescencia tumoral en modelos murinos, y sus efectos antiangiogénicos son mediados en parte por la inducción de la apoptosis de la célula endotelial. La *endostatina* es un producto del desdoblamiento C-terminal de la colágena XVIII generado por actividades proteolíticas del tipo de la catepsina o de la elastasa. Inhibe la migración de la célula endotelial y favorece la apoptosis al unirse a las integrinas $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_v\beta_5$ y regular a la baja la expresión de factores de supervivencia como el Bc1-2 y el Bc1-XL. También se han definido los dominios de péptido antiangiogénico de otras proteínas normales del hospedador. La angiostatina y la endostatina purificadas son inhibidores muy específicos de las células endoteliales

activadas tanto *in vitro* como en modelos murinos, y ya han entrado en estudios clínicos. Si bien las respuestas tumorales han sido desalentadoramente raras, los datos farmacocinéticos indican que la administración de bolos de endostatina recombinante no mantiene concentraciones séricas suficientes del inhibidor como para que haya actividad antiangiogénica.

Diversas vías de señalización más generales también son importantes para la función de la célula endotelial y pueden ser diana de fármacos específicos. El trastuzumab, un anticuerpo monoclonal que in-hibe la señalización procedente del receptor de tirosincinasa ERB-B2 que expresan algunos cánceres de mama y ovario, disminuye la expresión de VEGF y regula al alza la expresión de trombospondina-1 (un inhibidor angiogénico) por las células tumorales. La inhibición del factor de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF) y de la señalización del receptor de PDGF por inhibidores de cinasas puede bloquear la proliferación de la célula endotelial y el reclutamiento de las células del estroma de apoyo hacia el medio tumoral. Las vías de transducción de señales corriente abajo de la RTK y la señalización de las integrinas, como la de la cinasa de Ras/MAP, PI3K/ Akt, y las vías de la cinasa de la familia Src, son importantes dianas terapéuticas antitumorales que también revisten importancia para la angiogénesis. Se ha demostrado que las FTI bloquean la expresión de VEGF por las células tumorales. Para la supervivencia de la célula endotelial se requiere la actividad de la cinasa de serina y treonina Akt, y los inhibidores de esta cinasa pueden tener una actividad antiangiógena potente. Las cinasas Src integran la señalización de VEGF/ integrina inherente a la activación de la cinasa de adhesión focal (*focal adhesion kinase*, FAK) y el remodelamiento dinámico del citoesqueleto de la célula; los inhibidores de las Src bloquearán la motilidad y la supervivencia de la célula endotelial. El metabolismo del ácido araquidónico es importante para la proliferación y migración de la célula endotelial inducida por $\alpha_v\beta_3$; los inhibidores de la COX-2 inhiben las actividades de la célula endotelial mediadas por $\alpha_v\beta_3$. Los tumores óseos de células gigantes y los angioblastomas que ocurren en niños pequeños, y que pueden ser gravemente debilitantes o letales, parecen depender singularmente del bFGF como principal factor angiogénico. Las dosis diarias bajas de interferón bloquean la producción de bFGF por la célula tumoral y, después de uno a dos años de tratamiento, median en la erradicación completa de estos tumores.

El diseño conceptual de ensayos clínicos para antiangiogénicos podría requerir cambiar el paradigma de la quimioterapia convencional. En los modelos tumorales, la combinación de dosis diarias bajas de agentes quimioterapéuticos habituales y agentes antiangiogénicos pueden tener efecto sinérgico a la hora de inducir la apoptosis de la vasculatura tumoral, aun cuando las células tumorales sean resistentes a dosis altas de estos mismos agentes. La primera reacción a un buen tratamiento antiangiogénico es una menor permeabilidad vascular, aunada a una menor presión intratumoral; esto produce al principio un incremento del flujo sanguíneo tumoral que podría aumentar de manera transitoria el crecimiento del tumor (y que también podría incrementar la llegada de fármacos quimioterapéuticos al tumor). Los clínicos habrán de prepararse para afrontar esta primera "reagudización tumoral" sin suspender el tratamiento antiangiogénico. La inhibición de

la formación de nuevos vasos en los cánceres humanos podría estabilizar la enfermedad, en lugar de inducir su regresión; en tal caso, la supervivencia sin avance podría constituir un criterio de valoración más apropiado que la reducción del volumen tumoral. Esto implica la necesidad de una administración crónica diaria para evitar que los vasos sanguíneos vuelvan a crecer entre las dosis, lo que requerirá fármacos orales que puedan tolerarse durante períodos prolongados. Por tanto, se necesitarán marcadores con qué poder evaluar la eficacia clínica de los tratamientos antiangiogénicos. Los factores circulantes podrían no resultar útiles, ya que los tumores y su estroma producen diversos reguladores de la angiogénesis, tanto positivos como negativos. Los niveles circulantes de CEP podrían constituir un marcador de respuesta, pero a nivel especulativo por el momento. Los posibles resultados del método antiangiogénico como tratamiento del cáncer dependen de la selectividad del tumor, que no siempre es predecible. Las pruebas de un inhibidor de la cinasa VEGFR2 no mostraron ninguna toxicidad grave en un ensayo clínico en fase I. Sin embargo, al combinarlo con cisplatino y gemcitibina para tratar tumores sólidos, ocho de los 19 pacientes experimentaron incidentes trombóticos importantes, como embolias pulmonares e ictus. Los agentes antiangiogé-nicos podrían sensibilizar a las células endoteliales normales frente a la apoptosis inducida por agentes quimioterapéuticos, con exposición del factor hístico (tisular) en la pared vascular subendotelial. Esto pone de relieve la toxicidad que podrían desencadenar las medidas dirigidas a actuar sobre las células endoteliales *in vivo*.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bykov VJN et al: Restoration of the tumor suppressor function of mutant p53 by a low-molecular-weight compound. Nat Med 8:282, 2002 [PMID: 11875500]

Carmeliet P, Jain RK: Angiogenesis in cancer and other diseases. Nature 407:249, 2000 [PMID: 11001068]

Cristofanilli M et al: Angiogenesis modulation in cancer research: Novel clinical approaches. Nat Rev Drug Discovery 1:415, 2002 [PMID: 12119743]

Dancey J, Sausville EA: Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. Nat Rev Drug Discovery 2:296, 2003 [PMID: 12669029]

Druker BJ: Inhibition of the Bcr-Abl tyrosine kinase as a therapeutic strategy for CML. Oncogene 21:8541, 2002 [PMID: 12476300]

Hanahan D, Weinberg RA: The hallmarks of cancer. Cell 100:57, 2000 [PMID: 10647931]

Hood JD, Cheresh DA: Role of integrins in cell invasion and migration. Nat Rev Cancer 2:91, 2002 [PMID: 12635172]

Johnstone RW: Histone-deacetylase inhibitors: Novel drugs for the treatment of cancer. Nat Rev Drug Discovery 1:287, 2002 [PMID: 12120280]

Jones PA, Baylin SB: The fundamental role of epigenetic events in cancer. Nat Rev Genetics 3:415, 2002 [PMID: 12042769]

Rafti S et al: Vascular and hematopoietic stem cells: Novel targets for anti-angiogenesis therapy? Nat Rev Cancer 2:827, 2002

Reed JC: Apoptosis-based therapies. Nat Rev Drug Discovery 1:111, 2002 [PMID: 12120092]

Roden DM, George AL: The genetic basis of variability in drug responses. Nat Rev Drug Discovery 1:37, 2002 [PMID: 12119608]

Ruoslahti E: Specialization of tumor vasculature. Nat Rev Cancer 2:83, 2002 [PMID: 12635171]

Sausville EA: Complexities in the development of cyclin-dependent kinase inhibitor drugs. Trends Mol Med 8:S32, 2002

Shawver LK et al: Smart drugs: Tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. Cancer Cell 1:117, 2002 [PMID: 12086869]

Shay JW, Wright WE: Telomerase: A target for cancer therapeutics. Cancer Cell 2:257, 2002 [PMID: 12398889]

Vivanco I, Sawyers CL: The phosphatidylinositol-3-kinase-Akt pathway in human cancer. Nat Rev Cancer 2:489, 2002 [PMID: 12094235]

Yancopoulos GD et al: Vascular-specific growth factors and blood vessel formation. Nature 407:242, 2000 [PMID: 11001067]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Principios del tratamiento del cáncer: cirugía, quimioterapia y tratamiento biológico: introducción

El objetivo primario del tratamiento del cáncer es erradicar la enfermedad. Si este objetivo no puede lograrse, el segundo pasa a ser la paliación, la disminución de los síntomas, y la conservación de la calidad de vida al tiempo que se intenta prolongar ésta. El aforismo *primum non nocere* (primero no hacer daño) no es necesariamente el principio que rige el tratamiento del cáncer. Cuando hay la posibilidad de curarlo, el cáncer puede tratarse pese a la certidumbre de efectos tóxicos graves y tal vez letales. Todo tratamiento del cáncer conlleva un posible daño, y es posible que su aplicación produzca efectos tóxicos sin ningún beneficio. El índice terapéutico de muchas intervenciones es muy estrecho, y la mayor parte de las modalidades terapéuticas se administran hasta el grado de ocasionar estados tóxicos. A la inversa, cuando el objetivo clínico es la paliación, la atención cuidadosa a la reducción de la toxicidad de los tratamientos potencialmente tóxicos se vuelve una meta importante. Sea cual sea el escenario clínico, el principio que guiará el tratamiento del cáncer será siempre *primum succerrere*, "primero auxiliar". Los procedimientos quirúrgicos radicales, la radioterapia hiperfraccionada de campo amplio, la quimioterapia en dosis altas y las dosis máximas tolerables de citocinas como la interleucina (IL) 2 se utilizan en ciertos contextos en los que 100% de los pacientes presentarán toxicosis y efectos secundarios derivados de la intervención, y sólo una fracción de los pacientes experimentará efectos beneficiosos a consecuencia de ésta. Uno de los desafíos del tratamiento del cáncer radica en utilizar las diversas modalidades de tratamiento de forma aislada y en combinación de tal manera que se potencien al máximo la probabilidad de beneficio para el paciente.

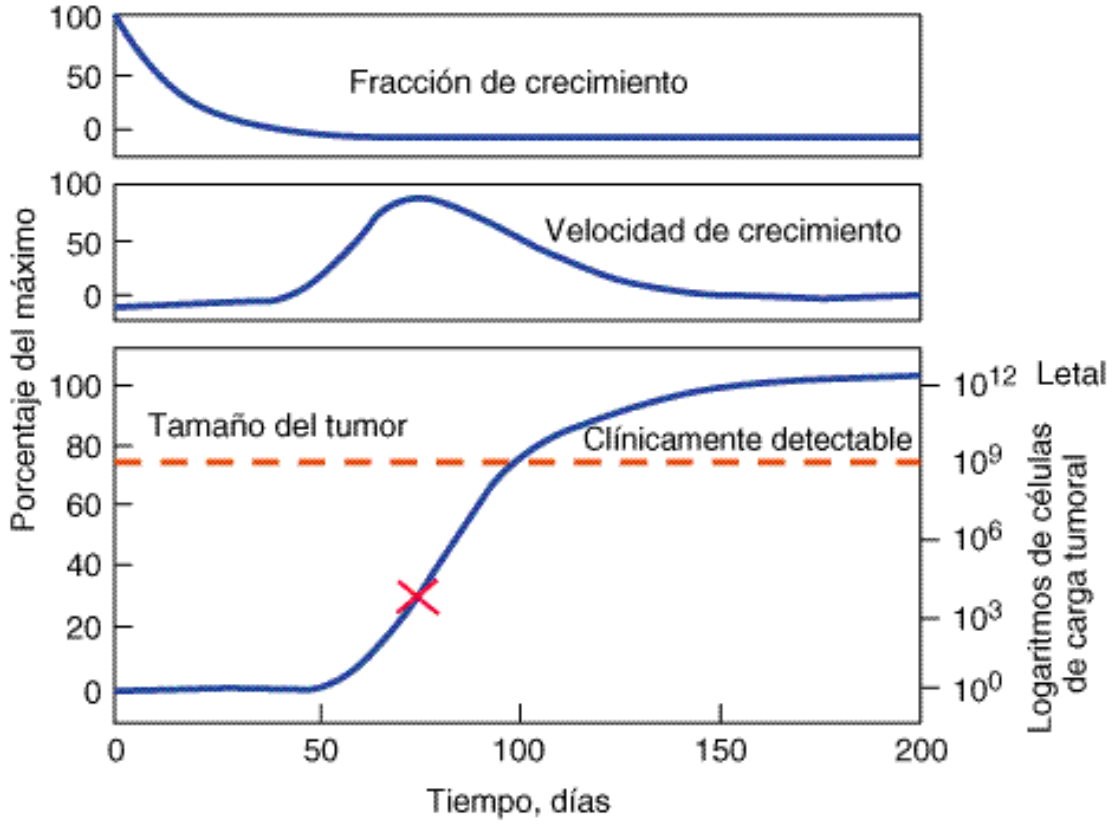
Los tratamientos del cáncer se dividen en cuatro grupos principales: cirugía, radioterapia (incluida la terapéutica fotodinámica), quimioterapia (incluidas la hormonoterapia y la terapéutica molecular) y bioterapia (incluidas la inmunoterapia y la geneterapia). Estas modalidades se utilizan a menudo en combinación y los agentes que pertenecen a una categoría actúan por diversos mecanismos. Por ejemplo, los agentes quimioterapéuticos del cáncer pueden inducir diferenciación, mientras que los anticuerpos (una forma de inmunoterapia) pueden utilizarse para administrar radioterapia. La cirugía y la radioterapia se consideran tratamientos locales, aunque sus efectos pueden influir en el comportamiento tumoral en lugares remotos. La quimioterapia y la bioterapia suelen ser tratamientos sistémicos. La *oncología*, el estudio de los tumores que incluye las modalidades terapéuticas, es un esfuerzo multidisciplinario que abarca campos de experiencia relacionados con

cirugía, radioterapia y medicina interna. El tratamiento de los pacientes con cánceres hematológicos suele ser aplicado de manera conjunta por hematólogos y oncólogos médicos. → ***En el capítulo 71 se describen los principios de la radioterapia.***

El cáncer actúa en muchos sentidos como un órgano que intenta regular su propio crecimiento. Sin embargo, los cánceres no han establecido un límite apropiado respecto a cuánto crecimiento se debe permitir. Los órganos normales y los cánceres comparten la propiedad de tener una población de células en ciclo y en renovación constante y una población de células que no se encuentra en ciclo. En los cánceres, las células que no se están dividiendo son heterogéneas; algunas han experimentado demasiado daño desde el punto de vista genético como para poder replicarse, pero tienen defectos en sus vías de muerte celular que les permiten sobrevivir. Algunas necesitan ávidamente nutrientes y oxígeno; y otras se encuentran fuera de ciclo de forma reversible, y están en espera de ser reclutadas para incorporarse de nuevo al ciclo y expandirse cuando sea necesario. Es improbable que las células gravemente dañadas o con gran necesidad de nutrientes maten al paciente. El problema radica en que las células que se encuentran reversiblemente fuera de ciclo son capaces de reponer las células tumorales eliminadas físicamente o lesionadas mediante radiación y quimioterapia.

Los tumores siguen una curva de crecimiento de tipo Gompertz (fig. 70-1); la fracción de crecimiento de una neoplasia comienza en 100% con la primera célula transformada y se reduce exponencialmente con el tiempo hasta que para el momento del diagnóstico, a una carga tumoral de 1 a 5 x 10^9 células tumorales, la fracción de crecimiento suele ser de 1 a 4%. Por tanto, realmente puede ocurrir una tasa de crecimiento máxima antes que se pueda detectar el tumor. Un aspecto decisivo de la invasividad de un tumor es la capacidad para estimular el desarrollo de un nuevo estroma de sustento mediante angiogénesis y producción de proteasas que permiten la invasión a través de las membranas basales y las barreras de tejido normal (cap. 69). Los mecanismos celulares especí-ficos favorecen la entrada o la salida de las células tumorales del ciclo celular. Por ejemplo, cuando recidiva un tumor tras la intervención quirúrgica o la quimioterapia, su crecimiento frecuentemente está acelerado, y la fracción de crecimiento del tumor está aumentada. Este patrón es similar al observado en los órganos en regeneración. La resección parcial del hígado provoca el reclutamiento de células en el ciclo celular, de forma que se repone el volumen de hígado resecado. De igual forma, la médula ósea dañada por la quimioterapia aumenta su crecimiento para reponer las células destruidas por los agentes quimioterapéuticos. No obstante, el cáncer no reconoce un límite a su expansión. La gammapatía monoclonal de significado incierto puede ser un ejemplo de una neoplasia clonal con características intrínsecas que detiene su crecimiento antes de alcanzar una carga tumoral letal. En una fracción de pacientes con este trastorno se desarrolla un mieloma múltiple mortal, pero es probable que esto ocurra por acumulación de lesiones genéticas adicionales. La dilucidación de los mecanismos que regulan este comportamiento similar al de los órganos puede proporcionar pistas adicionales sobre el control y el tratamiento del cáncer.

FIGURA 70-1.



Modelo de crecimiento de tipo Gompertz. La fracción de crecimiento de un tumor disminuye exponencialmente con el tiempo (*arriba*). La velocidad de crecimiento de un tumor alcanza el máximo antes de que sea detectable clínicamente (*centro*). El tamaño del tumor aumenta lentamente, atraviesa una fase exponencial y se lentifica de nuevo al alcanzar el tamaño al cual son posibles la limitación de nutrimentos o la acción de influencias regulatorias del hospedador o del propio tumor. La velocidad máxima de crecimiento ocurre en 1/e, el punto en el que el tumor tiene cerca de 37% de su tamaño máximo (indicado con una X). El tumor se hace detectable con una carga aproximada de 10^9 (1 cm^3) y mata al paciente con una carga tumoral de alrededor de 10^{12} (1 kg). Los esfuerzos destinados a tratar el tumor y reducir su tamaño pueden provocar una mayor fracción y la velocidad de crecimiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Principios de la cirugía del cáncer

La cirugía se utiliza para la prevención, el diagnóstico, la estadificación, el tratamiento (de la enfermedad circunscrita y metastásica), la paliación y la rehabilitación del cáncer.

Prevención

El cáncer puede prevenirse mediante cirugía en las personas que se someten a resección de lesiones premalignas (p. ej., lesiones premalignas de piel, colon y cuello uterino) y en las que tienen un riesgo superior al normal de padecer un cáncer a consecuencia de una enfermedad subyacente (colectomía en la afección pancolónica de la colitis ulcerosa), la presencia de lesiones genéticas (colectomía para poliposis familiar, tiroidectomía para neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, mastectomía u ovariectomía bilaterales para cáncer de mama o de ovario familiar) o una anomalía del desarrollo (orquiectomía en los pacientes con testículos no descendidos). En algunos casos, la cirugía profiláctica es más radical que las técnicas quirúrgicas empleadas para el tratamiento de un cáncer que ya se ha desarrollado. La valoración del riesgo implica muy diversos factores, y debe emprenderse con cuidado antes de aconsejar al paciente que se someta a un procedimiento importante. Para la prevención del cáncer de mama, muchos expertos utilizan como umbral un 20% de riesgo de desarrollar cáncer de mama durante los siguientes cinco años. Sin embargo, los temores del paciente desempeñan un papel crucial para decidir quiénes son elegibles para la cirugía de prevención del cáncer. El asesoramiento y la formación pueden no ser suficientes para acallar los temores de alguien que ha perdido a familiares cercanos a consecuencia de una neoplasia maligna.

Diagnóstico

El procedimiento diagnóstico ideal varía según el tipo de cáncer, su localización anatómica y el estado médico del paciente. No obstante, el principio subyacente a toda técnica es la obtención de tanto tejido como sea posible de forma segura. Los tumores pueden tener un aspecto heterogéneo. Los anatomopatólogos pueden establecer mejor el diagnóstico cuando disponen de una mayor cantidad de tejido para analizar. Además de realizar una inspección del tumor con el microscopio óptico para evaluar el patrón de crecimiento, el grado de atipia celular, la invasividad y las características morfológicas que ayudan a establecer el diagnóstico diferencial, una cantidad de tejido suficiente permite realizar un estudio de posibles anomalías genéticas y patrones de expresión de proteínas que pueden contribuir al diagnóstico diferencial o proporcionar información

acerca del pronóstico o la respuesta probable al tratamiento. Desde el punto de vista histológico, tumores similares pueden tener patrones de expresión génica muy diferentes cuando se valoran con técnicas como el análisis de microdisposición que utilizan chips génicos, con diferencias importantes en la respuesta al tratamiento. Este tipo de estudio requiere que el tejido se manipule correctamente (p. ej., la detección inmunitaria de proteínas es más eficaz en tejido fresco congelado que en tejido fijado con formol); por consiguiente, resulta esencial que exista una coordinación entre el cirujano, el anatomopatólogo y el médico de atención primaria para potenciar al máximo la cantidad de información obtenida a partir del material de biopsia.

Estos objetivos se alcanzan mejor mediante la *biopsia por escisión*, en la que se retira la totalidad de la masa tumoral con un pequeño margen de tejido normal en torno a ella. Si no es posible realizar este tipo de biopsia, el procedimiento de segunda elección es la *biopsia por incisión*. Se retira una cuña de tejido, y se intenta incluir la mayor parte del diámetro transversal del tumor en la biopsia para reducir al mínimo los errores de muestreo. Cuando el diagnóstico se está estableciendo mediante un endoscopio o por vía fluoroscópica, puede requerirse la obtención *con trocar* de una muestra del tumor, para biopsia; se obtiene una cantidad de tejido bastante menor y el diagnóstico es menos seguro. Sin embargo, este procedimiento a menudo proporciona información suficiente para establecer un procedimiento quirúrgico definitivo. La técnica menos fiable para el diagnóstico de un cáncer primario es la *aspiración con aguja fina*, que por lo general obtiene sólo una suspensión de células del interior de una masa. Este método (con guía estereotáctica de la aguja) es el más apropiado en los tumores cerebrales, y puede resultar útil para el diagnóstico de nódulos tiroideos y en la confirmación de una enfermedad persistente o recurrente en un paciente con un cáncer conocido, pero este procedimiento se utiliza en exceso para el diagnóstico del cáncer primario. Sería preferible realizar una intervención abierta mayor para obtener más tejido en la mayor parte de las localizaciones. Las técnicas de biopsia que implican cortar el tumor tienen el riesgo de facilitar la diseminación del tumor.

Estadificación

Como se señaló en el capítulo 66, un componente importante del tratamiento del cáncer es definir bien el alcance de la enfermedad. Los estudios radiográficos y otras técnicas de diagnóstico por imagen pueden ser útiles para definir el estadio clínico; sin embargo, la estadificación anatomopatológica requiere definir el alcance de la afección documentando la presencia histológica de tumor en las muestras de tejido obtenidas mediante un procedimiento quirúrgico. La toma de muestras de los ganglios linfáticos axilares en el cáncer de mama y la toma de muestras de los ganglios linfáticos durante la laparotomía para los linfomas y los cánceres testicular y de colon y otros cánceres intraabdominales proporcionan una información crucial para la planificación del tratamiento y pueden establecer el alcance y la naturaleza del tratamiento del cáncer primario.

Tratamiento

La cirugía es quizá el medio más eficaz para tratar el cáncer. Cerca de 40% de los pacientes con

cáncer se curan en la actualidad mediante cirugía. Por desgracia, una gran proporción de los pacientes con tumores sólidos (quizá 60%) tienen una enfermedad metastásica que no es accesible a la extirpación. Sin embargo, incluso cuando la enfermedad no puede curarse mediante la cirugía sola, la extirpación del tumor puede ofrecer importantes beneficios, como son el control local del tumor, la conservación de la función del órgano, una citorreducción que permite que el tratamiento posterior funcione mejor y una información de estadificación sobre el alcance de la afección. La cirugía del cáncer con finalidad curativa suele planificarse para lograr una escisión completa del tumor con un margen suficiente de tejido normal (el margen varía según el tumor y la anatomía), tocando el tumor lo menos posible con el fin de evitar la diseminación vascular y linfática, y reduciendo al mínimo el riesgo quirúrgico. La ampliación del procedimiento a la resección de los ganglios linfáticos de drenaje permite obtener información pronóstica, pero estas resecciones por sí solas no suelen mejorar la supervivencia.

Cada vez se están poniendo en práctica con mayor frecuencia los métodos laparoscópicos para tumores abdominales y pélvicos primarios. La diseminación a los ganglios linfáticos puede valorarse utilizando el método del ganglio centinela, en el que se define el primer ganglio linfático de drenaje que se encontraría el tumor inyectando durante la intervención un colorante y resecando el primer ganglio que adquiera una coloración azul. La evaluación del ganglio centinela sigue siendo objeto de pruebas clínicas, pero parece proporcionar información fiable sin los riesgos (linfedema, angiosarcoma linfático) vinculados a la resección de todos los ganglios regionales. Los adelantos registrados en la quimioterapia coadyuvante y en la radioterapia posquirúrgica han permitido una reducción sustancial en el alcance de la cirugía primaria necesaria para obtener los mejores resultados. Así, la lumpectomía con radioterapia es tan eficaz como la mastectomía radical modificada para el cáncer de mama, y la cirugía con conservación del miembro seguida de quimioterapia y radioterapia coadyuvante ha sustituido a los procedimientos quirúrgicos primarios radicales con amputación y desarticulación que solían realizarse en el tratamiento de los rabdomiosarcomas de la infancia. También se está utilizando una cirugía más limitada para conservar la función de los órganos, como sucede en los cánceres de laringe y de vejiga. La magnitud de las intervenciones necesarias para controlar y curar de forma óptima el cáncer también se ha visto reducida gracias a los adelantos técnicos; por ejemplo, la grapa anastomótica circular ha permitido unos márgenes más estrechos (<2 cm) en el cáncer de colon sin afectar las tasas de control, y muchos pacientes que habrían sido sometidos a colostomías han podido conservar una anatomía normal.

En algunos contextos, por ejemplo, el cáncer testicular voluminoso o el cáncer de mama en estadio III, la cirugía no es la primera modalidad de tratamiento empleada. Tras una biopsia diagnóstica inicial, se administran quimioterapia, radioterapia, o ambas, para reducir el tamaño del tumor y controlar clínicamente la enfermedad metastásica no detectada, y este tratamiento va seguido de un procedimiento quirúrgico destinado a eliminar las masas residuales. Es lo que se llama *terapéutica neoadyuvante*. Debido a que la secuencia del tratamiento es crucial para el éxito y es diferente del método estándar de cirugía inicial, es imperativo que exista coordinación entre el

cirujano oncológico, el oncólogo radioterapeuta y el oncólogo médico.

La cirugía puede ser curativa en un subgrupo de pacientes con enfermedad metastásica. Los pacientes con metástasis pulmonares de un osteosarcoma pueden curarse mediante la resección de las lesiones pulmonares. En los pacientes con cáncer de colon que tienen menos de cinco metástasis hepáticas restringidas a un lóbulo y ninguna metástasis extrahepática, la lobulectomía hepática puede producir una supervivencia sin la enfermedad a largo plazo en 25% de los pacientes seleccionados. La cirugía también se puede asociar a efectos antineoplásicos sistémicos. En el contexto de los tumores que responden a las hormonas, la ovariectomía, la adrenalectomía, o ambas, pueden controlar la producción de estrógenos, y la orquiectomía puede reducir la producción de andrógenos, ambos con efectos en el crecimiento de los tumores metastásicos. Si la resección de la lesión primaria se realiza en presencia de metástasis, el cambio de comportamiento del tumor que se observa con mayor frecuencia es la aceleración del crecimiento, quizá dependiente de la eliminación de una fuente de inhibidores de la angiogénesis y reguladores del crecimiento relacionados con la masa presentes en el tumor. No obstante, en raras ocasiones (ciertos cánceres renales), la resección del tumor primario se vincula con la regresión de las lesiones metastásicas. De igual forma, la esplenectomía en ciertos casos de linfoma puede asociarse a la regresión de la enfermedad en localizaciones remotas. Este fenómeno, llamado *efectoabscopal*, se atribuye a la eliminación de una fuente de crecimiento o de factores angiogénicos de los cuales depende el crecimiento en los lugares remotos.

Paliación

La cirugía se utiliza de diversas formas para el tratamiento de apoyo: inserción de catéteres venosos centrales, evaluación diagnóstica de infiltrados pulmonares, control de derrames pleurales y pericárdicos y de ascitis, interrupción de la vena cava para la embolia pulmonar recurrente, estabilización de los huesos de carga debilitados por el cáncer y control de la hemorragia, entre otros. La derivación quirúrgica de obstrucciones gastrointestinales, de las vías urinarias o de las vías biliares, puede aliviar los síntomas y prolongar la supervivencia. Los procedimientos quirúrgicos pueden proporcionar alivio del dolor intratable por otros medios o revertir la disfunción neurológica (descompresión medular). La esplenectomía puede aliviar la sintomatología y revertir el hiperesplenismo. El tratamiento intratecal o intrahepático se basa en la colocación quirúrgica de portales de infusión apropiados. La cirugía puede corregir otros efectos tóxicos relacionados con el tratamiento, como las adherencias y las estenosis.

Rehabilitación

Los procedimientos quirúrgicos también son valiosos para restablecer en su totalidad la salud de un paciente con cáncer. Pueden requerirse procedimientos ortopédicos para garantizar una ambulación correcta. La reconstrucción mamaria puede tener un enorme impacto en la percepción de la paciente de un tratamiento satisfactorio. La cirugía plástica y reconstructiva puede corregir los efectos dis-figurantes del tratamiento primario.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Principios de la quimioterapia

La *oncología médica* es la subespecialidad de medicina interna que atiende y diseña los métodos para el tratamiento de pacientes con cáncer, en colaboración con oncólogos quirúrgicos y radiólogos. Es crucial que el oncólogo médico conozca y sepa aplicar los fármacos que pueden tener un efecto beneficioso en la evolución de la enfermedad o influir de manera favorable en la calidad de vida.

Antecedentes históricos

El tratamiento de pacientes con cáncer utilizando agentes químicos con la esperanza de provocar la regresión de tumores establecidos o de lentificar la velocidad de crecimiento tumoral surgió por analogía con la propuesta de Ehrlich de que era posible destruir selectivamente las bacterias por la acción de compuestos que actuarían como "balas mágicas". La recomendación actual de determinados compuestos con selectividad contra las células cancerosas se basa en la observación de los efectos tóxicos para la médula ósea de las mostazas de sulfuro y de nitrógeno, cuya utilidad se advirtió por primera vez durante la guerra química. Estas observaciones, en el decenio de 1940, llevaron a Gilman y colaboradores a realizar los primeros experimentos clínicos, en los cuales constataron regresiones notables de tumores hematopoyéticos. Dado que estos compuestos producían modificación covalente del DNA, de esta manera se identificó la estructura del DNA como posible objetivo de los esfuerzos de diseño farmacológico encaminados a producir agentes antineoplásicos. Los estudios bioquímicos que demostraban el hecho de que las células tumorales en crecimiento necesitaban precursores de ácidos nucleicos fue la base de los estudios casi contemporáneos de Farber sobre los análogos del folato. La curación de los pacientes con coriocarcinoma avanzado por medio de metotrexato en el decenio de 1950 proporcionó un ímpetu adicional para definir la utilidad de los agentes quimioterapéuticos en muchos tipos de tumores diferentes. Esto tuvo como resultado diversos esfuerzos por comprender las necesidades metabólicas específicas de la biosíntesis de ácidos nucleicos y llevó al diseño, racional para su época, de compuestos que podrían bloquear selectivamente la síntesis de DNA en las células cancerosas en proliferación. La capacidad de las manipulaciones hormonales, incluida la ovariectomía y la orquiectomía, de causar regresiones de los cánceres de mama y de próstata, respectivamente, proporcionó la justificación para los esfuerzos por bloquear diversos aspectos de la función hormonal en los tumores hormonodependientes. El dato accidental de que ciertos agentes tóxicos derivados de bacterias o plantas podían afectar al DNA normal o a la función del

huso mitótico permitió completar el arsenal terapéutico clásico de los "agentes quimioterapéuticos contra el cáncer" con una seguridad y una eficacia demostradas en el tratamiento de ciertos cánceres.

Puntos terminales de la acción de los medicamentos

Los agentes quimioterapéuticos pueden utilizarse para el tratamiento del cáncer activo clínicamente manifiesto. En el cuadro 70-1, **A** se listan los tumores que se consideran curables con los agentes quimioterapéuticos generalmente disponibles, cuando se utilizan para combatir cánceres diseminados o metastásicos. Si un tumor se circunscribe a un solo sitio, debe considerarse formalmente la intervención quirúrgica o la radioterapia primaria, ya que estas modalidades de tratamiento pueden ser curativas como tratamientos locales. La quimioterapia puede utilizarse tras el fracaso de estas modalidades para erradicar un tumor local, o como parte de un método multimodal para ofrecer tratamiento primario a un tumor clínicamente circunscrito. En este caso, puede permitir la conservación del órgano cuando se administra con radiación, como en la laringe u otras localizaciones de las vías aéreas superiores; o puede sensibilizar tumores a la radioterapia cuando se administra, por ejemplo, a pacientes que reciben al mismo tiempo radiación para el tratamiento de un cáncer de pulmón o de cuello uterino (cuadro 70-1, **B**). La quimioterapia puede administrarse como coadyuvante, es decir, además de la intervención quirúrgica (cuadro 70-1, **C**) o de la radiación, después que se ha resecado todo el tumor clínicamente ostensible. Esta aplicación de la quimioterapia puede tener potencial curativo en las neoplasias de mama y colorrectales, ya que procura eliminar el tumor clínicamente no manifiesto que pudo haberse diseminado. Según se mencionó, los tumores pequeños a menudo tienen fracciones de crecimiento altas, por lo cual son intrínsecamente más susceptibles a la acción de los agentes antiproliferativos. La quimioterapia se emplea de manera sistemática en regímenes de dosis "convencional". En general, estas dosis producen efectos secundarios agudos reversibles que consisten principalmente en mielosupresión transitoria, a veces sin efectos tóxicos gastrointestinales (náusea), que se controlan fácilmente. Los regímenes de quimioterapia de dosis alta se basan en la observación de que la curva de concentración-efecto de muchos agentes antineoplásicos es bastante abrupta, y una mayor dosis puede producir un efecto terapéutico notablemente mayor, aunque al precio de complicaciones que pueden poner en peligro la vida y que requieren un soporte intensivo, por lo común en forma de soporte de médula ósea o de células madre del propio paciente (*autotrasplante*) o de donantes compatibles para los loci de histocompatibilidad (*alotrasplante*). Con todo, los regímenes de dosis altas tienen un claro potencial curativo en contextos clínicos específicos (cuadro 70-1, **D**).

Cuadro 70-1. Respuesta de los tumores a la quimioterapia

A. Tumores avanzados con posibilidad de curación
Leucemia linfoide aguda y mieloide aguda (niños/adultos)
Enfermedad de Hodgkin (niños y adultos)
Linfomas: algunos tipos (niños y adultos)
Neoplasias de células germinales
Carcinoma embrionario
Teratocarcinoma
Seminoma o disgerminoma
Coriocarcinoma
Carcinoma trofoblástico de la gestación
Neoplasia en niños
Tumor de Wilms
Rabdomiocarcinoma embrionario
Sarcoma de Ewing
Neuroepitelioma periférico
Carcinoma pulmonar microcítico
Carcinoma de ovario
B. Tumores avanzados con posibilidad de curación con quimioterapia y radioterapia
Carcinoma escamoso (cabeza y cuello)
Carcinoma escamoso (ano)
Carcinoma de mama
Carcinoma de cuello uterino
Carcinoma pulmonar no microcítico (estadio III)
Carcinoma pulmonar microcítico
C. Tumores con posibilidad de curación con quimioterapia coadyuvante de la cirugía
Carcinoma de mama
Carcinoma colorrectal[a]
Sarcoma osteogénico
Sarcoma de tejidos blandos
D. Tumores con posibilidad de curación con "dosis altas" de quimioterapia con soporte de células madre
Leucemias recidivantes, linfoide y mieloide
Linfomas recidivantes, hodgkinianos y no hodgkinianos
Leucemia mieloide crónica

Mieloma múltiple
E. Tumores que se atenúan con la quimioterapia, pero no curan
Carcinoma de vejiga
Leucemia mieloide crónica
Leucemia de células pilosas
Leucemia linfocítica crónica
Linfoma: algunos tipos
Mieloma múltiple
Carcinoma gástrico
Carcinoma de cuello uterino
Carcinoma endometrial
Sarcoma de tejidos blandos
Cáncer de cabeza y cuello
Carcinoma de la corteza suprarrenal
Neoplasias de las células de los islotes
Carcinoma de mama
Carcinoma colorrectal
F. Tumores que en estadios avanzados responden poco a la quimioterapia
Carcinoma de páncreas
Neoplasias de las vías biliares
Carcinoma renal
Carcinoma de tiroides
Carcinoma de vulva
Carcinoma pulmonar no microcítico
Carcinoma de próstata
Melanoma
Carcinoma hepatocelular

[a] El recto también recibe radioterapia.

Karnofsky fue de los primeros en defender la evaluación del beneficio de un agente quimioterapéutico cuantificando con todo cuidado su efecto en el tamaño tumoral y utilizando estas medidas para decidir de forma objetiva la base para un tratamiento futuro de un paciente específico o para una evaluación clínica adicional del potencial del fármaco. Se define por convención una respuesta parcial (*partial response*, PR) como una reducción de por lo menos un 50% en el área bidimensional del tumor; la respuesta completa (*complete response*, CR) denota la desaparición de todo el tumor; el avance de la enfermedad implica un aumento >25% en el tamaño de lesiones

existentes respecto de la enfermedad inicial o de la mejor respuesta o en cuanto al desarrollo de nuevas lesiones; y "enfermedad estable" hace referencia al proceso que no encaja en ninguna de las categorías mencionadas. Los sistemas de evaluación propuestos en tiempo más reciente se basan en la medición unidimensional, pero el intento es similar para definir rigurosamente la evidencia de la actividad del agente en la valoración de su utilidad para el paciente.

Si no es posible la curación, debe emprenderse la quimioterapia, con el objetivo de paliar algún aspecto del efecto del tumor en el hospedador. Los tumores que por lo común pueden abordarse de forma significativa con intención paliativa se recogen en el cuadro 70-1, **E**. Es frecuente que los síntomas relacionados con el tumor se manifiesten por dolor, pérdida de peso o algún síntoma local relacionado con el efecto del tumor en las estructuras normales. Los pacientes tratados con intención paliativa deben ser conscientes de su diagnóstico y de las limitaciones del tratamiento propuesto, deben tener acceso a estrategias paliativas adecuadas en caso de que decidan no recibir tratamiento y deben tener un "estado funcional" apropiado [de acuerdo con algoritmos de valoración como los de Karnofsky o del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)]. Los pacientes con estado funcional cero del ECOG (*performance status 0*, PS0) no presentan síntomas; los pacientes PS1 presentan síntomas leves que no requieren tratamiento; los pacientes PS2 presentan síntomas que requieren algún tratamiento; los pacientes PS3 tienen síntomas discapacitantes, pero que les permiten la ambulación durante >50% del día; los pacientes PS4 tienen capacidad de ambulación <50% del día. Sólo los pacientes PS0 a PS2 suelen considerarse apropiados para el tratamiento paliativo (no curativo). Si existe potencial curativo, incluso los pacientes con un mal estado funcional pueden tratarse, pero su pronóstico suele ser peor que el de los pacientes con un buen estado funcional tratados con regímenes similares.

Trayectoria para el descubrimiento y desarrollo de nuevos fármacos

La utilidad de cualquier fármaco está gobernada por el grado con el que una dosis dada produce un resultado útil (efecto terapéutico; en el caso de los agentes antineoplásicos, toxicidad para las células tumorales) en contraposición con un efecto tóxico, que refleja lesión del hospedador. El *índice terapéutico* representa el grado de separación entre las dosis tóxica y terapéutica. Los fármacos realmente útiles tienen grandes índices terapéuticos, y esto suele ocurrir cuando la diana farmacológica se expresa en el compartimiento causante de la enfermedad y no en el compartimiento normal. Tradicionalmente, la toxicidad selectiva de un agente para un órgano depende de la expresión de la diana del agente; o lo que es lo mismo, la acumulación diferencial en o la eliminación de compartimientos donde se experimenta o se reduce la toxicidad, respectivamente. Los agentes antineoplásicos "citotóxicos convencionales" actuales tienen la desafortunada propiedad de que sus dianas se encuentran tanto en el tejido normal como en el tumoral. En general, pues, tienen índices terapéuticos relativamente estrechos.

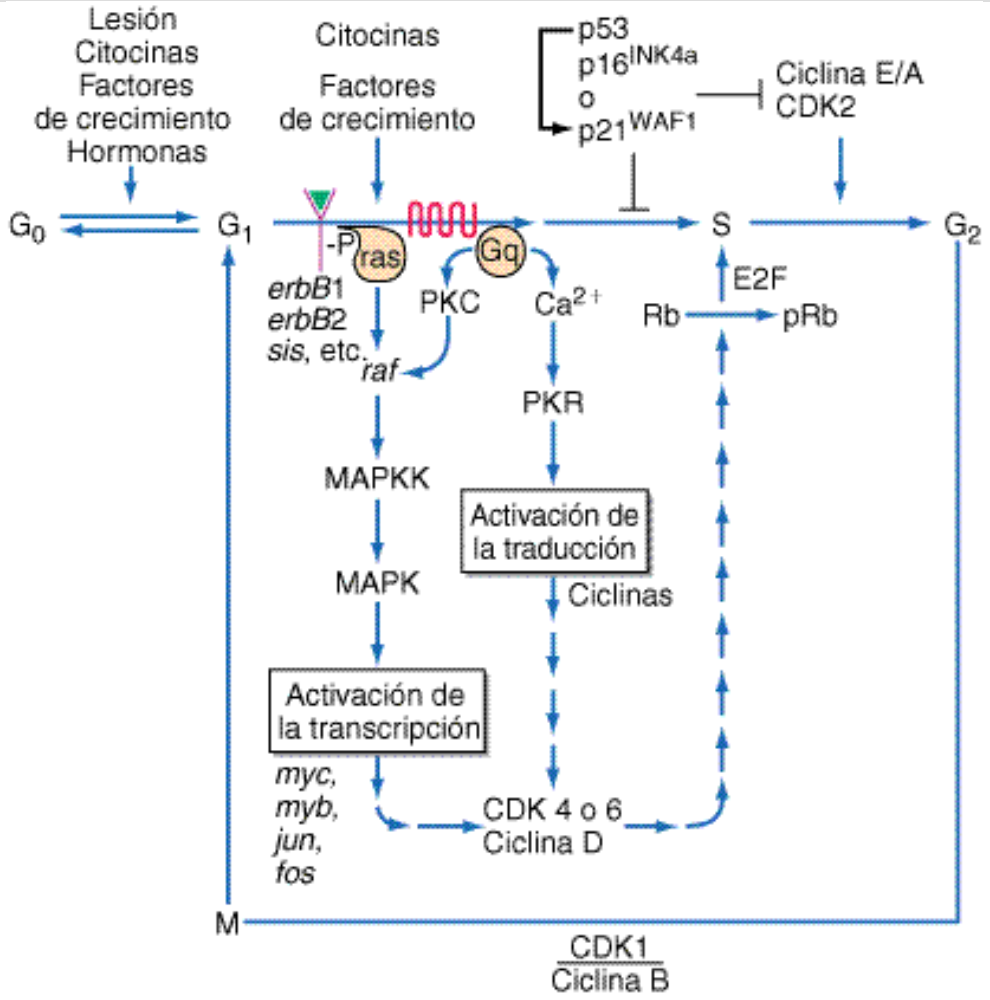
Los agentes promisorios para el tratamiento del cáncer se han detectado en el pasado de forma empírica mediante la búsqueda selectiva de efectos antiproliferativos en tumores de animales o de

seres humanos en roedores hospedadores o mediante la inhibición del crecimiento de las células tumorales en cultivo de tejido. Una pauta óptima para la demostración de la actividad antineoplásica en animales se define aún mejor en los estudios preclínicos, al igual que la formulación óptima para una vía de administración y pauta determinadas. Las pruebas de seguridad en dos especies con una pauta de administración análoga define la dosis de comienzo para un ensayo de fase I en seres humanos. Ésta se establece como una fracción, por lo general un sexto a un décimo, de la dosis justa que tendrá efectos tóxicos fácilmente reversibles en las especies animales más sensibles. Luego, durante las pruebas humanas de fase I, se aumentan gradualmente las dosis del fármaco hasta que se observe un estado tóxico reversible. La toxicidad limitante de la dosis (*dose-limiting toxicity*, DLT) define una dosis que posee mayor toxicidad que lo que sería aceptable en la práctica sistemática, permitiendo la definición de una dosis máxima tolerada más baja (*maximal tolerated dose*, MTD). La presentación de efectos tóxicos se correlaciona en lo posible con las concentraciones plasmáticas del fármaco. La MTD, o una dosis justamente menor que ésta, suele ser la adecuada para los estudios de fase II, en los que se administra una dosis establecida a un grupo relativamente homogéneo de pacientes para tratar de definir si el fármaco produce regresión de los tumores. Un agente "activo" tiene convencionalmente tasas de PR de por lo menos 20 a 25% con efectos secundarios reversibles que no son mortales, y que entonces pueden ser apropiados para estudio en los ensayos de fase III en los que se valora la eficacia en comparación con el tratamiento estándar o con ningún otro tratamiento. La respuesta no es más que el indicador más inmediato del efecto del fármaco. Para que sean clínicamente valiosas, las respuestas deben traducirse en un beneficio clínico. Esto se establece de manera convencional por un efecto beneficioso en la supervivencia global, o por lo menos un mayor tiempo necesario para el avance adicional de la enfermedad. Se están realizando esfuerzos para cuantificar los efectos de los agentes anticancerosos sobre la calidad de vida. Los estudios clínicos de fármacos antineoplásicos por lo general utilizan una escala de graduación de la toxicidad en la que los efectos tóxicos de grado I no requieren tratamiento; los de grado II requieren tratamiento sintomático pero no son letales; los efectos tóxicos de grado III pueden ser letales si no se tratan; los efectos tóxicos de grado IV realmente son letales; y los efectos tóxicos de grado V son los que originan el deceso del paciente.

El proceso de desarrollo de fármacos contra el cáncer probablemente evolucionará de forma relevante en el futuro cercano, dado que 1) el análisis molecular de los tumores de los seres humanos define con mayor precisión las dianas moleculares que pueden ser el centro de atención de los esfuerzos destinados al descubrimiento de nuevos fármacos, y 2) los ensayos clínicos se emprenden sólo después de haber desarrollado un medio de valorar el comportamiento del fármaco en relación con su diana. La base de nuestro optimismo y del cambio previsto en la metodología de los ensayos clínicos nace del conocimiento creciente de las bases de la incidencia y el avance del cáncer. El cáncer se origina en lesiones genéticas que causan un exceso de crecimiento o división de las células, con una muerte celular deficiente (cap. 68). Además, el fracaso de la diferenciación celular origina una alteración de la posición y la capacidad de las células de proliferar mientras no

reciben las señales de regulación celular normales. En la figura 70-2 se muestra un esquema global de la evolución del cáncer. En condiciones normales, las células que se encuentran en un estado diferenciado se estimulan y entran en el ciclo celular desde el estado inactivo, o "G_0", o continúan tras completar un ciclo de división celular previo en respuesta a señales ambientales, entre ellas señales del factor de crecimiento y señales hormonales. La célula avanza por la fase G_1 y entra en la fase S tras pasar por los denominados "puntos de control", que son puntos de transición regulados bioquímicamente, para garantizar que el genoma está "listo" para la replicación. Las cinasas dependientes de ciclina (*cyclin-dependent kinase*, CDK) son enzimas que de manera crítica regulan el avance del ciclo celular de una fase a la siguiente. Un punto de control importante está mediado por el producto del gen de supresión tumoral p53; éste ejerce una regulación positiva del inhibidor $p21^{WAF1}$ de la función de las cinasas dependientes de ciclinas (CDK), que actúa en las CDK 4 o 6. Estas moléculas también pueden inhibirse por los inhibidores de la CDK $p16^{INK4A}$ y $p27^{KIP1}$ y, a su vez, se activan por las ciclinas de la familia D (que aparecen durante G_1) y por la secuencia correcta de fosforilaciones reguladoras. Las CDK 4 o 6 activadas fosforilan y de esta forma inactivan el producto del gen de predisposición al retinoblastoma, *pRb*, que en su estado no fosforilado forma un complejo con los factores de transcripción de la familia E2F. El *pRb* fosforilado libera E2F, que activa genes que son importantes para completar la replicación del DNA durante la fase S, cuyo avance es promovido por la CDK2 actuando en combinación con las ciclinas A y E. Durante la fase G_2 tiene lugar otro punto de control, en el que la célula se cerciora de que se completa la síntesis correcta del DNA. Las células pasan entonces a la fase M bajo la influencia de la CDK1 y la ciclina B. Las células pueden entrar más tarde en otro ciclo de división o entrar en un estado quiescente diferenciado.

FIGURA 70-2.



Bases del crecimiento y avance de las neoplasias. En condiciones normales, las células se estimulan y entran en un estado de proliferación mediante la acción de factores de crecimiento, señales de posicionamiento o citocinas. Las células entran en la fase G_1 bajo la influencia de las vías de señalización normales, entre ellas las de los receptores tirosincinasa acoplados a los protooncogenes ras o los receptores de siete dominios transmembrana acoplados mediante proteínas heterotriméricas de unión a nucleótidos de guanina (0), en particular Gq ligada a vías de señalización mediadas por calcio y lípidos mediante la proteincinasa C (*protein kinase C*, PKC). Las células activan la transcripción y la traducción de moléculas reguladoras clave como las ciclinas, que activan a las cinasas dependientes de ciclinas (*cyclin-dependent kinases,* CDK) 4 o 6. La fosforilación de la proteína de predisposición al retinoblastoma (pRb) provoca la liberación de factores de transcripción E2F a un estado activo, lo que promueve la transcripción de múltiples genes, con avance por la fase S, en la que se replica el DNA. Las células tumorales poseen oncogenes activados como *erbB1, erbB2* y *sis* o productos del gen *ras* mutado que se activan tónicamente, de modo que la proliferación se produce de forma autonómica. *Raf* y las cinasas activadas por mitógenos, MAPKK y MAPK, amplifican la señal de crecimiento en una cascada de cinasas. Los "frenos" al avance del ciclo celular son el punto de control de la fase G_1 a S mediado por p53, por mediación de los inhibidores de la CDK $p16^{INK4a}$ y $p21^{WAF1}$. El avance por la fase S también es promovido por la CDK2 actuando en combinación con las ciclinas E y A, y el inicio del ciclo celular está gobernado por la acción de la CDK1 actuando conjuntamente con la ciclina B.

También se muestran en la figura 70-2 los lugares de acción de los protooncogenes, reguladores de la proliferación celular que, en un estado activo, promueven el crecimiento celular, y cuya desregulación genera oncogenes, descubiertos al principio como los genes codificados por virus formadores de tumores en animales. Los oncogenes pueden dividirse en dos familias: 1) los que

actúan en el citoplasma alterando la señalización relacionada con factores de crecimiento normal, como *ras*, *raf* y las tirosincinasas de las familias *src* y *erb*B o *sis*; y 2) oncogenes nucleares, incluidos *jun*, *fos*, *myc* y *myb*, que actúan alterando el control de la transcripción de casetes de genes. En cambio, los genes supresores de tumores, incluidos el *p53* y el *pRb*, actúan como "frenos" celulares cuya función normal consiste en inhibir o impedir el crecimiento celular no regulado. La capacidad de dividirse de forma indefinida la proporciona la activación de la telomerasa, que permite la replicación continuada de los cromosomas resolviendo la necesidad específica de los extremos cromosómicos de renovarse continuamente hasta la longitud adecuada para permitir una mitosis normal. La capacidad de invadir y metastatizar se debe a la elaboración de metaloproteasas de la matriz y activadores del plasminógeno y a la capacidad de reclutar células del estroma del hospedador en el lugar de invasión mediante angiogénesis inducida por el tumor.

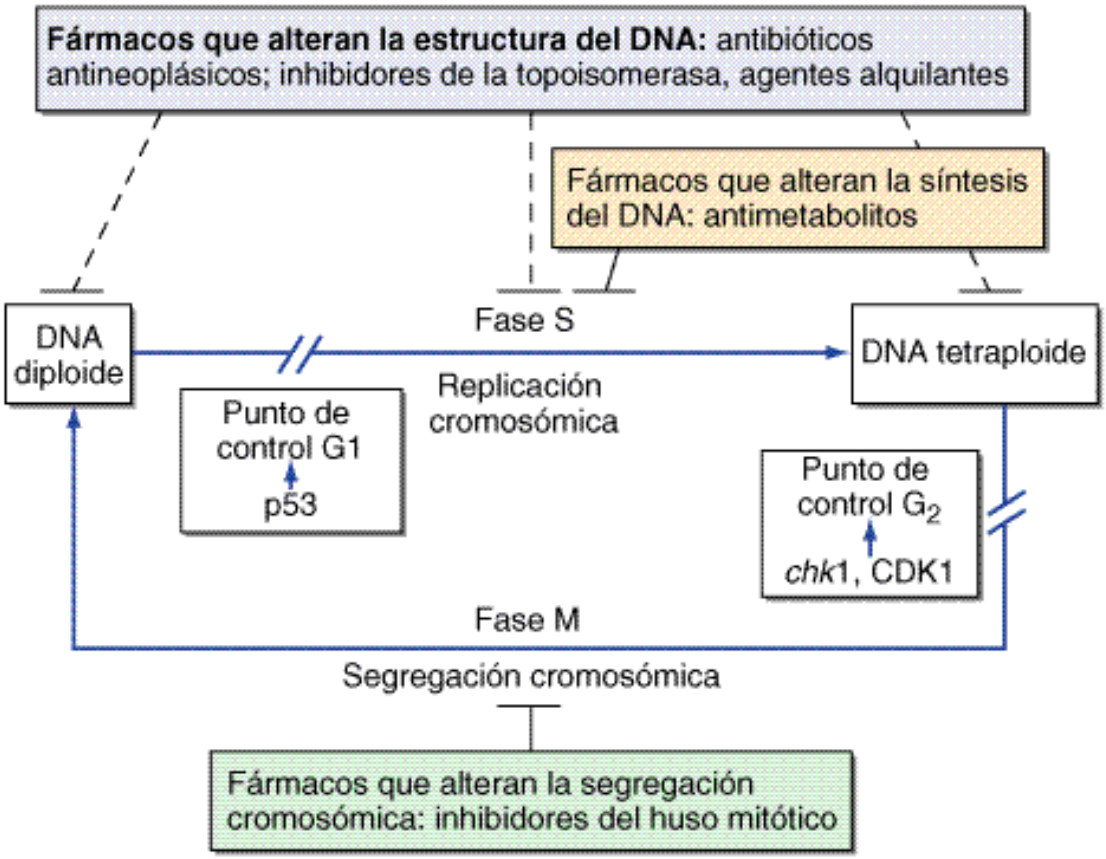
Los fármacos que se utilizan en la actualidad para el tratamiento del cáncer se centran principalmente en las propiedades bioquímicas del ácido nucleico y en la estructura o función del huso mitótico. Es posible que los fármacos del futuro intenten sustituir la pérdida de función de los genes supresores de tumores; contrarrestar la acción de los oncogenes activados; influir sobre la capacidad de las células para morir; impedir la replicación normal de los extremos cromosómicos; infectar las células con virus diseñados para replicarse en el medio del cáncer, pero no en la célula normal; producir la diferenciación celular con la salida del ciclo celular mediante la activación de los genes apropiados; y utilizar estrategias inmunológicas, incluido el uso de anticuerpos y de células diseñadas mediante ingeniería genética dirigidas a las proteínas nuevas de membrana que se expresan en la superficie de las células cancerosas.

Bases biológicas de la quimioterapia contra el cáncer

La idea clásica de la regresión de los tumores por los agentes quimioterapéuticos se centraba en modelos como el sistema de la leucemia murina L1210, en el que las células cancerosas crecen exponencialmente tras la inoculación en la cavidad peritoneal de un ratón isógeno. Se propuso que la interacción del fármaco con su diana bioquímica en la célula cancerosa tenía como resultado un "crecimiento desequilibrado" que no podía mantenerse y que por tanto conducía a la muerte de la célula, como resultado directo de la interacción con la diana del fármaco. Los agentes podían clasificarse (fig. 70-3) como agentes activos sobre el ciclo celular, específicos de fase (p. ej., antimetabolitos, purinas y pirimidinas en la fase S; alcaloides de la vinca en la fase M) y agentes inespecíficos de fase (p. ej., alquilantes y antibióticos antineoplásicos como las antraciclinas, la dactinomicina [antes actinomicina D] y la mitomicina), que pueden dañar el DNA en cualquier fase del ciclo celular pero que parecen bloquear la célula en G_2 de la fase S, antes de la división celular en un punto de control del ciclo celular. Las células detenidas en este punto de control pueden reparar las lesiones de su DNA. Se han definido los puntos de control en la transición G_1 a S, mediados por el gen supresor de tumor *p53* (lo que ha originado la caracterización del *p53* como "el guardián del genoma"); en la transición G_2 a M, con participación de la cinasa *chk1* que influye en la función de la CDK1; y durante la fase M, para garantizar la integridad del huso mitótico. La

importancia del concepto de los puntos de control deriva de la hipótesis de que la reparación de las lesiones producidas por la quimioterapia puede tener lugar mientras las células están detenidas en un punto de control; por consiguiente, la manipulación de la función de los puntos de control constituye una base importante para afectar a la resistencia a los agentes quimioterapéuticos.

FIGURA 70-3.



Localización de la acción farmacológica en el ciclo celular. Los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer pueden clasificarse en dos grandes grupos: agentes específicos de fase que actúan en las fases S- (antimetabolitos) y M-(inhibidores del huso mitótico), respectivamente, y agentes inespecíficos de fase que lesionan sus dianas en todo el ciclo pero que provocan la detención del avance del ciclo celular en los "puntos de control". El punto de control G_1 está mediado a través de la acción de p53 sobre las CDK 4, 6 y 2, y el punto de control G_2 está mediado en parte por la cinasa *chk1*, que actúa en la cinasa dependiente de ciclina-1.

Se postuló que la resistencia a los fármacos se origina en las células que no se encuentran en la fase adecuada del ciclo celular o a consecuencia de una reducción de la captación, la llegada insuficiente, el metabolismo del fármaco o la alteración de la diana, por ejemplo, por mutación o sobreexpresión. De hecho, se comprobó mediante experimentos con células que crecían en cultivos de tejido que el p170PGP (P-glucoproteína p170; producto del gen *mdr*) participaba en la entrada de los agentes quimioterapéuticos en las células resistentes. Determinadas neoplasias, en particular los tumores hematopoyéticos, tienen un pronóstico adverso si expresan niveles altos de p170PGP, y diversas estrategias han intentado modular la función de esta proteína.

Se propusieron las combinaciones de diversos agentes con el fin de ofrecer la oportunidad de

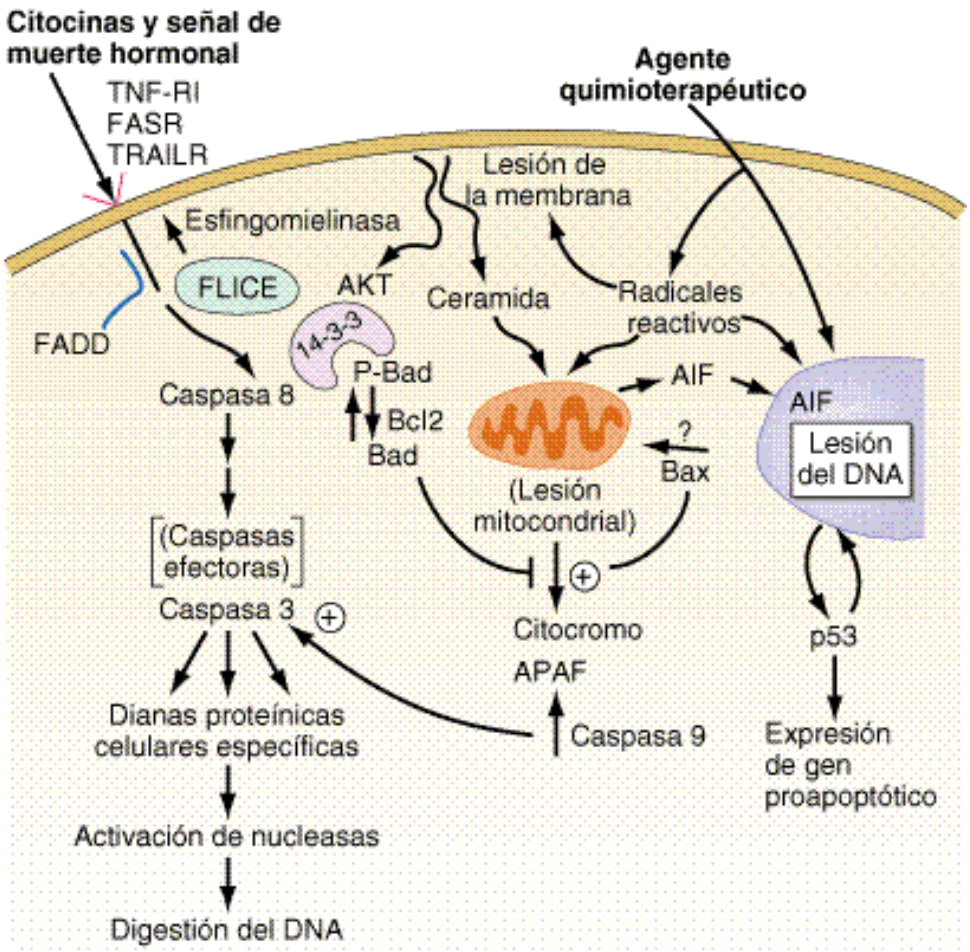
afectar a muchas dianas diferentes o a varias porciones del ciclo celular a la vez, en particular cuando los efectos tóxicos para el hospedador de los distintos componentes de la combi-nación eran diferentes. Se comprobó que las combinaciones eran de hecho más eficaces en modelos animales que los agentes únicos, en especial si el inóculo de células tumorales era alto. Esta tendencia llevó al diseño de los regímenes de "quimioterapia de combinación", en los que se combinaban agentes que actuaban por diferentes mecanismos (p. ej., un agente alquilante más un antimetabolito más un bloqueador del huso mitótico). Se escogían combinaciones específicas para concentrarse en fármacos cuya toxicidad individual para el hospedador fuera, a ser posible, diferente.

Este punto de vista de la acción de los fármacos contra el cáncer se ha simplificado mucho. La mayor parte de los tumores no crece siguiendo un patrón exponencial, sino que lo hacen con una cinética de Gompertz, en la que la velocidad del crecimiento tumoral disminuye a medida que aumenta la masa del tumor (fig. 70-1). Por consiguiente, un tumor tiene compartimientos quiescentes, diferenciados; compartimientos proliferantes y regiones tanto bien vascularizadas como necróticas. Además, se sabe ahora que la muerte celular es en sí un proceso sometido a una estrecha regulación. La *necrosis* es la muerte celular inducida, por ejemplo, por un daño físico, y cuyas características clave son la hinchazón de la célula y la rotura de la membrana celular. La *apoptosis*, o muerte celular programada, es un proceso muy ordenado por el cual las células responden muriendo a estímulos específicos, y supone una recapitulación de la muerte celular que se observa durante la ontogenia del organismo. El término *anoikis* designa la muerte de las células epiteliales tras la retirada del medio normal del sustrato, en particular por contacto célula a célula. Los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer pueden producir tanto necrosis como apoptosis. La apoptosis se caracteriza por la condensación de la cromatina (dando lugar a los "cuerpos apoptósicos"), la contracción celular y, en animales vivos, la fagocitosis por las células del estroma circundante sin signos de inflamación. Este proceso está regulado por los sistemas de transducción de señal que promueven la muerte de una célula tras alcanzarse un nivel de agresión determinado o por reacción a receptores de la superficie celular específicos que median las señales de muerte celular. La modulación de la apoptosis mediante la manipulación de las vías de transducción de señal constituyen la base para comprender las acciones de los fármacos que se utilizan en la actualidad y para el diseño de nuevas estrategias encaminadas a mejorar su utilización.

La perspectiva actual considera que la interacción de un agente quimioterapéutico con su diana, por ejemplo, de un agente alquilante con DNA, desencadena o es en sí misma una señal que inicia una "cascada" de pasos de señalización para iniciar una "fase de ejecución" en la que se activan proteasas, nucleasas y reguladores endógenos de la vía de la muerte celular. Los agentes quimioterapéuticos eficaces contra el cáncer son eficientes activadores de la apoptosis que actúan por medio de las vías de transducción de señal (fig. 70-4). Por ejemplo, en la vía a través de citocinas, ciertos ligandos exógenos como el ligando de Fas (*Fas ligand*, FasL) se unen a receptores de la superficie celular (CD95, Fas), o el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF) o su homólogo Apo2L se une a sus receptores conocidos y recluta directamente moléculas accesorias

para activar una cascada de proteasas (utilizando miembros de la familia de las caspasas [aspartilproteasas de cisteína –***c***ysteine ***asp***artyl prote***ases***]), dando lugar al proceso de apoptosis. En una segunda vía, la carencia del factor de crecimiento desencadena señales mal definidas que originan la activación de las proteasas. Los agentes quimioterapéuticos crean lesiones moleculares (en el DNA o en las membranas celulares) a consecuencia de la combinación con sus dianas moleculares respectivas. Estas lesiones las percibe un "sensor de daños" de la célula, cuya naturaleza molecular se desconoce, y que origina el desarrollo de lesiones mitocondriales. La liberación de factores mitocondriales (p. ej., APAF1, citocromo c) impulsa la activación de otro grupo de caspasas. El factor inductor de apoptosis (AIF) es otro factor mitocondrial que al liberarse puede translocarse al núcleo y promover por sí mismo lesión del DNA, sin necesidad de activar a las caspasas. La lesión de la membrana plasmática, por ejemplo, por radicales libres generados por ciertos agentes quimioterapéuticos, origina la activación de la esfingomielinasa ácida que libera componentes lipídicos como ceramidas, que a continuación desencadenan la apoptosis mediante diversas vías, entre ellas la lesión mitocondrial directa.

FIGURA 70-4.



Integración de las respuestas de muerte celular. La muerte celular mediante un mecanismo de apoptosis requiere la participación activa de la célula. Ante señales de muerte hormonales o de citocinas, los receptores activan a las aspartilproteasas de cisteína (caspasas) "hacia arriba", que a su vez digieren directamente las proteínas citoplásmicas y nucleares, lo que origina la activación de las caspasas "hacia abajo"; éstas causan la activación de nucleasas, produciendo la fragmentación característica del DNA que es el elemento clave de la apoptosis. Los agentes quimioterapéuticos que crean lesiones en el DNA parecen activar aspectos de este proceso a través de una vía que parece provocar lesiones mitocondriales, quizá por activación de la transcripción de genes cuyos productos pueden producir o modular la toxicidad de radicales libres. Además, el daño de la membrana con activación de las esfingomielinasas desemboca en la producción de ce-ramidas que pueden tener una acción directa sobre las mitocondrias. La proteína antiapoptótica bcl2 atenúa la toxicidad mitocondrial, mientras que los productos génicos proapoptóticos como bax antagonizan la acción del bcl2. Las mitocondrias dañadas liberan citocromo C y el "factor de activación de la apoptosis", el cual puede activar directamente a la caspasa 9, lo que da lugar a la propagación de una señal directa a otras caspasas hacia abajo mediante la activación de proteasas. La mitocondria también libera factor inductor de apoptosis (*apoptosis-inducing factor,* AIF) y luego puede experimentar translocación al núcleo, unirse a DNA y generar radicales libres que dañen más el DNA. Un estímulo proapoptótico adicional es la proteína bad, que puede formar un heterodímero con miembros de la familia del gen *bcl2* para antagonizar la apoptosis. Sin embargo, es importante el hecho de que la función de la proteína bad puede retardarse por su secuestro en forma de fosfo-bad mediante las proteínas adaptadoras 14-3-3. La fosforilación de bad está mediada por la acción de la AKT cinasa en una forma que define cómo los factores de crecimiento que activan a esta cinasa pueden retrasar la apoptosis y promover la supervivencia celular.

En tanto que los mecanismos apoptósicos son importantes para la regulación de la proliferación celular y del comportamiento de las células tumorales *in vitro*, no se sabe con certeza si *in vivo* todas las acciones de los agentes quimioterapéuticos que causan la muerte celular pueden atribuirse a mecanismos apoptósicos. La pérdida de la supervivencia clonogénica (que detecta por convención la capacidad de sobrevivir de unas pocas células) puede pronosticar la utilidad clínica de forma más fiable que la detección de cambios apoptósicos en la mayor parte de las células tumorales. No obstante, los cambios en las moléculas que regulan la apoptosis están claramente correlacionados con los resultados clínicos (p. ej., la sobreexpresión de bcl_2 en ciertos linfomas conlleva mal pronóstico; la expresión del producto génico proapoptótico bax se vincula con un mejor pronóstico en el carcinoma de ovario). Es necesaria una mejor comprensión de las relaciones entre la muerte celular y los mecanismos de supervivencia de la célula.

Agentes quimioterapéuticos utilizados en el tratamiento del cáncer

En el cuadro 70-2 se reseñan los agentes quimioterapéuticos que suelen utilizarse en el cáncer y los aspectos clínicos pertinentes sobre su uso. Los medicamentos y esquemas enunciados son ejemplos de regímenes que han resultado tolerables y útiles; las dosis específicas que pueden utilizarse en cada paciente varían un poco según cada protocolo o plan de tratamiento. Deberán vigilarse variaciones importantes en estos intervalos de dosis, para evitar o prevenir los efectos tóxicos. No se incluyen en el cuadro 70-2 los agentes hormonales dirigidos contra receptores, ya que los efectos secundarios suelen ser los que cabe esperar de la interrupción o intensificación del efecto hormonal, y las dosis utilizadas en la mayor parte de los casos son las que saturan adecuadamente

el receptor de la hormona propuesto. Los medicamentos enunciados pueden agruparse con fines prácticos en tres categorías generales: los que afectan al DNA, los que afectan a los microtúbulos y los agentes con acción específica a nivel molecular.

Cuadro 70-2. Ejemplos de pruebas genéticas e intervenciones posibles

Fármaco	Ejemplos de dosis usuales	Toxicidad	Interacciones, observaciones
AGENTES CON INTERACCIONES DIRECTAS CON EL DNA			
Alquiladores			
Ciclofosfamida	400-2 000 mg/m^2 IV	Médula (respeta relativamente plaquetas)	Metabolismo hepático es necesario para activar a la mostaza de fosforamida + acroleína
	100 mg/m^2 PO cada 24 h	Cistitis	Mesna protege contra el daño vesical por "dosis altas"
		Alquilador común[a]	
		Cardíaca (dosis altas)	
Mecloroetamina	6 mg/m^2 IV día uno y día ocho	Médula	Uso tópico en linfoma cutáneo
		Vesicante	
		Náusea	
Clorambucilo	1-3 mg/m^2 cada 24 h PO	Médula	
		Alquilador común[a]	
Melfalán	8 mg/m^2 cada 24 h x 5, PO	Médula (nadir tardío)	La disminución de la función renal retarda la depuración
		Gastrointestinal (dosis alta)	
Carmustina (BCNU)	200 mg/m^2 IV	Médula (nadir tardío)	
	150 mg/m^2 PO	Gastrointestinal, hígado (dosis alta)	
		Renal	

Lomustina (CCNU)	100-300 mg/m^2 PO	Médula (nadir tardío)	
Ifosfamida	1.2 g/m^2 por día cada 24 h x 5 + mesna	Mielosupresor	Análogo isomérico de la ciclofosfamida
		Vejiga	Más liposoluble
		Neurológico	Mayor actividad contra neoplasias testiculares y sarcomas
		Acidosis metabólica	Debe utilizarse mesna
		Neuropatía	
Procarbazina	100 mg/m^2 por día cada 24 h x 14	Médula	Se requiere metabolismo hepático e hístico
		Náusea	Efecto semejante al disulfiram con el etanol
		Neurológica	Actúa como la MAOI
		Alquilador común[a]	HBP después de alimentos ricos en tirosinasa
Dacarbazina (DTIC)	375 mg/m^2 IV día uno y día 15	Médula	Activación metabólica
		Náusea	
		Semejante a la influenza	
Temozolomida	150-200 mg/m^2 cada 24 h x cinco cada 28 días *o* 75 mg/m^2 cada 24 h x seis a siete semanas	Náusea y vómito	Mielosupresión infrecuente
		Cefalalgia o fatiga	
		Estreñimiento	
Altretamina (anteriormente hexametilmelamina)	260 mg/m^2 por día cada 24 h x 14 a 21 en cuatro dosis orales fraccionadas	Náusea	Activación hepática

		Neurológica (oscilación del talante)	Los barbitúricos la intensifican o la cimetidina los disminuye
		Neuropatía	
		Médula (menos)	
Cisplatino	20 mg/m^2 cada 24 h x 5 IV una cada tres a cuatro semanas *o* 100-200 mg/m^2 por dosis IV cada tres a cuatro semanas	Náusea	Mantener el flujo urinario alto; diuresis osmótica, vigilar ingresos y egresos K^1, Mg^{21}
		Neuropatía	Emetógeno: requiere prevención
		Auditiva	Dosis completa si la CrCl >60 ml/min y se tolera una carga de líquido
		Plaquetas medulares > leucocitos	
		Mg^{2+} renal, Ca^{2+}	
Carboplatino	365 mg/m^2 IV cada tres a cuatro semanas según se ajuste con base en la CrCl (depuración de creatinina)	Plaquetas medulares > leucocitos	Reducir dosis de acuerdo con CrCl: para AUC de 5-7 mg/ml/min (AUC = dosis/ [CrCl + 25])
		Náusea	
		Renal (dosis alta)	
Oxaliplatino	130 mg/m^2 cada tres semanas en 2 h *u* 85 mg/m^2 cada dos semanas	Náusea	Neurotoxicosis aguda reversible; la neurotoxicosis sensorial crónica se acumula con la dosis; espasmo laringofaríngeo reversible
		Anemia	
Antibióticos antitumorales			
Bleomicina	15-25 mg/día cada 24 h x cinco en carga intravenosa o IV continua	Pulmonar	Inactiva con hidrolasa de bleomicina (disminuye en pulmón y piel)

		Efectos cutáneos	Oxígeno mejora la toxicidad pulmonar
		Fenómeno de Raynaud	Disminución inducida por cisplatino en la CrCl puede aumentar la toxicidad cutánea o pulmonar
		Hipersensibilidad	Reducir dosis si CrCl <60 ml/min
Actinomicina D	10-15 μg/kg por día cada día x cinco en carga IV	Médula	Recordar radiación
		Náusea	
		Mucositis	
		Vesicante	
		Alopecia	
Mitramicina	15-20 μg/kg cada día por cuatro a siete (hipercalcemia) *o* 50 μg/kg cada tercer día x tres a ocho (antineoplásico)	Médula	Síndrome hemorrágico agudo
		Hígado	
		Renal	
		Mucositis	
		Hipocalcemia	
		Náusea	
		Vesicante	
Mitomicina C	6-10 mg/m^2 cada seis semanas	Médula	Tratar cánceres superficiales de la vejiga mediante infusión intravesical
		Vesicante	Toxicidad medular tardía
		Síndrome hemolítico-urémico	Toxicidad medular acumulativa
		Pulmonar	
		Cardiovascular-insuficiencia cardíaca	

Etopósido (VP16-213)	100-150 mg/m^2 IV cada día x tres a cinco días *o* 50 mg/m^2 vía oral cada día x 21 días *o* hasta 1 500 mg/m^2 por dosis (dosis alta con apoyo de célula madre)	Médula (leucocitos > plaquetas)	Metabolismo hepático–renal 30%
		Alopecia	Reducir dosis en caso de insuficiencia renal
		Hipotensión	Dependiente de esquema (cinco días mejor que un día)
		Hipersensibilidad (IV rápida)	Leucemógeno tardío
		Náusea	Acción antimetabolito acentuada
		Mucositis (dosis alta)	
Tenipósido (VM-26)	150-200 mg/m^2 dos veces por semana durante cuatro semanas	Médula	
		Alopecia	
Amsacrina	100-150 mg/m^2 IV cada día x cinco	Médula	Disminuir dosis en 30% si hay insuficiencia hepática o renal
		Mucositis	
		Náusea	
		Cardiovascular-arritmia (evitar hipocaliemia)	
Topotecán	20 mg/m^2 IV cada tres a cuatro semanas en 30 min *o* 1.5-3 mg/m^2 cada tres a cuatro semanas en 24 h *o* 0.5 mg/m^2 por día en 21 días	Médula	Reducir dosis en caso de insuficiencia renal
		Mucositis	No toxicidad hepática

		Náusea	
		Alopecia leve	
Irinotecán (CPT II)	100-150 mg/m^2 IV en 90 min cada tres a cuatro semanas *o* 30 mg/m^2 por día en 120 h	Diarrea: "de inicio temprano" con cólicos abdominales, bochornos, vómito; "de inicio tardío" después de varias dosis	El profármaco requiere depuración enzimática al fármaco activo "SN 38"
		Médula	La diarrea temprana posiblemente se debe a excreción biliar
		Alopecia	Diarrea tardía, utilizar loperamida "en dosis alta" (2 mg cada 2-4 h)
		Náusea	
		Vómito	
		Pulmonar	
Doxorrubicina y daunorrubicina	45-60 mg/m^2 dosis cada tres a cuatro semanas *o* 10-30 mg/m^2 dosis cada semana *o* régimen de infusión continua	Médula	Agregar heparina; la coadministración aumenta la depuración
		Mucositis	Paracetamol, el BCNU aumenta la toxicidad hepática
		Alopecia	Recordar radiación
		Cardiovascular aguda o crónica	
		Vesicante	
Idarrubicina	10-15 mg/m^2 IV cada tres semanas *o* 10 mg/m^2 IV cada día x tres	Médula	No establecidas
		Cardíaca (menos que la doxorrubicina)	
Epirrubicina	150 mg/m^2 IV cada tres semanas	Médula	No establecidas

		Cardíaca	
Mitoxantrona	12 mg/m^2 cada día x tres *o* 12-14 mg/m^2 cada tres semanas	Médula	Interactúa con heparina
		Cardíaca (menos que la doxorrubicina)	Menos alopecia y náusea que la doxorrubicina
		Vesicante (leve)	Recordar radiación
		Orina, escleróticas y uñas azules	
AGENTES DE INTERACCIÓN INDIRECTA CON DNA			
Antimetabolitos			
Desoxicoformicina	4 mg/m^2 IV cada tercera semana	Náusea	Se excreta en la orina
		Inmunosupresión	Reducir dosis en insuficiencia renal
		Neurológica	Inhibe la desaminasa de adenosina
		Renal	
6-Mercaptopurina	75 mg/m^2 PO *o* hasta 500 mg/m^2 PO (dosis alta)	Médula	Biodisponibilidad variable
		Hepática	Metabolizada por oxidasa de xantina
		Náusea	Disminuir dosis con alopurinol
			Mayor toxicidad con deficiencia de metiltransferasa de tiopurina
6-Tioguanina	2-3 mg/kg por día hasta tres a cuatro semanas	Medular	Biodisponibilidad variable
		Hepática	Mayor toxicidad con deficiencia de metiltransferasa de tiopurina
		Náusea	

Azatioprina	1-5 mg/kg por día	Medular	Se metaboliza a 6MP, por tanto, reducir dosis con alopurinol
		Náusea	Mayor toxicidad con deficiencia de metiltransferasa de tiopurina
		Hepática	
2-Clorodesoxiadenosina	0.09 mg/kg por día cada día x siete como infusión continua	Medular	Uso notable en leucemia de células vellosas
		Renal	
		Fiebre	
Hidroxiurea	20-50 mg/kg (peso corporal magro) PO cada día *o* 1-3 g/día	Medular	Disminuir la dosis en caso de insuficiencia renal
		Náusea	Aumenta el efecto antimetabolito
		Mucositis	
		Cambios cutáneos	
		Renal, hepática pulmonar y SNC rara	
Metotrexato	15-30 mg PO o IM cada día x tres a cinco *o* 30 mg IV días uno y ocho *o* 1.5-12 g/m^2 por día (con leucovorín)	Medular	Rescate con leucovorín
		Hepática o pulmonar	Se excreta en la orina
		Tubular renal	Disminuir dosis en insuficiencia renal
		Mucositis	NSAID aumentan la toxicidad renal
5-Fluorouracilo	375 mg/m^2 IV cada día x cinco *o* 600 mg/m^2 IV días uno y ocho	Medular	La toxicidad mejora con leucovorín

		Mucositis	La deficiencia de deshidrogenasa de dihidropirimidina aumenta la toxicidad
		Neurológica	Se metaboliza en los tejidos
		Cambios cutáneos	
Capecitabina	665 mg/m^2 cada 12 h continuo; 1 250 mg/m^2 cada 12 h durante dos semanas/ una sin medicación; 829 mg/m^2 cada 12 h por dos semanas/ una sin medicación + 60 mg/día de leucovorín	Diarrea	Profármaco de 5FU, debido a metabolismo intratumoral
		Síndrome de mano y pie	
Arabinósido de citosina	100 mg/m^2 por día cada día x siete en infusión continua *o* 1-3 g/m^2 por dosis en carga IV	Medular	Mejora la actividad de agentes alquilantes
		Mucositis	Se metaboliza en tejidos por desaminación
		Neurológica (dosis alta)	
		Conjuntivitis (dosis alta)	
		Edema pulmonar no cardiógeno	
Azacitidina	750 mg/m^2 por semana *o* 150-200 mg/m^2 por día x cinco a 10 (carga) o (IV continua)	Medular	Uso limitado a la leucemia
		Náusea	
		Hepática	
		Neurológica	
		Mialgia	

Gemcitabina	1 000 mg/m^2 IV cada semana x siete	Medular	
		Náusea	
		Hepática	
		Fiebre "síndrome de influenza"	
Fosfato de fludarabina	25 mg/m^2 IV cada día x cinco	Medular	Metilación alterada de DNA altera la expresión génica
		Neurológica	Reducción de la dosis con insuficiencia renal
		Pulmonar	
Asparaginasa	25 000 UI/m^2 cada tres a cuatro semanas *o* 6 000 UI/m^2 por día cada tercer día durante tres a cuatro semanas *o* 1 000-2 000 UI/m^2 durante 10-20 días	Síntesis de proteína	Bloquea la acción de metotrexato
		Factores de coagulación	
		Glucosa	
		Albúmina	
		Hipersensibilidad	
		SNC	
		Pancreatitis	
		Hepática	
Agentes antimitóticos			
Vincristina	1-1.4 mg/m^2 por semana	Vesicante	Depuración hepática
		Medular	Reducción de dosis con bilirrubina >1.5 mg/100 ml
		Neurológica	Régimen intestinal profiláctico

		Gastrointestinal: íleo o estreñimiento; hipotoxicosis vesical; SIADH	
		Cardiovascular	
Vinblastina	6-8 mg/m^2 por semana	Vesicante	Depuración hepática
		Medular	Reducción de la dosis igual que con vincristina
		Neurológica (menos común pero con un espectro similar al de otras vincas)	
		Hipertensión	
		Síndrome de Raynaud	
Vinorelbina	15-30 mg/m^2 por semana	Vesicante	Depuración hepática
		Medular	
		Alérgica o broncoespasmo (inmediata)	
		Disnea o tos (subaguda)	
		Neurológica (menos prominente pero de espectro similar al de otras vincas)	
Paclitaxel	135-175 mg/m^2 por infusión en 24 h *o* 175 mg/m^2 por infusión en 3 h *o* 140 mg/m^2 por infusión en 96 h *o* 250 mg/m^2 por infusión en 24 h más G-CSF	Hipersensibilidad	Premedicar con esteroides, bloqueadores de H_1 y H_2
		Medular	Depuración hepática
		Mucositis	Reducción de dosis como con vincas
		Alopecia	

		Neuropatía sensorial	
		Trastorno de la conducción cardiovascular	
		Náusea-infrecuente	
Docetaxel	100 mg/m^2 por infusión en 1 h cada tres semanas	Hipersensibilidad	Premedicación con esteroides, bloqueadores H_1 y H_2
		Síndrome de retención de líquido	
		Medular	
		Dermatológica	
		Neuropatía sensorial	
		Náusea infrecuente	
		Algo de estomatitis	
Fosfato de estramustina	14 mg/kg por día en tres a cuatro dosis fraccionadas con agua >2 h después de las comidas	Náusea	
	Evitar alimentos ricos en calcio	Vómito	
		Diarrea	
		CHF	
		Trombosis	
		Ginecomastia	
AGENTES ORIENTADOS A DIANAS MOLECULARES ESPECÍFICAS			
Imatinib	400 mg/día, continuo	Náusea	Mielosupresión no frecuente en indicaciones de tumores sólidos
		Edema periorbitario	
Tretinoína	45 mg/m^2 por día hasta respuesta completa o régimen basado en antraciclina en APL	Teratógena	Síndrome de diferenciación de APL: disfunción o infiltrado pulmonar, derrame pleural o pericárdico, fiebre
		Cutánea	

Bexaroteno	300-400 mg/m^2 por día, continuo	Hipercolesterolemia	Hipotiroidismo central
		Hipertrigliceridemia	
		Cutánea	
		Teratógena	
Gemtuzumab ogomicina	9 mg/m^2 en 2 h cada dos semanas, por lo general seguido de quimioterapia o trasplante de médula ósea	Neutropenia	Síndrome posinfusión: fiebre, escalofríos, hipotensión
		Trombocitopenia	Enfermedad venooclusiva hepática rara
		Hepática	Mucositis rara
Denileucina deftitox	9-18 μg/kg por día x cinco días cada tres semanas	Náusea y vómito	Hipersensibilidad aguda: hipotensión, vasodilatación, exantema, pesadez torácica
		Escalofríos o fiebre	Fuga vascular: hipotensión, edema, hipoalbuminemia, complicaciones trombóticas (MI, DVT, CVA)
		Astenia	
		Hepática	
DIVERSOS			
Trióxido de arsénico	0.16 mg/kg por día hasta 50 días en APL	↑ QT_c	Síndrome de diferenciación de APL (véase en Tretinoína)
		Neuropatía periférica	
		Dolor musculoesquelético	
		Hiperglucemia	

[a] Alquilador común: alopecia, pulmonar, infertilidad, más teratogénesis.

Nota: APL, leucemia promielocítica aguda (*acute promyelocytic leukemia*); AUC, área bajo la curva (*area under the curve*); CHF, insuficiencia cardíaca congestiva (*congestive heart failure*); SNC, sistema nervioso central; CrCl, depuración de creatinina (*creatinine clearance*); CVA, crisis cerebrovascular (*cerebrovascular accident*); DVT, trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*); G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; GI, gastrointestinal; HBP, hipertensión arterial (*high blood pressure*); MAOI, inhibidores de monoaminoxidasa (*monoamine oxidase inhibitors*); MI, infarto miocárdico (*myocardial infarction*); 6MP, 6-mercaptopurina; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*); SIADH, síndrome de hormona antidiurética inapropiada (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*).

Agentes de interacción directa con el DNA

Formación de aductos de dna covalente

Los agentes alquilantes como clase se descomponen, ya sea de forma espontánea o tras el metabolismo celular de un órgano normal o de un tumor, y originan intermediarios reactivos que modifican de forma covalente las bases del DNA. Esto origina el entrecruzamiento de las hebras de DNA o la aparición de roturas en el DNA a consecuencia de los efectos de reparación. El DNA "roto" o entrecruzado es intrínsecamente incapaz de completar la replicación normal y la división celular; además, es un potente activador de los puntos de control del ciclo celular y de las vías de señalización que activan la apoptosis. Como clase, los agentes alquilantes tienen efectos tóxicos similares, como son la mielosupresión, la alopecia, la disfunción gonadal, la mucositis y la fibrosis pulmonar. Difieren de forma sustancial en un espectro de efectos tóxicos en los órganos normales. Como clase, comparten la capacidad de producir "segundas" neoplasias, en particular leucemia, muchos años después de su uso, ante todo cuando se emplean en dosis bajas por períodos prolongados.

La mostaza nitrogenada (mecloretamina) es el agente prototípico de esta clase. Se descompone rápidamente en solución acuosa para generar un ion carbonio potencialmente bifuncional. Debe administrarse poco después de la preparación en una vía intravenosa de flujo rápido. Es un potente vesicante, y la infiltración puede reducirse sintomáticamente mediante la infiltración del lugar afectado con tiosulfato 1/6 *M*. Incluso sin infiltración, es frecuente la tromboflebitis aséptica. Puede utilizarse de forma tópica como solución diluida para los lin-fomas cutáneos, aplicación en la que tiene una notable incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Produce náusea moderada tras la administración intravenosa.

La ciclofosfamida es inactiva a menos que se metabolice por el hígado a 4-hidroxi-ciclofosfamida, que se descompone en especies alquilantes, así como en cloroacetaldehído y acroleína. Esta última provoca cistitis química, por lo cual debe mantenerse una hidratación excelente durante el uso de la ciclofosfamida. Si es grave, la cistitis puede tratarse satisfactoriamente con mesna (2-mercaptoetanosulfonato). La hepatopatía afecta a la activación del fármaco. El uso de ciclofosfamida puede asociarse a una neumonitis intersticial esporádica que origina fibrosis pulmonar, y las dosis altas utilizadas en los regímenes de preparación para el trasplante de médula

ósea pueden provocar disfunción cardíaca. La ifosfamida es un análogo de la ciclofosfamida que también se activa en el hígado, y es imprescindible administrarla junto con mesna para evitar la lesión de la vejiga. El uso de ifosfamida puede generar efectos en el sistema nervioso central (SNC), como somnolencia, confusión y psicosis. La incidencia de estos efectos parece estar relacionada con un área de superficie corporal pequeña o con la presencia de nefrectomía.

Existen otros agentes alquilantes de uso menos común. El clorambucilo provoca mielosupresión previsible, azoospermia, náusea y efectos secundarios pulmonares. El busulfán puede causar una mielosupresión profunda, alopecia y toxicosis pulmonar, pero preserva relativamente los linfocitos. Se ha restringido su uso sistemático en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica (*chronic myeloid leukemia*, CML) a favor del imatinib (Gleevec), hidroxiurea o el interferón (IFN), pero se sigue utilizando en los regímenes de preparación para el trasplante de médula ósea. El melfalán muestra una biodisponibilidad oral variable, y experimenta una extensa unión a la albúmina y a la glucoproteína acídica alfa$_1$. La mucositis aparece principalmente.

Las nitrosureas se descomponen en especies carbamoilantes que no sólo producen un patrón específico de toxicidad dirigida a pares de bases de DNA, sino que tienen además la capacidad de modificar covalentemente las proteínas. Comparten la característica de ejercer una toxicidad relativamente diferida en la médula ósea, que puede ser acumulativa y de larga duración. La estreptozotocina se distingue por el hecho de que su estructura similar a la glucosa le confiere una toxicidad específica contra las células de los islotes pancreáticos (por lo que está particularmente indicada contra los tipos de tumor derivados del mismo) así como en el hecho de que causa intoxicación renal en forma de síndrome de Fanconi, con aminoaciduria, glucosuria y acidosis tubular renal. La lomustina (metil CCNU) provoca daño glomerular y tubular directo, relacionado de forma acumulativa con la dosis y con el tiempo de exposición.

La procarbazina se metaboliza en el hígado y posiblemente en las células tumorales para generar diversos radicales libres y especies alquilantes. Además de la mielosupresión, produce efectos hipnóticos y otros efectos en el SNC, entre ellos pesadillas vívidas. Puede provocar un síndrome de tipo disulfiram con la ingestión de etanol. La altretamina (antes hexametilmelamina) y la tiotepa pueden originar químicamente especies alquilantes, aunque la naturaleza de la lesión del DNA no se ha caracterizado con exactitud en ninguno de los dos casos. La tiotepa puede utilizarse para el tratamiento intratecal de la meningitis neoplásica. La dacarbazina (DTIC) se activa en el hígado para generar el catión de alta reactividad metil diazonio. Causa sólo una modesta mielosupresión unos 21 a 25 días después de una dosis, pero provoca náusea importante el primer día de tratamiento. La temozolomida guarda una relación estructural con la dacarbazina, pero fue diseñada para ser activada mediante hidrólisis no enzimática en tumores, y tiene biodisponibilidad cuando se administra por vía oral.

El cisplatino se descubrió accidentalmente observando que las bacterias presentes en soluciones de electrólisis no eran capaces de dividirse. Sólo la configuración *cis* diamina es activa como agente antineoplá-sico. Se ha propuesto la hipótesis de que en el ambiente intracelular se pierde un cloruro

de cada posición, que es sustituido por una mo-lécula de agua. La especie con carga positiva resultante es un eficiente agente de interacción bifuncional con el DNA, formando enlaces cruzados a base de platino. El cisplatino debe administrarse con una hidratación adecuada, incluida la diuresis forzada con manitol para evitar la lesión renal; incluso con la hidratación, es habitual que se produzca una disminución de la función renal junto con anemia notable. La hipomagnesemia es frecuente con el uso de cisplatino, y puede desembocar en hipocalcemia y en tetania sintomática. Otros efectos tóxicos comunes son la neurotoxicosis con neuropatía sensorimotora "en guante y calcetín". Se produce pérdida auditiva en 50% de los pacientes tratados con dosis convencionales. El cisplatino es un agente intensamente emetógeno, y requiere la administración profiláctica de agentes antinauseosos. La mielosupresión es menos evidente que con otros agentes alquilantes. La toxicosis vascular crónica (síndrome de Raynaud, cardiopatía coronaria) es un efecto más raro. El carboplatino tiene menos efectos nefrotóxicos, ototóxicos y neurotóxicos. Sin embargo, la mielosupresión es más frecuente, y como el medicamento se elimina exclusivamente por el riñón, el ajuste de la dosis para la depuración de creatinina debe lograrse utilizando diversos nomogramas de dosificación. Se utiliza el oxaliplatino en los cánceres de colon resistentes a otros tratamientos. Se está definiendo su utilidad en el tratamiento primario y coadyuvante de los tumores colónicos, junto con pruebas de actividad en otros tumores. Es principalmente neurotóxico.

Antibióticos antineoplásicos y tóxicos de la topoisomerasa

Los antibióticos antitumorales son sustancias producidas por las bacterias que en la naturaleza parecen proporcionar una defensa química contra otros microorganismos hostiles. Como clase, se unen al DNA directamente y experimentan frecuentes reacciones de transferencia electrónica para generar radicales libres muy cerca del DNA, lo que provoca lesiones del mismo en forma de roturas de una sola cadena o entrecruzamientos. Los tóxicos de la topoisomerasa son productos naturales o especies semisintéticas derivadas en último término de plantas, y modifican las enzimas que regulan la capacidad del DNA de desenrollarse para permitir la replicación o la transcripción normales. El daño al DNA que producen estos agentes puede ocurrir en cualquier fase del ciclo celular, pero las células tienden a detenerse en la fase S o G2 del ciclo celular en las células con lesiones en la vía de p53 y Rb, a causa de defectos en los mecanismos del punto de verificación en las células cancerosas.

La doxorrubicina es el agente antineoplásico con mayor actividad y de uso más frecuente. Puede intercalarse en el DNA, alterando de esta forma la estructura y la replicación del DNA y la función de la topo-isomerasa. También puede experimentar ciclos de oxidación-reducción aceptando electrones en su sistema de anillo quinona. Causa mielosupresión predecible, alopecia, náusea y mucositis. Además, provoca cardiotoxicosis aguda en forma de arritmias ventriculares y auriculares, pero éstas rara vez tienen importancia clínica. En cambio, las dosis acumulativas >550 mg/m^2 se vinculan con una incidencia de 10% de miocardiopatía crónica. La incidencia de este trastorno parece estar relacionada con la pauta (concentración sérica máxima) con las dosis bajas, el tratamiento frecuente o las infusiones continuas que se toleran mejor que las exposiciones

intermitentes en dosis más altas. Su cardiotoxicidad aumenta cuando se administra junto con trastuzumab (Herceptin), el anticuerpo anti-HER2/*neu*. Es frecuente que se produzca un fenómeno de recuerdo de radiación o que la interacción con la radiación produzca complicaciones locales. Este fármaco es un potente vesicante, y a los cuatro a siete días de una extravasación se hace evidente la necrosis hística; por consiguiente, debe administrarse en una vía intravenosa de flujo rápido. Se metaboliza en el hígado, por lo que deben reducirse las dosis en un 50 a 75% en presencia de disfunción hepática. La daunorrubicina está estrechamente relacionada con la doxorrubicina y, de hecho, se introdujo primero en el tratamiento de la leucemia, en el que sigue formando parte de tratamientos curativos y ha demostrado ser preferible a la doxorrubicina debido a que produce menos mucositis y lesiones colónicas. La idarrubicina es un análogo de la doxorrubicina activo por vía oral cuyo lugar definitivo en el tratamiento no está claro por el momento. La encapsulación de la daunorrubicina en un liposoma se ha logrado, con atenuación de la toxicidad cardíaca y actividad notoria en el sarcoma de Kaposi. La doxorrubicina encapsulada en lisosoma puede tener una actividad en el cáncer prostático.

La bleomicina es una mezcla de glucopéptidos que tienen la característica exclusiva de formar complejos con el Fe^{2+} durante la unión al DNA. La oxidación con Fe^{2+} genera radicales superóxido e hidroxilo. Este fármaco causa una mielosupresión escasa o nula. Se elimina rápidamente, pero el aumento de la toxicidad cutánea y pulmonar en presencia de insuficiencia de la válvula pulmonar ha llevado a establecer la recomendación de que se reduzcan las dosis en un 50 a 75% cuando el aclaramiento de creatinina sea inferior a 25 ml/min. La bleomicina no es vesicante, y puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa o subcutánea. Los efectos secundarios habituales son fiebre y escalofríos, enrojecimiento facial y síndrome de Raynaud. Puede aparecer hipertensión tras la administración intravenosa rápida y la incidencia de anafilaxis con las primeras preparaciones de este fármaco ha llevado a la práctica de administrar una dosis de prueba de 0.5 a 1 U antes de administrar el resto de la dosis. La complicación más temida del tratamiento con bleomicina es la fibrosis pulmonar cuya incidencia aumenta con >300 U acumulativas administradas, y en el mejor de los casos muestra una respuesta mínima al tratamiento (p. ej., glucocorticoides). El primer indicador de un acontecimiento adverso es una reducción de la DL_{CO}, aunque la interrupción del fármaco inmediatamente después de haber documentado la reducción de la DL_{CO} puede no impedir el deterioro adicional de la función pulmonar. La bleomicina se inactiva por una bleomicina hidrolasa, cuya concentración está disminuida en la piel y el pulmón. Debido a que el transporte de electrones dependiente de la bleomicina depende del O_2, los efectos tóxicos de la bleomicina pueden hacerse evidentes tras la exposición a una P_{IO_2} inspirada transitoria muy elevada. Por tanto, durante las intervenciones quirúrgicas, los pacientes que han estado previamente expuestos a bleomicina deben mantenerse en la menor P_{IO_2} inspirada que permita conservar una oxigenación hística adecuada.

La dactinomicina se intercala en el DNA y parece tener una capacidad menor (pero no nula) de experimentar reacciones de transferencia electrónica. Causa una marcada mielosupresión, náusea,

alopecia y mucositis. Es un notable vesicante. La mitramicina se utilizaba tradicionalmente contra las neoplasias testiculares y otras neoplasias; no obstante, además de causar náusea y mielosupresión y además de tener propiedades vesicantes, provoca un "síndrome hemorrágico agudo" consistente en defectos de la función plaquetaria vinculados a indicadores de coagulación intravascular diseminada. Se utiliza en la práctica actual para el control de la hipercalcemia. Además, pueden complicar su uso las disfunciones hepática y renal.

La mitomicina C experimenta una reducción de su función quinona para generar un agente alquilante del DNA bifuncional. Es un agente antineoplásico de amplia actividad con efectos tóxicos diversos bas-tante impredecibles, entre los que destaca el broncoespasmo diferido 12 a 14 h después de administrar la dosis y un síndrome de fibrosis pulmonar crónica más frecuente con las dosis de 50 a 60 mg/m^2. Se ha descrito el desarrollo de miocardiopatía, en particular en el contexto de una radioterapia previa. El síndrome hemolítico-urémico se vincula con una tasa de mortalidad de 25 a 50% y responde mal al soporte convencional y a la exanguinotransfusión. La mitomicina es un notable vesicante y causa vómito y náusea marcados. Puede utilizarse para la instilación intravesical en el tratamiento curativo de los carcinomas vesicales de células de transición y, asociado a radioterapia, para el tratamiento curativo del carcinoma anal.

La mitoxantrona es un compuesto sintético que se diseñó para recapitular las características de la doxorrubicina pero con menor cardiotoxicosis. Es cuantitativamente menos cardiotóxico (comparando la proporción de dosis cardiotóxicas en dosis de eficacia terapéutica), pero no está clara su situación en el tratamiento, ya que las dosis de 150 mg/m^2 se han aunado a un 10% de incidencia de cardiotoxicosis; también causa alopecia.

El etopósido se desarrolló de forma sintética a partir de la podofilotoxina, un producto de origen vegetal, y se une directamente a la topoisomerasa II y al DNA en un complejo ternario reversible. Estabiliza el intermediario covalente en la acción enzimática en el que la enzima está unida covalentemente al DNA. Este enlace de DNA "sensible a álcalis" fue tradicionalmente una de las primeras indicaciones de la existencia de una actividad del tipo de la realizada por la topoisomerasa. Por consiguiente, este fármaco provoca una marcada parada en G_2, lo que refleja la acción de un punto de control del daño al DNA. Son efectos clínicos señalados de este fármaco la mielosupresión, la náusea y la hipotensión transitoria relacionada con la velocidad de la administración del agente. El etopósido es un vesicante leve, pero carece relativamente de otros efectos tóxicos contra "grandes órganos". El tenipósido relacionado estructuralmente tiene una actividad única en la leucemia linfoblástica de la infancia. Cuando se administran en dosis altas o con gran frecuencia, los inhibidores de la topoisomerasa pueden producir una leucemia aguda vinculada a anomalías del cromosoma 11q23 en hasta 1% de los pacientes expuestos.

La camptotecina, aislada de extractos de un árbol de origen chino, tenía una notable actividad antileucémica. Los primeros estudios con la sal sódica de la lactona de camptotecina hidrolizada aportaron datos de una notable toxicidad, con una actividad escasa. La identificación de la topoisomerasa I como la diana de las camptotecinas y la necesidad de conservar la estructura

lactónica llevó a dedicar nuevos esfuerzos a la identificación de los miembros activos de esta serie. La topoisomerasa I es responsable de desenrollar la hebra de DNA introduciendo roturas de una sola hebra y permitiendo la rotación de una hebra en torno a la otra. En la fase S, las roturas inducidas por la topoisomerasa I que no se vuelven a unir rápidamente originan el avance de la horquilla de replicación fuera del extremo de una hebra de DNA. La lesión del DNA constituye una potente señal para la inducción de apoptosis. Las camptotecinas favorecen la estabilización del DNA ligado a la enzima en el denominado complejo escindible, de forma análoga a la acción del etopósido con la topoisomerasa II. El topotecán es un derivado de la camptotecina aprobado para su uso en los tumores de ovario. Los efectos tóxicos se limitan a la mielosupresión y la mucositis. El CPT-11, o irinotecán, es una camptotecina que muestra signos de actividad en el carcinoma de colon. Además de producir mielosupresión, causa diarrea secretora, que puede tratarse con eficacia mediante loperamida u octreótido.

Efectores indirectos de la función del DNA: antimetabolitos

Una definición amplia de los antimetabolitos incluiría a los compuestos con similitudes estructurales con los precursores de las purinas o las pirimidinas o que interfieren en la síntesis de las purinas o de las pirimidinas. Los antimetabolitos pueden producir daños al DNA de forma directa, mediante una incorporación errónea al DNA, una cronología anormal o un avance incorrecto por las fases de síntesis del DNA o por alteración de la función de las enzimas de biosíntesis de las pirimidinas y las purinas. Tienden a ejercer mayor toxicidad contra las células en fase S y el grado de toxicidad aumenta con la duración de la exposición. Son manifestaciones tóxicas comunes la estomatitis, la diarrea y la mielosupresión. No se asocia al uso de este agente el desarrollo de neoplasias secundarias.

El metotrexato inhibe a la reductasa de dihidrofolato, que regenera folatos reducidos a partir de los folatos oxidados producidos cuando se forma monofosfato de timidina a partir de monofosfato de desoxiuridina. Sin folatos reducidos, las células mueren "en ausencia de timina". El N-5 tetrahidrofolato o el N-5 formiltetrahidrofolato (leucovorín) puede eludir este bloqueo y rescatar a las células del metotrexato, que se mantiene en las células mediante poliglutamilación. El fármaco y otros folatos reducidos son transportados a las células por el transportador de folatos, y las concentraciones altas del fármaco pueden eludir al transportador y permitir la difusión del fármaco directamente al interior celular. Estas propiedades han sido la base para el diseño de los regímenes de "dosis altas" de metotrexato con rescate con ácido folínico de la médula ósea y las mucosas normales, que forma parte de las estrategias curativas del osteosarcoma en el contexto coadyuvante y de las neoplasias hematopoyéticas de niños y adultos. El metotrexato se elimina por vía renal mediante filtración glomerular y secreción tubular, y la toxicidad aumenta en presencia de disfunción renal y con el uso de fármacos del tipo de los salicilatos, el probenecid y los agentes antiinflamatorios no esteroideos que experimentan secreción tubular. En condiciones de función renal normal, la administración de 15 mg/m^2 de leucovorín permite rescatar 10^{-8} a $10^{-6}M$ de metotrexato en tres o cuatro dosis. Sin embargo, con un aclaramiento de creatinina reducido, se

continúan administrando dosis de 50 a 100 mg/m^2 hasta que las concentraciones de metotrexato estén por debajo de 5×10^{-8} *M*. Además de la supresión de la médula ósea y la irritación de las mucosas, el metotrexato puede producir insuficiencia renal en dosis altas por cristalización en los túbulos renales; por consiguiente, los regímenes de dosis altas requieren la alcalinización de la orina con un mayor flujo mediante hidratación. El metotrexato puede secuestrarse en acumulaciones de tercer espacio y escapar a la circulación general, produciendo una mielosupresión prolongada. Son efectos adversos menos frecuentes el aumento reversible de las transaminasas y un síndrome pulmonar de tipo hipersensibilidad. La administración crónica de metotrexato en dosis bajas puede producir fibrosis hepática. Cuando se administra en el espacio intratecal, el metotrexato puede causar aracnoiditis química y disfunción del SNC. El trimetrexato es un derivado del metotrexato que no está poliglutamilado y que no utiliza el transportador de folato reducido.

El 5-fluorouracilo (5FU) representa un ejemplo precoz de diseño farmacológico "racional" en el sentido de que se originó de la observación de que las células tumorales incorporan uracilo al DNA con mayor eficiencia que las células normales, en particular en el intestino. 5FU se metaboliza en las células a 5'FdUMP, que inhibe a la sintasa de timidilato (TS). Además, la incorporación errónea puede producir roturas monocatenarias, y el RNA puede incorporar de forma aberrante FUMP. El 5FU se metaboliza por acción de la dihidropirimidina deshidrogenasa, y el déficit de esta enzima puede tener como consecuencia una toxicidad excesiva del 5-fluorouracilo. La biodisponibilidad oral varía de manera no fiable, pero se han desarrollado análogos del 5FU de administración oral que permiten una actividad por lo menos equivalente a la de muchos métodos basados en el 5FU parenteral en los cánceres resistentes. La administración intravenosa provoca supresión de la médula ósea tras infusiones breves, mientras que hay más signos de estomatitis tras las infusiones prolongadas. El leucovorín aumenta la toxicidad y la actividad del 5FU al fomentar la formación del complejo covalente ternario de 5FU, el folato reducido y la TS. Son efectos tóxicos menos frecuentes la disfunción del SNC, con signos cerebelosos prominentes, y la toxicidad endotelial que se manifiesta por trombosis, incluida la embolia pulmonar y el infarto del miocardio.

El arabinósido de citosina (ara-C) se incorpora al DNA tras la formación de ara-CTP, produciendo efectos tóxicos en relación con la fase S. Las pautas de infusión continua permiten una máxima eficacia del efecto, con una captación máxima con 5 a 7 μM. El ara-C puede administrarse por vía intratecal. Los efectos adversos de este agente son náusea, diarrea, estomatitis, conjuntivitis química y ataxia cerebelosa. La gemcitabina es un derivado de la citosina que es similar al ara-C en el hecho de que se incorpora al DNA tras ser anabolizado al trifosfato, haciendo al DNA susceptible a la rotura y síntesis de reparación, que se diferencia de la observada en el ara-C en que las lesiones que incluyen el análogo se eliminan de forma muy ineficaz. A diferencia del ara-C, la gemcitabina parece ser de utilidad en diversos tumores sólidos, con efectos tóxicos no mielosupresores limitados. La 6-tioguanina y la 6-mercaptopurina (6MP) se utilizan en el tratamiento de la leucemia linfoide aguda. Aunque se administran por vía oral, presentan una biodisponibilidad sumamente variable. La 6MP se metaboliza por acción de la oxidasa de xantina y

por consiguiente debe reducirse la dosis cuando se administra con alopurinol.

El fosfato de fludarabina es un profármaco de F-arabinósido de adenina (F-ara-A), que a su vez se diseñó con el fin de reducir la sensibilidad del ara-A a la adenosina desaminasa. El F-ara-A se incorpora al DNA y puede producir citotoxicosis diferida incluso en células con una fracción de crecimiento baja, como es el caso de la leucemia linfocítica crónica y el linfoma folicular de células B. Además de mielosupresión, pueden aparecer disfunción del SNC y agotamiento de células T generadora de infecciones oportunistas. La 2-clorodesoxiadenosina es un compuesto similar con actividad en la leucemia de células pilosas. La 2-desoxicoformicina inhibe a la adenosina desaminasa, con un aumento resultante de los niveles de dATP. Esto origina la inhibición de la reductasa de ribonucleótido, así como una mayor sensibilidad a la apoptosis, particularmente de las células T. Además de la mielosupresión, son efectos tóxicos destacados de este agente la insuficiencia renal y la disfunción del sistema nervioso central.

La hidroxiurea inhibe a la ribonucleótido reductasa, provocando un bloqueo en la fase S. Presenta biodisponibilidad por vía oral y es el fármaco más apropiado para el tratamiento agudo de los estados mieloproliferativos. La asparaginasa no se considera clásicamente como un antimetabolito, ya que provoca la degradación de la asparagina extracelular necesaria para la síntesis proteínica en ciertas células leucémicas. Sin embargo, detiene eficazmente la síntesis de DNA impidiendo la síntesis concurrente de proteínas necesaria y, por consiguiente, el resultado funcional de su aplicación es similar al de los antimetabolitos clásicos. Puesto que la asparaginasa es una proteína extraña, son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad, al igual que los efectos en órganos como el páncreas y el hígado que requieren una síntesis proteínica continuada. Esto da lugar a una reducción de la síntesis de insulina con hiperglucemia, con o sin hiperamilasemia y anomalías de la función de la coagulación. Esta última puede asociarse a trombosis del SNC y de las venas durales.

Inhibidores del huso mitótico

Los microtúbulos son estructuras celulares que forman el huso mitótico, y en las células en interfase son responsables del "andamiaje" celular a lo largo del cual transcurren diversos procesos de movimiento y secreción. Los microtúbulos se componen de multímeros no covalentes repetidos de un heterodímero de subunidades alfa y beta de la proteína tubulina. La vincristina se une al dímero de tubulina con el resultado de que los microtúbulos se disgregan. Esto da lugar al bloqueo de las células en crecimiento en la fase M; sin embargo, también son evidentes los efectos tóxicos en las fases G_1 y S. Este fármaco se une a los elementos formes de la sangre, lo que ha llevado a que se utilicen en ocasiones como plaquetas cargadas de vinca para tratar la trombocitopenia autoinmunitaria. Se metaboliza en el hígado, y es preciso realizar un ajuste de la dosis en presencia de disfunción hepática. Es un potente vesicante y la infiltración puede tratarse mediante calor local e infiltración con hialuronidasa. En las dosis intravenosas utilizadas en la práctica clínica, es frecuente la neurotoxicosis en forma de neuropatía en "guante y calcetín". Los niños toleran dosis de 2 mg/m^2, pero en los adultos las dosis pueden limitarse a 2 mg en total para reducir la incidencia de neuropatía crónica incapacitante; no se sabe con certeza si esta restricción afecta la

intensidad de la dosis necesaria para los regímenes curativos. Los efectos neuropáticos agudos consisten en dolor mandibular, íleo paralítico, retención urinaria y síndrome de secreción deficiente de hormona antidiurética. No se observa mielosupresión. La vinblastina es similar a la vincristina, excepto en el hecho de que tiende a ser más mielotóxica, con una mayor frecuencia de trombocitopenia y también mucositis y estomatitis. La vinorelbina es un alcaloide de la vinca de reciente introducción que parece presentar diferencias en cuanto a los patrones de resistencia respecto de los de la vincristina y la vinblastina; puede administrarse por vía oral.

Los taxanos son una clase de fármacos a la que pertenecen el paclitaxel y el docetaxel. Estos agentes difieren de los alcaloides de la vinca en el hecho de que los taxanos estabilizan los microtúbulos frente a la despolimerización. Los microtúbulos "estabilizados" funcionan anormalmente y no son capaces de experimentar los cambios dinámicos normales de la función de los microtúbulos necesarios para completar el ciclo celular. Los taxanos se encuentran entre los agentes antineoplásicos más activos en los tumores sólidos, y hay datos que indican que presentan actividad en el cáncer de ovario, de mama, el sarcoma de Kaposi y los cánceres de pulmón. Se administran por vía intravenosa y el paclitaxel requiere que se utilice un excipiente con cremóforo que puede causar reacciones de hipersensibilidad. La premedicación con regímenes de dexametasona (20 mg vía oral o intravenosa 12 y 6 h antes del tratamiento), difenhidramina (50 mg) y cimetidina (300 mg), ambos 30 min antes del tratamiento, reduce pero no elimina el riesgo de experimentar una reacción de hipersensibilidad al excipiente del paclitaxel. El docetaxel utiliza una formulación de polisorbato 80, que puede provocar retención de líquidos además de reacciones de hipersensibilidad, y se utiliza con frecuencia la premedicación con dexametasona, con o sin antihistamínicos. El paclitaxel produce reacciones de hipersensibilidad, mielosupresión, neurotoxicosis en forma de entumecimiento "en guante y calcetín" y parestesias. Se observaron alteraciones del ritmo cardíaco en los ensayos de fases I y II, habitualmente bra-dicardia asintomática. Con mucho menor frecuencia se detectaron grados variables de bloqueo cardíaco que no han demostrado tener repercusión clínica en la mayoría de los pacientes. La aparición infrecuente de isquemia miocárdica durante la administración de paclitaxel no puede relacionarse todavía con claridad con el fármaco. El docetaxel produce grados comparables de mielosupresión y neuropatía. Las reacciones de hipersensibilidad, incluidos el broncoespasmo, la disnea y la hipotensión, son menos frecuentes, pero ocurren en cierto grado hasta en 25% de los pacientes. La retención de líquidos parece deberse a un síndrome de escape vascular que puede agravar derrames pre-existentes. La administración de docetaxel puede verse complicada por la aparición de un exantema, de tipo predominantemente maculopapular pruriginoso que afecta a los antebrazos, aunque también se ha vinculado a la formación de crestas y rotura de uñas y a cambios de coloración de la piel. La estomatitis parece ser algo más frecuente que con el paclitaxel.

La estramustina se sintetizó en su origen como un derivado de la mostaza nitrogenada que podría resultar de utilidad en las neoplasias con receptores de estrógenos. Sin embargo, no se encontraron datos de interacción con el DNA. Se comprobó, sorprendentemente, que este fármaco causaba una

detención de la metafase, y un estudio posterior reveló que se une a las proteínas asociadas a los microtúbulos, lo que se traduce en una función anormal de éstos. La estramustina se une a las proteínas de unión a estramustina (*estramustine-binding proteins,* EMBP), que son especialmente abundantes en el tejido tumoral prostático. Este fármaco se emplea como una formulación oral en pacientes con cáncer de próstata. En 10% de los pacientes aparecen efectos adversos digestivos y cardiovasculares relacionados con el componente estrogénico, entre ellos empeoramiento de la insuficiencia cardíaca y fenómenos tromboembólicos. También pueden aparecer ginecomastia e hipersensibilidad de los pezones.

Agentes hormonales

La familia de las moléculas relacionadas con el receptor de hormonas esteroideas se ha convertido en diana destacada para "pequeñas moléculas" de utilidad en el tratamiento del cáncer. Cuando se unen a sus ligandos conocidos, estos receptores pueden alterar la transcripción génica y, en ciertos tejidos, inducir la apoptosis. El efecto farmacológico imita o parodia los efectos normales del agente sobre el tejido no transformado, aunque los efectos en los tumores están mediados por efectos indirectos en determinados casos.

Los glucocorticoides se suelen administrar en forma de "ciclos" de altas dosis en las leucemias y los linfomas, donde inducen apoptosis en las células tumorales. El síndrome de Cushing o una supresión suprarrenal inadvertida al retirarlos puede ser complicación importante, al igual que las infecciones habituales de los pacientes inmunodeprimidos, en especial la neumonía por *Pneumocystis*, que aparece clásicamente unos pocos días después de completar un ciclo de esteroides con dosis altas. El tamoxifén es un antagonista parcial de los receptores de estrógenos; tiene diez veces más actividad antineoplásica en las pacientes con cáncer de mama que expresan receptores de estrógenos que en quienes tienen niveles bajos o nulos de expresión. Los efectos secundarios de este fármaco consisten en un riesgo relativamente aumentado de presentar complicaciones cardiovasculares relacionadas con los estrógenos, como fenómenos tromboembólicos, y un pequeño aumento de la incidencia de carcinoma endometrial, que aparece tras el uso crónico. Agentes progestacionales como el acetato de medroxiprogesterona, andrógenos como fluoximesterona (Halotestin) y, paradójicamente, estrógenos, muestran más o menos el mismo grado de actividad en el tratamiento hormonal primario de los cánceres de mama que presentan una alta expresión de proteína de receptor a estrógeno. No son de aplicación general los estrógenos, por su acentuada actividad cardiovascular y uterotrópica.

El cáncer prostático se trata por tradición con dietilestilbestrol (DES), que actúa como un estrógeno en el hipotálamo para regular negativamente la producción de hormona luteinizante (*luteinizing hormone*, LH) hipofisaria, lo que da lugar a una menor elaboración de testosterona por el testículo. Por este motivo, la orquiectomía es tan eficaz como el DES en dosis moderada, con respuestas en aproximadamente el 80% de los pacientes con cáncer de próstata previamente no tratados, pero sin los destacados efectos secundarios cardiovasculares del DES, incluida la trom-bosis y la exacerbación de la enfermedad coronaria. En caso de que la orquiectomía sea una opción

inaceptable para el paciente, también puede obtenerse la supresión de los andrógenos testiculares mediante agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone*, LHRH) como leuprolida y goserelina. Estos agentes provocan la estimulación tónica del receptor de LHRH, con pérdida de su activación pulsátil normal, lo que provoca su desensibilización y una reducción de la producción de LH por la adenohipófisis. Por consiguiente, para la manipulación hormonal primaria en el cáncer de próstata puede escogerse la orquiectomía o la administración de leuprolida, pero no ambas. La adición de antagonistas androgénicos que actúan en los receptores de andrógenos, como la flutamida o la bicalutamida, tiene un efecto beneficioso adicional incierto en cuanto a la prolongación de la duración de la respuesta global, pero resulta evidente que previene la activación de los receptores de andrógenos por los andrógenos suprarrenales, y el uso combinado de orquiectomía o leuprolida más flutamida recibe el nombre de "bloqueo androgénico total".

Los tumores que responden a una manipulación hormonal primaria a menudo pueden responder a una segunda y a una tercera manipulaciones de este tipo. Así, los tumores de mama que han respondido previamente al tamoxifén presentan, al recidivar, tasas de respuesta notables a la retirada del propio tamoxifén o a la adición subsiguiente de un progestágeno. De igual forma, el tratamiento inicial de los cánceres de próstata con leuprolida más flutamida puede seguirse tras el avance de la enfermedad de una respuesta a la retirada de flutamida. Estas respuestas pueden deberse a la retirada de los antagonistas de receptores de hormonas esteroideas mutantes que han llegado a depender de la presencia del antagonista como influencia promotora del crecimiento.

Otras estrategias para tratar los cánceres de mama y próstata refractarios que poseen receptores de hormonas esteroideas pueden también activar la capacidad de las suprarrenales para producir andrógenos y estrógenos, aun después de la orquiectomía o la ovariectomía, respectivamente. De esta forma, pueden utilizarse la aminoglutetimida y el ketoconazol para bloquear la síntesis suprarrenal al interferir con las enzimas del metabolismo de las hormonas esteroideas. La administración de estos agentes requiere la sustitución simultánea de hidrocortisona y dosis adicionales de glucocorticoides que se administran en caso de estrés fisiológico. La actividad "aromatasa" inductora de hormonas esteroideas puede estar presente en el tejido tumoral y las estrategias de segunda o tercera línea para inhibir la actividad de aromatasa pueden afectarse por agentes como el anastrazol y el letrozol. El perfil de toxicidad y la actividad de los inhibidores de la aromatasa los hacen buena opción para el tratamiento de primera línea del cáncer mamario.

Los mecanismos humorales pueden también producir complicaciones de una neoplasia maligna subyacente. Los carcinomas suprarrenales pueden dar lugar a un síndrome de Cushing, así como a síndromes de exceso de andrógenos y estrógenos. El mitotano puede contrarrestar éstos reduciendo la síntesis de hormonas esteroideas. Las neoplasias de las células de los islotes puede causar diarrea debilitante, tratada con octreótido, un análogo de la somatostatina. Los tumores secretores de prolactina pueden tratarse eficazmente con bromocriptina, un agonista dopaminérgico.

Tratamientos dirigidos a dianas (blancos) moleculares

Una mejor comprensión de la biología de la célula cancerosa ha sugerido dos nuevas dianas para el descubrimiento y desarrollo de los fármacos contra el cáncer. Incluyen productos de oncogenes y genes supresores de tumor; reguladores de las vías de muerte celular; mediadores de la inmortalidad celular como la telomerasa, y moléculas que intervienen en el moldeamiento microambiental, como proteasas o factores angiógenos. La diferencia esencial en el desarrollo de agentes que se dirigirían a estos procesos es que la base para el descubrimiento del fármaco elegible es la importancia *a priori* de la diana en la biología del tumor, más que la detección inicial de fármacos elegibles con base en el fenómeno de regresión de la célula tumoral en el cultivo de tejido o en animales.

El ejemplo más satisfactorio de esta clase es el mesilato de imatinib (Gleevec). Este antagonista de la proteincinasa se seleccionó como un inhibidor de la tirosincinasa del receptor al factor de crecimiento derivado de plaqueta (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) y ulteriormente resultó que inhibía la cinasa de bcr-abl presente en células de CML y que reflejaba la translocación cromosómica patógena de t(9;22) en ese tumor. También tiene un inhibidor potente de la cinasa de kit, originalmente definido como el receptor del factor de la célula madre, un factor de crecimiento hematopoyético. Se ha observado una actividad notable de imatinib en la CML resistente a interferón con toxicidad mínima, y también es activo en neoplasias impulsadas por kit, como los sarcomas del estroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal sarcomas*, GIST), y por PDGFR, como el dermatofibrosarcoma protuberante. En cada uno de estos casos el vínculo claro de la biología de la neoplasia tratada con éxito con la actividad de la diana susceptible al fármaco fue un factor decisivo para identificar a pacientes que derivaban beneficio del fármaco.

Muchas clases de tratamiento del cáncer con moléculas pequeñas dirigidas a dianas moleculares se están desarrollando o se encuentran en investigación clínica activa, incluidos diversos antagonistas de proteincinasa, antagonistas de farnesiltransferasa originalmente ideados para contrarrestar la función del oncogén *ras* e inhibidores de proteasa (cap. 69). Muchos de estos agentes no han dado muestras de acti-vidad antitumoral frecuente como medicamentos individuales en los estudios de fase II. Su uso en lo futuro dependerá posiblemente del desarrollo de estrategias más refinadas para diagnosticar con exactitud la dependencia de la biología del tumor respecto de la presencia de las dianas de los fármacos. Como alternativa, es posible que se desarrollen combinaciones de agentes dirigidos a dianas moleculares con agentes quimioterapéuticos o entre sí, para abordar la multiplicidad de lesiones genéticas que se presentan en los tumores sólidos. Estas combinaciones diferirán desde el punto de vista estratégico del método utilizado pa-ra lograr combinaciones de agentes citotóxicos que a menudo reunían agentes dirigidos contra una misma diana pero con toxicidad diferente. En cambio, las combinaciones de agentes orientados a dianas moleculares podrán atacar diferentes vías que rigen la biología tumoral, de una manera conceptualmente más similar al tratamiento antirretroviral activo, en el que la supresión óptima de la enfermedad se debe a que los recursos se dirigen contra dos productos génicos diferentes de los cuales depende el logro de la replicación viral.

Otro ejemplo de estrategias orientadas a dianas moleculares, conceptualmente relacionado con el empleo de retinoides como la tretinoína, se refiere al isómero holo-*trans* del ácido retinoico, o isotretinoína, el isómero 13-*cis* del ácido retinoico, para producir "diferenciación" mediante acción en el receptor de retinoide, un miembro de la familia de receptores de esteroides. Al parecer, las leucemias y ciertas neoplasias escamosas, incluidas las de la piel y del cuello uterino, en ciertos casos responden de manera similar a los retinoides. En particular, la tretinoína, que es parte de los regímenes curativos de la leucemia promielocítica aguda (*acute promyelocytic leukemia*, APL), parece causar degradación acelerada de la proteína de fusión creada por la translocación de t (15;17) que fusiona el receptor del ácido retinoico alfa y el factor de transcripción de la leucemia promielocítica (*promyelocytic leukemia*, PML). Los efectos secundarios agudos relacionados con la diferenciación de promielocitos en granulocitos maduros puede originar síntomas pulmonares relacionados con el secuestro del granulocito en la vasculatura pulmonar; éstos se tratan mediante apoyo respiratorio y glucocorticoides. El ejemplo ilustra también la importancia de definir la base molecular de las observaciones empíricas, para refinar una estrategia de tratamiento. Mucho antes de la definición del factor de transcripción de la proteína de fusión derivada de t(15;17), que ahora se sabe es diana de la tretinoína, se supo que el crecimiento y la diferenciación de determinadas células de leucemia, incluidas las células APL, dependían en grado importante de los retinoides. Los estudios clínicos empíricos sobre los retinoides realizados en China confirmaron la evidencia de actividad clínica del agente antes de los estudios efectuados en Occidente. En este caso, el comprender la acción de un fármaco llevó a la definición de la diana o blanco. Otro retinoide con actividad en estudios clínicos empíricos es el ligando sintético del receptor de retinoide X bexaroteno, el cual tiene una actividad notoria en el linfoma de células T cutáneo.

Ya sea que se deriven del diseño *a priori* o de la explicación de la actividad antiproliferativa por parte de los agentes nuevos, en lo futuro se contará con otras clases de moléculas cuyas dianas se sabe guardan una relación causal con el comportamiento neoplásico. Hoy representa un reto cómo evaluar estos agentes de manera eficiente y minuciosa. Las estrategias empíricas tratan una variedad de enfermedades con los agentes novedosos sin referencia a la expresión o actividad de la diana. La utilidad clínica dicta cuáles agentes se desplazarán hacia adelante en el desarrollo. Si bien este método puede ser ineficiente, ha producido regímenes curativos en leucemias, linfomas, neoplasias de células germinales y tumores de mama y colon; por ejemplo, cuando estas últimas dos enfermedades se tratan con quimioterapia después del tratamiento primario del tumor local con cirugía, radioterapia o ambas a la vez. Las estrategias de desarrollo orientadas a dianas moleculares, aplicadas de manera rigurosa según lo ejemplifican los estudios iniciales con imatinib, restrin-girían el uso de medicamentos únicamente a los tumores con actividad conocida o presencia de la diana. Tal estrategia conlleva el riesgo de in-eficacia, pero está abierta a las observaciones clínicas que influyen de manera importante en las estrategias de desarrollo. Con toda posibilidad, una combinación de estrategias empíricas y de orientación específica a dianas moleculares será útil para definir nuevas estrategias de utilidad en el cáncer. Ejemplos de resultados alentadores de tipo empírico incluyen evidencia preliminar de la actividad de bortezomib (Velcade), un inhibidor de

proteosoma, en el mieloma múltiple refractario, y el antagonista del receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*, EGFR) gefitinib (Iressa) en el cáncer pulmonar refractario. El bortezomib se diseñó racionalmente para inhibir el proteosoma, el complejo subcelular de componentes múltiples que degrada las proteínas celulares como parte de sus procesos de cambio normales. La observación de la actividad en el mieloma fue un resultado empírico de un estudio clínico. Asimismo, la expresión simple de EGFR no parece correlacionarse de manera singular con la actividad de gefitinib en pacientes con cáncer pulmonar. Estos ejemplos resaltan una dificultad en el uso más general de agentes dirigidos a dianas moleculares; específicamente, cómo seleccionar a los pacientes que podrían responder a estos agentes. En muchos casos no es evidente, ya que no está clara la relación entre su acción en la diana o blanco y el éxito biológico de los tumores en los cuales podría utilizarse. Esto contrasta con los agentes quimioterapéuticos estándar, en los que el crecimiento del tumor depende naturalmente de la síntesis de DNA y de la función del microtúbulo. Estos aspectos son de gran atingencia para la investigación clínica y básica actual.

Una línea de pensamiento distinta respecto a la terapéutica del cáncer orientada a dianas moleculares específicas podría reconocer que en realidad son muchos los tipos de dianas moleculares presentes en el cáncer. Las *dianas patógenas* abordan los eventos importantes en la frecuencia y diseminación de un tumor; las *dianas relacionadas con la diferenciación* podrían reflejar el tejido de origen; las *dianas farmacológicas* podrían capitalizar la capacidad intratumoral para metabolizar agentes potencialmente activos; las *dianas microambientales* definirían procesos importantes en el moldeamiento del estroma para permitir una irrigación sanguínea eficiente y las propiedades invasoras. Se están diseñando fármacos dirigidos a todos estos tipos de dianas. Cierto tipo de "toxinas diana" ejemplifica algunos de estos métodos. Estas toxinas utilizan moléculas con gran afinidad por moléculas definidas de la superficie celular del tumor, como el antígeno de diferenciación de la leucemia, al cual un anticuerpo terapéutico puede administrar una citotoxina de enlace covalente poderoso (p. ej., gemtuzumab, ozogamicina, un fármaco vinculado con anti-CD33) o un factor de crecimiento como IL-2 para administrar una toxina (en la forma de una toxina de la difteria en la denileucina diftitox) a las células portadoras del receptor de IL-2. La utilidad de estos métodos dirigidos a dianas específicas es que, además de maximizar el índice terapéutico mediante la expresión diferenciada de la diana en el tumor (por oposición a las células normales no renovables), la selección de pacientes para estudio clínico (y tal vez finalmente para uso clínico sistemático) puede capitalizar en la valoración de la diana en el tumor. Los recursos para lograr este objetivo incluirán estrategias más nuevas para categorizar los tumores con base en su biología, más que simplemente en el tejido de origen o sus características histológicas.

Complicaciones agudas de la quimioterapia contra el cáncer

Mielosupresión

Los agentes quimioterapéuticos citotóxicos comunes prácticamente siempre afectan a la función de la médula ósea. La titulación de este efecto determina en muchos casos la MTD del agente en una

pauta dada. La cinética normal de recambio de las células sanguíneas influye en la secuencia y la sensibilidad de cada uno de los elementos formes. Los leucocitos polimorfonucleares (PMN; $t_{1/2}$ = 6 a 8 h), las plaquetas ($t_{1/2}$ = cinco a siete días) y los eritrocitos ($t_{1/2}$ = 120 días) presentan la máxima, menor y mínima susceptibilidad a los agentes citotóxicos por lo regular administrados, respectivamente. Es característico el recuento mínimo de cada tipo de célula en respuesta a las distintas clases de agentes. Se produce la neutropenia máxima seis a 14 días después de la administración de las dosis convencionales de antraciclinas, antifolatos y antimetabolitos. Los agentes alquilantes difieren en cuanto al momento de aparición de las citopenias. Las nitrosureas, la dacarbazina y la procarbazina pueden presentar toxicidad medular diferida, que aparece por primera vez seis semanas después de la administración.

Las complicaciones de la mielosupresión derivan de las secuelas predecibles de la pérdida de función celular. La *neutropenia febril* hace referencia a la presentación clínica de fiebre (una lectura de temperatura ≥38.5°C o tres lecturas ≥38 pero ≤38.5°C por 24 h) en un paciente neutropénico con una neoplasia no controlada que afecta a la médula ósea o, con mayor frecuencia, en un paciente sometido a tratamiento con agentes citotóxicos. La mortalidad a consecuencia de la infección incontrolada guarda una proporción inversa con el recuento de neutrófilos. Si el recuento mínimo de neutrófilos es >1 000/μl, existe un riesgo escaso; si es <500/μl, el riesgo de muerte aumenta de forma sustancial. El tratamiento de la neutropenia febril ha incluido convencionalmente cobertura empírica con antibióticos mientras dure la neutropenia (cap. 72). La selección de antibióticos se basa en la vinculación esperada de infecciones con ciertas neoplasias subyacentes; la exploración física cuidadosa (con escrutinio de los lugares de colocación de catéteres, la dentadura, las superficies mucosas y los orificios perirrectales y genitales mediante palpación suave); la radiografía de tórax; y la tinción de Gram y cultivo de orina, sangre y esputo (si lo hay) para definir un presunto lugar de infección. En ausencia de cualquier lugar de origen, se comienza la administración empírica de un betalactámico de amplio espectro con actividad anti-*Pseudomonas*, como la ceftazidima. La adición de vancomicina para cubrir posibles lugares cutáneos de origen (hasta que éstos se descarten o se demuestre que se originan a partir de microorganismos sensibles a la meticilina) o metronidazol o imipenem para los lugares abdominales u otros lugares en los que se favorece el crecimiento de los microorganismos anaerobios refleja las posibles modificaciones ajustadas a la presentación específica de cada paciente concreto. La coexistencia de afección pulmonar plantea la posibilidad de la participación de diversos patógenos, como *Legionella*, *Pneumocystis* y agentes fúngicos, que puede requerir otras evaluaciones diagnósticas como la broncoscopia con lavado broncoalveolar. Los pacientes con neutropenia febril pueden estratificarse en dos grandes grupos pronósticos. El primero, con una duración esperada de la neutropenia breve y sin indicios de hipotensión ni síntomas abdominales o de otros lugares, cabe esperar que responderá adecuadamente incluso con regímenes orales menos complejos como, por ejemplo, ciprofloxacina más amoxicilina/ácido clavulánico. En la actualidad se está llevando a cabo una evaluación detallada de este tipo de programas orales e intravenosos sencillos. Hay un segundo

grupo pronóstico, menos favorable, constituido por pacientes con una neutropenia que se espera sea prolongada, indicios de sepsis y afección de un órgano efector, en especial neumonía. Estos pacientes requieren claramente un ajuste personalizado de su régimen antibiótico para su presentación subyacente, a menudo con la adición empírica de agentes antimicóticos si la fiebre persiste siete días sin identificación de un lugar o microorganismo adecuadamente tratado.

La transfusión de granulocitos no tiene aplicación en el tratamiento de la neutropenia febril, debido a su vida media extremadamente breve, su fragilidad mecánica y los síndromes clínicos de afección pulmonar con leucostasis tras su uso. En cambio, se utilizan los factores estimuladores de colonias (*colony-stimulating factors*, CSF) para aumentar la producción de PMN por la médula ósea. Entre ellos están los factores "de acción temprana", como la IL-1, la IL-3 y el factor de células madre, que actúan en múltiples estirpes celulares, y los factores "de acción tardía" específicos de una estirpe celular, como el factor estimulador de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) o el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF), la eritropoyetina, la trombopoyetina, la IL-6 y la IL-11. Los CSF se utilizan excesivamente en la práctica oncológica. Los contextos en los que se ha demostrado su eficacia son limitados. El G-CSF, el GM-CSF, la eritropoyetina y la IL-11 están aprobados en la actualidad para su uso. La American Society of Clinical Oncology ha desarrollado directrices prácticas para la utilización de G-CSF y GM-CSF (cuadro 70-3). La administración primaria (es decir, poco después de completada la quimioterapia para reducir el mínimo) de G-CSF a los pacientes que reciben regímenes citotóxicos vinculados a una incidencia de 40% de neutropenia febril ha reducido en aproximadamente 50% la incidencia de este trastorno en diversos estudios. No obstante, la mayoría de los pacientes recibe regímenes que no conllevan un riesgo tan alto de neutropenia febril, y por consiguiente la mayoría de los pacientes no debería recibir G-CSF o GM-CSF. El tratamiento primario con G-CSF o GM-CSF puede estar justificado en circunstancias especiales como unos antecedentes documentados de neutropenia febril con el régimen en un paciente determinado; afección extensa de la médula ósea por radioterapia o quimioterapia previas; heridas activas abiertas o una infección profunda. No se recomienda la administración de G-CSF o GM-CSF a los pacientes neutropénicos afebriles o a los pacientes con neutropenia febril "de bajo riesgo" (administración secundaria, utilización una vez que se ha desarrollado la neu-tropenia) tal y como se ha definido anteriormente, aunque es una medida razonable la administración a los pacientes "de alto riesgo" con neutropenia febril y signos de afección orgánica. El G-CSF o el GM-CSF suele comenzar 24 a 72 h después de completar la quimioterapia y se continúa hasta que se alcanza un recuento de PMN de 10 000/μl. Además, los pacientes con leucemias mieloides con una terapéutica de inducción pueden experimentar una leve reducción de la duración de la neutropenia si se comienza la administración de G-CSF (no de GM-CSF) tras completar el tratamiento, lo que puede ser de especial utilidad en el paciente anciano, pero no se ha definido el efecto en el pronóstico a largo plazo. El GM-CSF probablemente tenga una utilidad más restringida que el G-CSF, y su uso se limita en la actualidad a los pacientes con autotrasplantes de médula ósea, aunque en la mayor parte de los casos no se han llevado a cabo comparaciones individualizadas adecuadas.

El GM-CSF puede asociarse a más efectos secundarios sistémicos.

Cuadro 70-3. Indicaciones para el uso clínico de G-CSF o GM-CSF
Usos profilácticos
Con el primer ciclo de quimioterapia (administración primaria de CSF)
No es necesario de forma sistemática
Utilizar si la probabilidad de neutropenia febril es ≥40%
Utilizar si el paciente tiene ya neutropenia o infección activa
Con ciclos posteriores si ya se ha producido neutropenia febril (administración secundaria de CSF)
No es necesario tras un corto episodio de neutropenia sin fiebre
Utilizar si el paciente presentó neutropenia febril en un ciclo anterior
Utilizar si la neutropenia prolongada (incluso sin fiebre) retrasa el tratamiento
Usos terapéuticos
Pacientes neutropénicos sin fiebre
No hay pruebas de que sea beneficioso
Pacientes neutropénicos con fiebre
No hay pruebas de que sea beneficioso
Puede utilizarse si existe deterioro clínico por septicemia, neumonía o infección por hongos, pero no está claro su beneficio
Para aumentar la intensidad de la dosis de quimioterapia en pacientes con neoplasias curables
No hay pruebas de su beneficio
En el trasplante de médula ósea o de células madre de la sangre periférica
Para movilizar las células madre de la médula ósea
Para apremiar la recuperación mieloide
En la leucemia mieloide aguda
G-CSF: escaso o ningún beneficio
GM-CSF: ningún beneficio; puede ser nocivo
En los síndromes mielodisplásicos
No recomendada para uso sistemático
Puede usarse de forma intermitente en algunos casos con neutropenia y con infección recidivante
¿Qué dosis y pauta deben utilizarse?
G-CSF: 5 μg/kg al día por vía subcutánea
GM-CSF: 250 $\mu g/m^2$ al día por vía subcutánea
¿Cuándo debe empezarse y finalizarse el tratamiento?

Cuando esté indicado, empezar 24 a 72 h tras la quimioterapia
Continuar hasta que el recuento absoluto de neutrófilos sea de 10 000 μl
No debe usarse junto con quimioterapia o radioterapia

Nota: G-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos.

Fuente: De la American Society of Clinical Oncology.

La trombocitopenia grave no es una complicación frecuente del tratamiento de los pacientes con tumores sólidos que reciben quimioterapia citotóxica (a menudo están implicados los regímenes a base de carboplatino), pero sí es frecuente en los pacientes que presentan ciertas neoplasias hematológicas en las que la médula ósea está infiltrada por el tumor. Se produce con mayor frecuencia una hemorragia grave relacionada con la trombocitopenia en presencia de recuentos plaquetarios <20 000/μl, y es muy prevalente con recuentos <5 000/μl. Están jus-tificadas las transfusiones profilácticas para mantener las plaquetas >20 000/μl en los pacientes con leucemia (el umbral para la transfusión es 10 000/μl en los pacientes con tumores sólidos sin ninguna otra diátesis hemorrágica o factores de estrés fisiológico como fiebre o hipotensión). Para reducir al mínimo el riesgo de hemorragia en el paciente trombocitopénico son medidas importantes la revisión cuidadosa de las listas de medicaciones para evitar la exposición a antiinflamatorios no esteroideos y la conservación de concentraciones suficientes de los factores de la coagulación para conseguir una protrombina y un tiempo de tromboplastina parcial casi normales. Ciertas citocinas han demostrado en investigaciones clínicas la capacidad de aumentar las plaquetas (p. ej., IL-6, IL-1, trombopoyetina), pero no se han demostrado todavía los beneficios clínicos ni la innocuidad. La IL-11 (oprelvekina) ha sido aprobada para su uso en el contexto de una trombocitopenia esperada, pero sus efectos en los recuentos plaquetarios son pequeños y se vincula con efectos secundarios como cefalalgia, malestar general, síncope, arritmias cardíacas y retención de líquidos.

La anemia vinculada a la quimioterapia puede controlarse mediante transfusión de concentrados de eritrocitos. La transfusión se realiza cuando la hemoglobina desciende a <80 g/L (8 g/100 ml), o si se produce afección del órgano efector o existe un trastorno subyacente (p. ej., enfermedad coronaria) que exige mantener una hemoglobina >90 g/L (9 g/100 ml). Los pacientes que van a recibir tratamiento durante más de dos meses en un régimen "estable" y que es probable que requieran transfusiones continuadas también son aptos para recibir eritropoyetina para mantener una hemoglobina de 90 a 100 g/L (9 a 10 g/100 ml). En el marco de unas reservas de hierro adecuadas y unas concentraciones séricas de eritropoyetina <100 ng/ml, la eritropoyetina en dosis de 150 U tres veces por semana puede producir un lento aumento de la hemoglobina durante unos dos meses de administración. Las formulaciones de acción prolongada pueden administrarse con menos frecuencia. No está claro si los mayores niveles de hemoglobina, de hasta 110 a 120 g/L (11 a 12 g/100 ml) se vinculan con una mejor calidad de vida en un grado que justifique el uso más intensivo de eritropoyetina. Además, determinados regímenes de tratamiento, como la quimiorradiación de las neoplasias del cuello uterino y de cabeza y cuello, tendrán mayor

probabilidad de respuesta si se mejora el aporte de oxígeno. Está surgiendo evidencia en el sentido de que la eritropoye-tina puede tener efectos indeseables por cuanto puede rescatar de la muerte a células hipóxicas. Se trata de una desventaja en el cáncer, pero una gran ventaja en situaciones de ataques cardíacos y apoplejía.

Náusea y vómito

El efecto secundario más frecuente de la administración de quimioterapia es la náusea, con o sin vómito. Los agentes antineoplásicos varían en cuanto a su capacidad de producir náusea y vómito. Mecloretamina, nitrosureas, estreptozotocina, dacarbazina, cisplatino y actinomicina son muy emetógenas y producen vómito en prácticamente todos los pacientes. La doxorrubicina, la daunorrubicina y la ciclofosfamida en dosis convencionales son moderadamente emetógenas. Los antimetabolitos dependen de la dosis y de la pauta de administración, de forma que dosis únicas de metotrexato y fluorouracilo producen en el peor de los casos anorexia, mientras que los regímenes de cinco días de 5-fluorouracilo y de metotrexato en dosis altas producen náusea en cerca de 50% de los pacientes. Otros agentes, como el clorambucilo, el melfalán y el busulfán, en las dosis convencionales, producen una escasa tendencia a la emesis.

La emesis es un reflejo producido por la estimulación del centro del vómito en el bulbo raquídeo. La información que llega al centro del vómito procede de la zona desencadenante quimiorreceptora (*chemoreceptor trigger zone*, CTZ) y de aferentes del tubo digestivo periférico, la corteza cerebral y el corazón. Además, un reflejo condicionado puede contribuir a una náusea prevista tras ciclos repetidos de quimioterapia. De acuerdo con esto, los agentes antieméticos difieren en la localización de su acción. El éxito del tratamiento de la náusea y el vómito inducidos por la quimioterapia radica en combinar agentes de distintas clases o el uso secuencial de diferentes clases de agentes. Es de gran importancia la administración profiláctica de agentes y el uso de técnicas psicológicas, incluido un entorno de apoyo, asesoramiento y relajación para aumentar la acción de los agentes antieméticos.

Las fenotiazinas antidopaminérgicas actúan directamente en la CTZ. Pertenecen a este tipo de agentes la proclorperazina (Compazine), 10 mg por vía intramuscular o intravenosa, 10 a 25 mg por vía oral o 25 mg vía rectal cada 4 a 6 h durante hasta cuatro dosis; y la tietilperazina (Torecan), 10 mg por todas las vías mencionadas cada 6h. El haloperidol (Haldol) es un antagonista dopaminérgico del grupo de las butirofenonas que se administra en dosis de 0.5 a 1 mg por vía intramuscular u oral cada 8 h. Los antihistamínicos como la difenhidramina (Benadryl) tienen una escasa capacidad antiemética intrínseca, pero se administran con frecuencia para evitar o tratar las reacciones distónicas que pueden complicar el uso de los agentes antidopaminérgicos. El lorazepam (Ativan) es una benzodiazepina de acción breve que proporciona un efecto ansiolítico para aumentar la eficacia de diversos agentes cuando se utiliza en dosis de 1 a 2 mg por vía intramuscular, intravenosa u oral durante 4 a 6 h. De igual forma, la dexametasona (Decadron) aumenta la acción de diversos agentes en dosis de 4 a 40 mg por vía intravenosa u oral, administrada antes del tratamiento y repetida hasta 10 mg por vía oral cada 6 h cuatro veces. La

metoclopramida (Reglan) actúa en los receptores dopaminérgicos periféricos aumentando el vaciamiento gástrico y se utiliza en dosis altas para los regímenes muy emetógenos (1 a 2 mg/kg por vía intravenosa 30 min antes de la quimioterapia y cada 2 h durante hasta tres dosis adicionales según las necesidades); para los regímenes moderadamente emetógenos se utilizan dosis intravenosas de 10 a 20 mg cada 4 a 6 h según necesidades o 50 mg por vía oral 4 h antes y 8 a 12 h después de la quimioterapia. Los antagonistas serotoninérgicos resultan útiles en los regímenes de poder eme-tógeno moderado o intenso; se administran tres dosis de ondansetrón (Zofran) de 0.15 mg/kg por vía intravenosa inmediatamente antes y 4 a 8 h después de la quimioterapia, y el granisetrón (Kytril) se administra en una sola dosis de 0.01 mg/kg inmediatamente antes de la quimioterapia. El 5-9-tetrahidrocannabinol (Marinol) es un antiemético relativamente débil en comparación con otros agentes disponibles, pero puede resultar útil para la náusea persistente y se utiliza por vía oral en dosis de 10 mg cada 3 a 4 h según las necesidades. El aprepitant es la primera de una nueva clase de drogas: los bloqueadores del receptor de la neurocinina; su adición a los antagonistas de la serotonina mejora el control del vómito contra agentes muy emetógenos como el cisplatino. La dosis usual es de 125 mg por vía oral el primer día y 80 mg por vía oral el segundo y tercer días.

Alopecia

Los distintos agentes quimioterapéuticos tienen una muy diversa capacidad de causar alopecia. Las antraciclinas, los agentes alquilantes y los inhibidores de la topoisomerasa producen sin lugar a duda alopecia casi total cuando se administran en dosis terapéuticas. Los antimetabolitos se asocian de forma más variable con la producción de alopecia. Debe fomentarse el apoyo psicológico y el uso de recursos cosméticos, en tanto que no es recomendable la utilización de gorros para la quimioterapia que reducen la temperatura del cuero cabelludo para disminuir el grado de alopecia, menos aún durante el tratamiento con fines curativos de neoplasias como leucemia, linfoma o en el tratamiento coadyuvante del cáncer de mama. El cuero cabelludo, tan vascularizado, ciertamente puede albergar enfermedad micrometastásica o diseminada.

Disfunción gonadal y embarazo

Con los regímenes que contienen agentes alquilantes e inhibidores de la topoisomerasa se produce de forma segura la interrupción de la ovulación y azoospermia. La duración de estos efectos depende de la edad y del sexo. Los varones tratados por una enfermedad de Hodgkin con regímenes a base de mecloretamina y procarbazina quedan estériles, mientras que la fertilidad suele retornar tras los regímenes que contienen cisplatino, vinblastina o etopósido, y bleomicina para el cáncer testicular. En los regímenes en los que es probable que el paciente quede estéril puede sugerirse la posibilidad de que éste almacene su esperma en un banco de esperma. Las mujeres presentan amenorrea con anovulación tras el tratamiento con un agente alquilante, pero es probable que recuperen la menstruación normal si el tratamiento se completa antes de los 30 años, mientras que es improbable que la recuperen si son mayores de 35. Incluso las pacientes que recuperan la menstruación por lo general experimentan una menopausia prematura. Puesto que la

magnitud y la duración de la reducción de la fertilidad pueden ser difíciles de pronosticar, debe asesorarse a los pacientes para que mantengan medidas anticonceptivas eficaces, preferiblemente mediante métodos de barrera, durante y después del tratamiento. La reanudación de los esfuerzos por concebir debe considerarse en el contexto del pronóstico probable de cada paciente. Debe administrarse tratamiento de sustitución hormonal a las pacientes que no tienen un tumor que responda a hormonas. En pacientes que han tenido un tumor sensible a hormona que se ha tratado principalmente con una modalidad local, la práctica estándar sería no recomendar la restitución hormonal, pero esta cuestión es más bien un tema importante en las investigaciones clínicas actuales.

Los agentes quimioterapéuticos tienen efectos variables sobre el éxito del embarazo (cap. 6). Todos los agentes tienden a aumentar el riesgo de resultados adversos cuando se administran durante el primer trimestre y, si es posible, deben considerarse las estrategias encaminadas a diferir la quimioterapia hasta pasada esta fecha si se pretende llevar a término el embarazo. Las pacientes que se encuentran en su segundo o tercer trimestre pueden tratarse con la mayor parte de los regímenes para las neoplasias comunes que afectan a las mujeres en edad fértil, a excepción de los antimetabolitos, particularmente los folatos, que tienen notables efectos teratogénicos o fetotóxicos durante todo el embarazo. La necesidad de quimioterapia contra el cáncer en sí con poca frecuencia constituye una base clara para interrumpir un embarazo en marcha, aunque cada estrategia de tratamiento en esta circunstancia debe ajustarse a las necesidades individuales del paciente. → ***En el capítulo 89 se revisan los efectos crónicos del tratamiento del cáncer.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento biológico

No se han establecido postulados que impliquen un conjunto de principios a seguir a partir de los esfuerzos destinados a desarrollar estrategias biológicas para el tratamiento del cáncer. El objetivo del tratamiento biológico es manipular la interacción entre el tumor y el hospedador a favor del hospedador. En teoría, las estrategias biológicas deberían reflejar una curva de dosis-respuesta con forma de campana en la que el efecto biológico máximo fuera inferior a la MTD. Los estudios empíricos de ensayo y error han dado lugar al descubrimiento de que diversas estrategias de tratamiento biológico pueden tener efectos antineoplásicos, pero prácticamente todos ellos presentan la máxima actividad en la MTD. Como clase, las modalidades de tratamiento biológico pueden distinguirse de los agentes dirigidos a dianas moleculares en que los tratamientos biológicos requieren una respuesta activa (p. ej., reexpresión de genes silenciados) por parte de la célula tumoral o por parte del hospedador (p. ej., efectos inmunitarios) para facilitar el efecto terapéutico. Éste puede contrastarse con la respuesta antiproliferativa o apoptótica que es el objetivo final de los agentes dirigidos a dianas moleculares específicas que se describieron antes. Sin embargo, tienen muchos aspectos en común las estrategias para evaluar y utilizar los tratamientos orientados a dianas moleculares y biológicas específicas.

Mediadores inmunitarios de los efectos antineoplásicos

La existencia en sí de un cáncer en una persona es un testimonio del fracaso del sistema inmunitario para hacer frente de forma eficaz al cáncer. Los tumores se sirven de diversos mecanismos para eludir al sistema inmunitario: 1) a menudo presentan únicamente diferencias sutiles con su homólogo normal; 2) son capaces de regular negativamente sus antígenos del complejo principal de histocompatibilidad, enmascarándolos para evitar el reconocimiento por las células T; 3) son ineficaces para presentar antígenos al sistema inmunitario; 4) pueden envolverse en una cubierta protectora de fibrina para reducir al mínimo el contacto con los mecanismos de vigilancia, y 5) pueden producir toda una gama de moléculas solubles, incluidas dianas inmunitarias potenciales, que distraen al sistema inmunitario para que no reconozca la célula tumoral. Algunos de los productos celulares polarizan al principio la respuesta inmunitaria, alejándola de la inmunidad celular (desplazamiento de las respuestas T_H1 a T_H2, cap. 295) y en último término originan defectos de las células T que impiden su activación y su actividad citotóxica. El tratamiento del cáncer suprime además la inmunidad del hospedador. Se están estudiando diversas estrategias para superar estas barreras.

Inmunidad mediada por células

Los datos más claros a favor de que el sistema inmunitario es capaz de ejercer efectos antineoplásicos de alcance clínico proceden del trasplante. Las células T adoptivas transferidas del donante se expanden en el portador del tumor, reconocen el tumor como extraño y median el desarrollo de efectos antitumorales espectaculares (efectos del injerto contra el tumor). Se están desarrollando tres tipos de intervenciones experimentales destinadas a aprovechar la capacidad de las células T para destruir las células tumorales.

1. Se están transfiriendo células T alogénicas a los pacientes con cáncer en tres marcos principales: en forma de alotrasplante de médula ósea, como transfusiones puras de linfocitos tras la recuperación de la médula ósea de un alotrasplante de médula ósea y como transfusiones puras de linfocitos tras tratamiento inmunosupresor (pero no de mieloablación), designado con el nombre de minitrasplantes. En cada uno de estos contextos, las células efectoras son células T de donante que reconocen el tumor como extraño, probablemente debido a diferencias menores de histocompatibilidad. El principal riesgo de este tipo de tratamiento es el desarrollo de una enfermedad de injerto contra hospedador, debido a la mínima diferencia existente entre el cáncer y las células normales del hospedador. Este método ha sido sumamente eficaz en cánceres hematológicos.

2. Se eliminan células T autólogas del hospedador portador del tumor, se manipulan in vitro de diversas formas y se devuelven al paciente. Las dos principales clases de manipulación de las células T autólogas son: 1) desarrollo de células T específicas de los antígenos tumorales y expansión de las mismas hasta tener una población abundante durante varias semanas ex vivo antes de administrarlas, y 2) ac-tivar las células con estimuladores policlonales como el anti-CD3 y el anti-CD28 tras un breve período ex vivo e intentar expandirlas en el hospedador tras la transferencia adoptiva con estimulación con IL-2, por ejemplo. Los breves períodos fuera del paciente permiten a las células superar los defectos de las células T inducidos por el tumor, y estas células viajan y se asientan en los lugares de enfermedad mejor que las células que han estado en cultivo durante varias semanas. Cada centro tiene experiencias satisfactorias con una de las estrategias, pero no con ambas, y se desconoce si una de ellas es superior a la otra.

3. Las vacunas tumorales tienen por objeto estimular la inmunidad de las células T. El dato de que los oncogenes mutantes que se expresan sólo intracelularmente pueden reconocerse como dianas para la destrucción por las células T expandió de forma considerable la probabilidad de desarrollo de vacunas tumorales. Ya no es difícil encontrar elementos que diferencien las células tumorales de las normales. No obstante, sigue habiendo dificultades para conseguir presentar los péptidos específicos del tumor de forma que ceben las células T. Los propios tumores tienen una capacidad deficiente para presentar sus propios antígenos a las células T en la primera exposición antigénica (cebado). El cebado se logra mejor mediante células presentadoras de antígenos profesionales (células dendríticas). Por consiguiente, diversas estrategias experimentales se centran en el cebado de las células T del hospedador frente a los péptidos vinculados al tumor. Los coadyuvantes de vacunas como el GM-CSF parecen ser capaces de atraer las células presentadoras de antígenos a un lugar en la piel que contenga un antígeno tumoral. Se ha documentado que esta estrategia erradica la enfermedad residual microscópica en el linfoma folicular y origina células T específicas del tumor. Las células presentadoras de antígenos purificadas pueden inducirse con el tumor, sus membranas o con antígenos tumorales específicos y administrarse en forma de vacuna. Las células tumorales pueden transfeccionarse (transinfectarse) con genes que atraen células presentadoras de antígenos. Se están investigando también otras ideas. En una variación del tema de la transferencia adoptiva, se puede administrar una vacuna tumoral al donante de médula ósea normal y células linfoides de un alotrasplante de forma que el sistema inmunitario del donante tenga más células capaces de reconocer específicamente el tumor. Las vacunas contra los cánceres víricos (virus del papiloma humano en el cáncer de cuello uterino), linfomas y melanomas han tenido un resultado clínico moderadamente satisfactorio.

Anticuerpos

En general, los anticuerpos no son muy eficaces en la destrucción de las células tumorales. Debido a que el tumor parece influir en el hospedador para que fabrique anticuerpos en vez de generar inmunidad celular, se deduce que es más fácil defenderse contra los anticuerpos. Se puede demostrar en muchos pacientes la presencia de anticuerpos séricos contra sus tumores, pero éstos no parecen influir en el avance de la enfermedad. No obstante, la capacidad de desarrollar grandes cantidades de anticuerpos de alta afinidad contra un tumor mediante la técnica del hibridoma ha llevado a aplicar los anticuerpos al tratamiento del cáncer. El primer estudio de un anticuerpo monoclonal en el cáncer se publicó en 1980 y demostró que era necesario superar muchos obstáculos para que este método tuviera éxito. Parecía más aconsejable atacar un determinante que no fuera liberado ni modulado por el tumor. Una diana que participara en una función importante de las células tumorales podría ser superior a una diana irrelevante desde el punto de vista fisiológico. Los anticuerpos murinos no fueron muy eficaces debido a que no mediaban bien los mecanismos efectores humanos y el hospedador prácticamente siempre fabricaba anticuerpos frente al anticuerpo terapéutico que le impedían encontrar su diana.

Se aprendieron las lecciones necesarias para proseguir en la dirección correcta; los anticuerpos humanizados frente a la molécula CD20 expresada en los linfomas de células B (rituximab) y frente al receptor HER-2/*neu* sobreexpresado en las células epiteliales, en particular en el cáncer de mama (trastuzumab), se han convertido en herramientas fiables del arsenal terapéutico oncológico. Cada uno de ellos, utilizado de forma aislada, tiene la capacidad de producir la regresión del tumor (rituximab > trastuzumab), y ambos parecen potenciar los efectos de la quimioterapia de combinación administrada inmediatamente después de los anticuerpos. Los anticuerpos a CD52 y factor de crecimiento endotelial vascular son activos en la leucemia linfoide crónica y en el cáncer de colon, respectivamente. La conjugación de anticuerpos a fármacos y toxinas ya se describió, y posiblemente también son eficaces los conjugados de anticuerpos con isótopos, agentes fotodinámicos y otras fracciones destructoras. Se han aprobado para uso los radioconjugados que se orientan específicamente a CD20 en los linfomas (ibritumomab tiuxetán [Zevalin], con uso de itrio-90). Otros conjugados conllevan problemas que todavía no se han resuelto (p. ej., antigenicidad, inestabilidad, penetración deficiente en el tumor).

Citocinas

Existen >70 proteínas y glucoproteínas distintas con efectos biológicos en el ser humano; IFN-α, -β, -γ, IL-1 a 29 (por el momento); la familia del factor de necrosis tumoral (TNF) [incluidos la linfotoxina, el ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*, TRAIL), el ligando de CD40 y otros]; y la familia de las quimiocinas. Sólo una fracción de éstos se ha estudiado contra el cáncer; sólo el IFN-α y la IL-2 se utilizan de forma sistemática en la práctica clínica.

Cerca de 20 genes diferentes codifican el IFN-α, y sus efectos biológicos son indistinguibles. El interferón induce la expresión de múltiples genes, inhibe la síntesis proteínica y ejerce diversos efectos en distintos procesos celulares. Sus efectos antineoplásicos parecen antagonizarse *in vitro* por la timidina, lo que sugiere que también se afecta la síntesis *de novo* de timidilato. Las dos formas recombinantes disponibles comercialmente son el IFN-α2a y el IFN-α2b. En general, los efectos antineoplásicos del interferón guardan relación con la dosis, y el IFN es más eficaz en su MTD. No resulta curativo para ningún tumor, pero puede inducir respuestas parciales en el linfoma folicular, la leucemia de células pilosas, la leucemia mieloide crónica, el melanoma y el sarcoma de Kaposi. Se ha utilizado en el contexto del tratamiento coadyuvante del melanoma en estadio II, el mieloma múltiple y el linfoma folicular. Sus efectos en la supervivencia son controvertidos. Produce fiebre, fatiga, síndrome seudogripal, malestar general, mielosupresión y depresión, y puede inducir una enfermedad autoinmunitaria de alcance clínico.

La IL-2 debe ejercer sus efectos antineoplásicos de forma indirecta mediante la potenciación de la función inmunitaria. Su actividad biológica consiste en promover la proliferación y la actividad de las células T y las células citolíticas naturales (*natural killer*, NK). Las dosis altas de IL-2 pueden producir regresiones del tumor en determinados pacientes con melanoma metastásico y cáncer de células renales. Entre 2 y 5% de los pacientes pueden experimentar remisiones completas

duraderas, a diferencia de los resultados obtenidos con otros tratamientos para estos tumores. La IL-2 se vincula con múltiples efectos secundarios clínicos: disminución del volumen intravascular, síndrome de escape capilar, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, hipotensión, fiebre, escalofríos, exantema y deterioro de las funciones renal y hepática. Los pacientes pueden requerir soporte de la presión arterial y cuidados intensivos para controlar los efectos tóxicos. No obstante, una vez que cesa la administración del agente, la mayor parte de los efectos tóxicos desaparecen en los tres a seis días siguientes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Geneterapia

No se ha aprobado el uso clínico sistemático de la geneterapia. Se están evaluando varias estrategias, entre ellas el uso de virus que no se pueden replicar para expresar genes que permiten la acción de fármacos o que inhiben directamente el crecimiento de la célula cancerosa; los virus que en realidad pueden replicarse pero sólo en el contexto de la célula tumoral; o los virus que pueden expresar antígenos en el contexto del tumor, de modo que desencadenan una respuesta inmunitaria mediada por el hospedador. Los aspectos decisivos en el éxito de estos métodos serán definir los sistemas de vectores virales seguros que evadan la función inmunitaria del hospedador y que se orienten efectivamente al tumor o al medio de la célula tumoral como objetivos específicos. En otras estrategias de geneterapia se utilizarían oligonucleótidos terapéuticos para actuar específicamente en la expresión de genes que son importantes para la conservación de la viabilidad de la célula tumoral.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Chabner BA, Longo DL (eds): *Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001

Sausville E et al: Signal transduction-directed cancer treatments. Annu Rev Pharmacol Toxicol 43:199, 2003 [PMID: 12195027]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Principios de radioterapia: introducción

Todos los seres humanos están expuestos constantemente a radiaciones ionizantes. Entre sus orígenes en el entorno están los rayos cósmicos del espacio exterior y la radiación de la Tierra y de los materiales inhalados e ingeridos. Los viajes en avión y la minería incrementan la exposición a la radiación del entorno. Por ejemplo, viajar en avión a 10 000 m expone a las personas a una dosis que equivale a 0.5 mrem/h. La radiación de origen corporal proviene más bien del potasio radiactivo, que emite rayos beta y gamma. Los pulmones están expuestos a la radiación del aire inhalado, que contiene cantidades pequeñas de radón radiactivo. La exposición cósmica contribuye con <28 mrem, aproximadamente, por año. La radiación proveniente del suelo y del interior del organismo aporta casi <26 y 27 mrem, respectivamente, al año. Las fuentes de radiación más notables de tipo artificial son los equipos de rayos X, las armas nucleares y los medicamentos radiactivos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Terminología y definiciones

La primera unidad importante de exposición a la radiación fue el roentgen (R), definido como la cantidad de rayos X o gamma capaz de generar una cantidad específica de ionización por unidad de aire a temperatura y presión estándares (cuadro 71-1); tal cantidad se medía directamente en una cámara de ionización. El rad (del inglés *radiation absorbed dose*, "dosis absorbida de radiación") es una unidad equivalente a 100 ergs/g de tejido. Por tanto, el rad supone un depósito neto de energía en un volumen tridimensional, porque los rayos X se atenúan conforme atraviesan tejidos. En el Sistema Internacional (SI) el rad ha sido sustituido por la unidad llamada gray (Gy), que representa 100 rads. Es posible la conversión de roentgens y rads gracias a varias tablas; la relación entre estas unidades depende de la energía fotónica.

Cuadro 71-1. Unidades y definiciones

Unidad	Cantidad medida	Definición
Roentgen (R)	Exposición	Cantidad de rayos X o gamma que producen una cantidad específica de ionización en un volumen particular de aire
Rad	Dosis	100 erg depositados por gramo de tejido
Gray (Gy)	Dosis	Unidad SI de dosis, que es igual a 100 rad
Rem	Equivalencia de dosis	Unidad que refleja la respuesta biológica. Se utilizó para comparar diversos tipos de radiación
Sievert (Sv)	Equivalencia de dosis	Unidad SI de equivalencia de dosis; es igual a 100 rem

Las definiciones mencionadas traducen variables físicas. La unidad que refleja la respuesta biológica y que puede utilizarse para comparar los efectos de diversos tipos de radiación es la unidad de equivalencia de dosis, el rem (equivalente roentgen en el ser humano [*roentgen equivalent in man*]). El rem ha sido sustituido por una unidad del SI, el sievert (Sv), que es igual a 100 rem. Las unidades mencionadas reflejan la dosis de exposición o absorción, multiplicada por un factor biológico que representa la eficacia biológica del tipo específico de radiación (véase más adelante en este capítulo).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tipos de radiación ionizante

La absorción de la energía de la radiación por los tejidos suele oca-sionar excitación o ionización. La primera entraña la elevación de un electrón, en los átomos o moléculas, a un orden más alto de energía, sin llegar realmente a expulsarlo. La ionización implica la expulsión real de uno o más electrones desde el átomo. La radiación ionizante se subclasifica en electromagnética (fotónica) y de partículas (cuadro 71-2). Los rayos X y los gamma son ejemplos de radiación fotónica electromagnética que difieren solamente en su origen. Los rayos X se producen mecánicamente al hacer chocar electrones contra un blanco, lo que hace que cedan su energía cinética en forma de rayos X, en tanto que los rayos gamma se producen por la desintegración nuclear de los isótopos radiactivos.

Cuadro 71-2. Tipos frecuentes de radiación ionizante

Tipo	Masa	Carga	Comentarios
Electromagnética			
Rayos X	0	0	Los rayos X y los gamma no muestran diferencias, excepto en su origen. Los segundos se producen en el interior del núcleo y los rayos X se producen extranuclearmente (por medios mecánicos)
Rayos gamma	0	0	
Partículas			
Electrones (e)	9.1×10^{-31} kg	−1	—
Protones (p)	2 000 x e	+1	Muestra el pico de Bragg
Neutrones (*n*)	2 000 x e	0	No puede ser acelerado por un campo magnético
Partículas alfa	2p + 2n	+2	Núcleo del helio
	Alrededor de 8 000 x e		

Cabría concebir los rayos X como paquetes de energía o fotones. Los rayos X no tienen masa ni carga, siguen una línea recta en su trayectoria y se atenúan continuamente al atravesar un tejido. Los rayos gamma poseen propiedades similares. Cada fotón contiene una cantidad de energía igual a *hv*, donde *h* es la constante de Planck y *v* es la frecuencia de la radiación. La diferencia decisiva entre la radiación no ionizante y la ionizante es la energía de cada fotón individual y no la de la dosis total.

Entre las modalidades de la *radiación de partículas* están los electrones, los fotones, las partículas alfa, los neutrones, los mesones pi negativos y los iones fuertemente cargados; todos ellos poseen masa y carga precisas (excepto los neutrones, que no tienen carga; cuadro 71-2). Los *electrones* o *partículas beta* son pequeños y tienen carga negativa; pueden ser acelerados hasta llegar casi a la velocidad de la luz. Se desaceleran con bastante rapidez en los tejidos y penetran sólo a poca profundidad. Por consiguiente, los haces de electrones suelen utilizarse para tratar problemas superficiales. Los *protones* poseen carga positiva y una masa 2 000 veces mayor que la de un electrón. Los protones se detienen bruscamente, dependiendo de su energía; en el proceso de desaceleración súbita, ceden gran parte de su energía, lo que tiende a originar ionización poco antes de que se detenga el protón. Esta región de ionización intensificada, llamada a veces el pico de Bragg, refleja que los haces de protones ejercen sus efectos en una región relativamente compacta. Por consiguiente, podrían tener ventajas frente a otros tipos de radiación de partículas en cuanto a que permiten adaptar la dosis al volumen tratado. Las *partículas alfa* son núcleos de helio compuestos de dos protones y dos neutrones. La masa y la carga de estas partículas es tal que no penetran demasiado en la materia, salvo que posean una energía tremenda; basta una hoja de papel para proteger de muchas partículas alfa. Las partículas mencionadas poseen carga y, por ello, pueden ser aceleradas en campos eléctricos.

Los *neutrones* poseen una masa similar a la de los protones (masa atómica de uno), pero no tienen carga y, por ello, no pueden ser acelerados en un campo eléctrico. Los haces de neutrones son generados al chocar partículas cargadas contra un blanco idóneo, y su emisión es producto de la fisión de átomos fuertemente radiactivos. Los *iones fuertemente cargados* son núcleos de elementos más pesados que tienen una carga positiva porque han cedido algunos de sus electrones en órbita o todos ellos.

Dosis iguales de radiación de tipo diferente no producen obligadamente iguales efectos biológicos; sobre tal base, 1 Gy de neutrones produce un efecto biológico mayor que 1 Gy de rayos X. Los efectos biológicos producidos por una dosis particular de radiación pueden ser cuantificados mediante un valor de eficacia biológica relativa (*relative biologic effectiveness*, RBE) que los vincula con los efectos producidos por la radiación fotónica de 250-keV, como norma. En términos generales, cuanto mayor sea la cifra de RBE respecto a un tipo particular de radiación, mayor será su efecto biológico. El valor de RBE será mayor en la radiación más densamente ionizante, como es el caso de los neutrones. El valor mencionado depende de la transferencia de energía lineal (véase más adelante en este capítulo), la dosis, la frecuencia de aplicación y la naturaleza de los elementos o tejidos biológicos.

La transferencia de energía lineal (*linear energy transfer*, LET) es la cantidad de ionización que tiene lugar por unidad de longitud de la emisión de radiación. Suele expresarse en kilovoltios por micra y aumenta con el cuadrado de la carga de la partícula incidente. La radiación con LET alta es biológicamente diferente de la que tiene LET baja (p. ej., la radiación corriente): las células hipóxicas y las oxigenadas reaccionan de forma semejante a la radiación con LET alta, mientras que

se necesita una cantidad tres veces mayor de radiación de LET baja para originar un efecto destructor en las células hipóxicas que en las oxigenadas. Se piensa que la radiación con LET baja debe incidir varias veces sobre el DNA para poder destruir la célula, en tanto que la radiación con LET alta sólo necesita incidir una sola vez sobre el DNA para destruirla. En el cuadro 71-3 se incluyen cifras representativas de LET y de su eficacia biológica relativa (RBE).

Cuadro 71-3. Transferencia de energía lineal y valores de eficacia biológica relativa

Tipo de radiación	Valores de transferencia de energía lineal (LET), en keV/μm
Rayos gamma de cobalto-60	0.2
Rayos X, 250-keV	2.0
Protones de 10 MeV	4.7
Tipo de radiación	Valores de RBE (factores de calidad)
Rayos X, gamma y electrones	1
Neutrones	3–20
Partículas pesadas	1–20

La radiación, y en particular los rayos X, es absorbida y origina ionización de tres formas importantes: el *efecto fotoeléctrico*, el *efecto Compton* y la *producción de pares*. En el caso de las energías de poca magnitud (30 a 100 keV), como ocurre en la radiología diagnóstica, es importante el efecto fotoeléctrico. En dicho fenómeno, el fotón incidente interactúa con un electrón en una de las órbitas más externas de un átomo (típicamente, K, L o M). Si la energía del fotón es mayor que la energía que lo une al electrón, este último será expulsado de la órbita con una energía cinética igual a la que tiene el fotón incidente, a la que se restará la energía de unión del electrón. El efecto fotoeléctrico varía en función del cubo del número atómico del material expuesto (Z^3); ello explica por qué se visualizan mucho mejor los huesos que las partes blandas en las radiografías.

Cuando se usan energías más altas o intensas, como en la radiología terapéutica, predomina el efecto Compton. En esa situación, el fotón incidente interactúa con un electrón en una de las órbitas. Parte de la energía del fotón incidente surge en forma de energía cinética en los electrones y el resto continúa en forma de fotón desviado con menor energía.

En los niveles de energía mayores de 1.02 MeV es posible que se absorban los fotones, por la producción de pares. En este fenómeno, dentro del material absorbente se producen un positrón y un electrón. El primero tiene la misma masa que el segundo, pero su carga es positiva en lugar de negativa. El positrón viaja un tramo muy corto en el medio que lo absorbe antes de interactuar con otro electrón. Al ocurrir ese fenómeno, se transforma en energía toda la masa de ambas partículas y se emiten dos fotones en direcciones exactamente contrarias.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Efectos biológicos de la radiación

La radiación debe producir roturas en los dos filamentos del DNA para llegar a destruir una célula, y para ello tendría que rebasar la gran capacidad que poseen las células de los mamíferos para reparar el daño en esos dos componentes. También produce efectos en forma indirecta, al interactuar con el agua (que comprende cerca de 80% del volumen de la célula) para generar radicales libres que lesionarán la célula. Los radicales mencionados son sustancias fuertemente reactivas que no tienen un número estable de electrones en las órbitas externas. Los radicales libres no son estables y su vida dura fracciones de segundo. Se estima que casi todo el daño celular inducido por los rayos X proviene de la formación de radicales hidroxilo de la siguiente manera:

$$\text{Radiación ionizante} + H_2O \rightarrow H_2O^+ + e^-$$

$$H_2O^+ + H_2O \rightarrow H_3O^+ + OH\bullet$$

$$OH\bullet \rightarrow \text{daño celular}$$

El resultado final de la lesión por radiación es la muerte de la célula. Normalmente, los efectos biológicos sobre la reproducción de las células epiteliales se expresan solamente cuando las células dañadas intentan dividirse. Otro efecto biológico es la inducción de neoplasias cancerosas por mutación muchos años después de la exposición a la radiación. Los individuos que han recibido radiación muestran un riesgo notable de presentar neoplasias dos o tres decenios después de la exposición, riesgo que es significativamente mayor que el de la población en su conjunto.

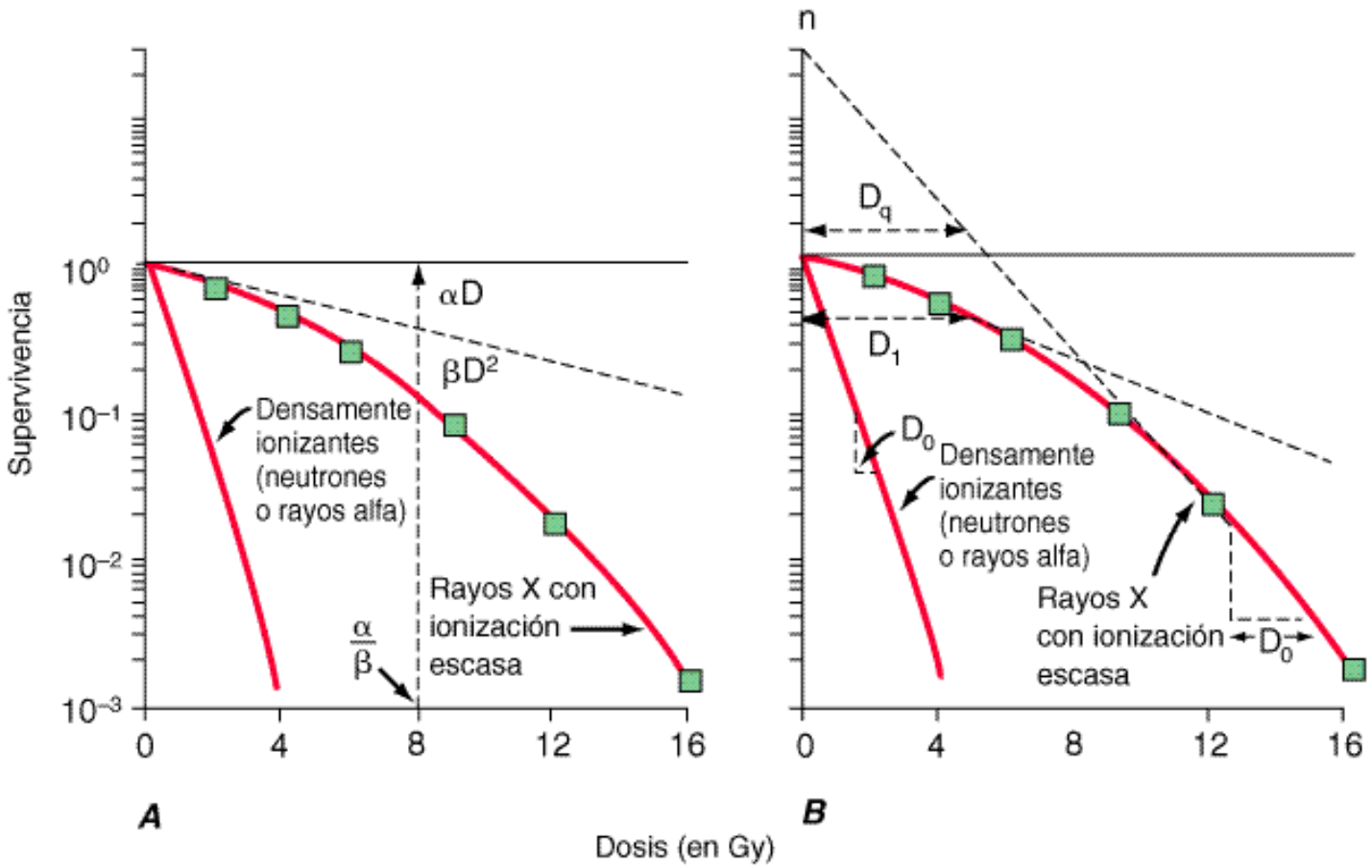
Aberraciones cromosómicas inducidas por la radiación

Cuando se radian las células pueden surgir roturas cromosómicas. Los extremos rotos de los cromosomas se combinan con los extremos de otros cromosomas del mismo tipo y tales combinaciones anormales surgen con mayor rapidez durante la mitosis. Por lo común, las anormalidades cromosómicas aparecen en las células radiadas durante la fase G_1 del ciclo, antes de que se duplique el material genético. Si las células son radiadas en la fase G_2, puede haber aberraciones de las cromátides. La frecuencia de aberraciones cromosómicas en los linfocitos circulantes periféricos puede utilizarse como correlativo de la dosis corporal total recibida. Se puede calcular la dosis al comparar los cambios cromosómicos con cultivos *in vitro* expuestos a dosis controladas de radiación. La dosis mínima detectable mediante el análisis de linfocitos periféricos es de 0.1 a 0.2 Sv (10 a 20 rem). Por medio del análisis de linfocitos se pueden obtener pruebas de exposición reciente en todo el cuerpo.

Curva de supervivencia celular

La curva de dosis-respuesta de todas las células de los mamíferos parece seguir una relación cuadrática-lineal. En términos sencillos, el modelo matemático que explica la relación entre la dosis y la fracción de células que sobreviven posee los componentes lineal y exponencial. El componente lineal se debe a las roturas producidas en ambos filamentos cromosómicos por impactos únicos. El componente exponencial representa las roturas generadas por impactos múltiples. La figura 71-1 muestra la forma de la típica curva de supervivencia de las células de los mamíferos expuestas a radiación. En una escala semilogarítmica, se compara la fracción de células que han sobrevivido. En el caso de los rayos X o gamma, la curva de dosis-respuesta posee un "hombro", seguido de una línea recta conforme aumenta la dosis. El "hombro" parece representar la capacidad de la célula para reparar lesiones subletales. En el caso de las partículas alfa o los neutrones de baja energía, la curva de dosis-respuesta asume la forma de una línea recta desde su origen. En estos casos, la cifra de supervivencia constituye una función exponencial de la dosis.

FIGURA 71-1.



Forma de la curva de supervivencia de las células de mamífero expuestas a la radiación. La fracción de células que han sobrevivido se compara en la escala logarítmica con una dosis en la escala lineal. En el caso de partículas alfa o neutrones de poca energía (densamente ionizados), la curva de dosis-respuesta es una línea recta desde su origen (la supervivencia es una función exponencial de la dosis). La curva de supervivencia puede describirse por medio de un solo parámetro, que es la inclinación de la misma. En el caso de los rayos X o gamma (que, según se dice, muestran ionización escasa), la curva de dosis-respuesta tiene una inclinación lineal inicial a la que sigue un "hombro" o curva; con dosis mayores, la curva tiende a rectificarse de nuevo. A. Los datos experimentales concuerdan con una función lineal-cuadrática. Existen dos componentes de la destrucción celular: uno es proporcional a la dosis (αD), en tanto que el otro lo es al cuadrado de la dosis (βD^2). La dosis en la cual los componentes lineal y cuadrático son iguales es la razón α/β. La curva lineal-cuadrática se redondea continuamente, pero aporta un buen ajuste a los datos experimentales en los primeros decenios de supervivencia. B. La curva se describe por su inclinación inicial (D_1), la inclinación final (D_0) y un parámetro que representa la anchura del "hombro", que es n o D_q. (Con autorización de *Hall.*)

En todas las líneas celulares de mamífero estudiadas, el incremento de la dosis de radiación disminuye la tasa de supervivencia de las células. Sin embargo, diversos factores pueden contribuir a la menor sensibilidad a la radiación que muestran los tumores humanos *in vivo*, entre ellos factores extrínsecos como la hipoxia e intrínsecos como la expresión de oncogenes particulares, incluido el *ras*. No se han definido en detalle las bases biológicas de la alteración de la sensibilidad a la radiación.

Los cuatro fenómenos importantes que surgen después de una exposición a la radiación se pueden resumir como las "cuatro R" de la radiobiología. La primera es la *reparación*, fenómeno que depende de la temperatura y que se cree que representa los mecanismos enzimáticos que reparan las lesiones intracelulares. La segunda R es la *reoxigenación*, fenómeno en el que hay una mejor distribución de oxígeno (y otros nutrientes) hacia las células viables después de una lesión por radiación y la destrucción celular. La tercera R es la *repoblación*, que es la capacidad que tiene una población celular de seguir dividiéndose y reponer las células desvitalizadas y muertas. La cuarta R es la *redistribución*, que traduce la variabilidad de la radiosensibilidad de una célula en relación con el ciclo celular. La radiosensibilidad puede variar a lo largo del ciclo celular hasta en un factor de tres. La fase G_1 es la que tiene mayor variabilidad en su duración, entre todas las demás fases del ciclo. En lo que se refiere a casi todas las líneas celulares, las células que tienen un período G_1 breve son más sensibles en la frontera G_2/mitosis, menos sensibles en G_1 y más resistentes hacia el final del período de síntesis (S).

La radioterapia es eficaz para tratar los cánceres cuando produce en las células tumorales efectos citotóxicos mayores que en los tejidos normales (es decir, mejora el índice terapéutico). Un factor determinante del índice terapéutico es el aprovechamiento de las diferencias entre células tumorales y tejidos normales en cuanto a las cuatro R. La radiación fraccionada aprovecha estas diferencias entre los tejidos tumoral y normal, con lo cual mejora el índice terapéutico.

Efectos de la radiación en los tejidos normales

La radiación terapéutica origina efectos agudos que suelen manifestarse durante el tratamiento y que se resuelven semanas después de completarlo. La radioterapia también origina efectos tardíos que surgen meses o años después del tratamiento. La respuesta clínica a la radiación podría depender de las interacciones de diversos factores de crecimiento y de las citocinas. Por ejemplo, la radiación induce la aparición de factores de crecimiento y citocinas como el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis*

factor, TNF) y la interleucina 1 (IL-1). El TNF induce la proliferación de los fibroblastos e intensifica la respuesta inflamatoria. Se ha observado que el TNF y la interleucina "radioprotegen" a las células hemopoyéticas *in vitro* al incrementar la D_0 en la curva de supervivencia celular (fig. 71-1). El TNF también intensifica la destrucción de una línea de células tumorales por la radiación en los seres humanos. El TNF puede radioproteger o radiosensibilizar, según el tipo celular. Todavía están en el terreno experimental los intentos de modular los efectos de la radiación con TNF. Otros factores que intervienen en la respuesta a la radiación son el factor básico de crecimiento fibroblástico y el factor de crecimiento beta derivado de plaquetas, que podrían estar en relación con los efectos tardíos de la radiación sobre los vasos.

El grado y la duración de la recuperación funcional de los tejidos normales guardan relación con el número de citoblastos que sobreviven después de la radiación. Si estos últimos son destruidos en el volumen radiado y su reposición proveniente de tejidos vecinos es insuficiente, la lesión por radiación persistirá y originará efectos tóxicos tardíos. Los efectos tóxicos verdaderos surgen independientemente de las reacciones iniciales; también pueden aparecer a pesar de que el sujeto se haya recuperado de la lesión aguda por radiación.

El cuadro 71-4 muestra la frecuencia de la tolerancia a la radiación observada con la radioterapia fraccionada a los cinco años de seguimiento. Las cifras, en el mejor de los casos, son estimaciones aproximadas. Las manifestaciones clínicas de la radiación dependerán del volumen del órgano radiado, de la dosis total, de la dosis por fracción y del tiempo necesario para aplicar dicha dosis, y tal vez de factores genéticos/biológicos. La dosis por fracción es el factor de mayor importancia, del que dependerán los efectos en los tejidos normales; ésta es la explicación por la que se utilizan dosis de fraccionamiento diario de 180 a 200 cGy en casi todas las situaciones de tratamiento curativo. Además, las consecuencias del tratamiento en las células pueden ser progresivas con el paso del tiempo. Sobre tal base, la duración del seguimiento también es de suma importancia para valorar las secuelas clínicas tardías de la radiación.

Cuadro 71-4. Órganos de clase 1: complicaciones fatales o graves después de dosis acumulativas de radiación aplicadas por fraccionamiento estándar

Órgano	Lesión	$TD_{5/5}$[a]	$TD_{50/5}$[b]	Órgano total o parcial (tamaño del campo o longitud)
Médula ósea	Aplasia, pancitopenia	250	450	Total
		3 000	4 000	Segmentario
Hígado	Hepatitis aguda y crónica	2 500	4 000	Total
		1 500	2 000	Total (tira)
Estómago	Perforación, úlcera, hemorragia	4 500	5 500	100 cm
Intestinos	Úlcera, perforación, hemorragia	4 500	5 500	400 cm
		5 000	6 500	100 cm
Encéfalo	Infarto, necrosis	5 000	6 000	Total

Médula espinal	Infarto, necrosis	4 500	5 500	10 cm
Corazón	Pericarditis, pancarditis	4 500	5 500	60%
		7 000	8 000	25%
Pulmones	Neumonitis aguda y crónica	3 000	3 500	100 cm
		1 500	2 500	Total
Riñones	Nefroesclerosis aguda y crónica	1 500	2 000	Total (tira)
		2 000	2 500	Total
Feto	Muerte	200	400	Total

[a] $TD_{5/5}$ es la dosis mínima de tolerancia, es decir, aquella que si se aplica a una población particular de pacientes sometidos a un conjunto estándar de condiciones terapéuticas origina una cifra de complicaciones graves del 5% o menos en el plazo de cinco años de tratamiento.

[b] $TD_{50/5}$ es la dosis de tolerancia máxima, es decir, aquella que si se aplica a una población particular dentro de un conjunto estándar de condiciones terapéuticas origina una cifra de complicaciones graves del 50% en el plazo de cinco años de tratamiento.

Con autorización de: P Rubin et al (eds): *Radiation Biology and Radiation Pathology Syllabus*, set RT 1: *Radiation Oncology*, Chicago, American College of Radiology, 1975.

Radiación terapéutica

La radioterapia es una forma física de tratamiento que lesiona casi todos los tejidos en su trayectoria. En el tejido diana daña el DNA (por lo común roturas en una sola hebra) y genera radicales libres a partir del agua celular, que son capaces de dañar la membrana celular, las proteínas y las organelas. El daño por radiación depende del oxígeno; las células hipóxicas son más resistentes. La intensificación del oxígeno es la base de la sensibilización a la radiación. Los compuestos sulfhidrílicos interfieren con la generación de radicales libres y pueden actuar como radioprotectores. El reto que plantea la planificación de la radioterapia es el de lograr aplicar la radiación al volumen tumoral con la menor cantidad posible de tejido normal dentro del campo.

La radiación con fines terapéuticos se aplica en tres variantes: *teleterapia*, en la que los haces de radiación se generan a distancia y buscan actuar sobre el tumor dentro del cuerpo del enfermo; la *braquiterapia*, en la que se implantan directamente en el tejido tumoral, o muy cerca de él, cápsulas que emiten radiación, y la *radioterapia sistémica*, en la que se introducen radioisótopos que actuarán de alguna forma en el sitio de la neoplasia. La teleterapia es la forma más usada de radioterapia.

La radiación de cualquier fuente disminuye en intensidad en función del cuadrado de la distancia desde su punto de emisión (ley del cuadrado inverso). Por consiguiente, si la radiación se genera a 5 cm por encima de la superficie de la piel y el tumor está a 5 cm por debajo de ella, la intensidad de los rayos en la neoplasia será de $5^2/10^2$, es decir, de un 25% de la intensidad a nivel de la piel. En cambio, si la fuente de radiación se desplaza a 100 cm de distancia del enfermo, la intensidad de los rayos en el tumor será de $100^2/105^2$ o del 91% de la intensidad a nivel de la piel. La teleterapia conserva la intensidad dentro de un volumen mayor de tejido diana al incrementar la distancia de la fuente de emisión a la superficie. En la braquiterapia, esta distancia es pequeña y, por ello, el volumen eficaz que

resulta sometido a tratamiento es pequeño.

Los rayos X y los gamma son las formas de radiación que más se utilizan contra el cáncer. Son ondas electromagnéticas que no tienen partículas y que, cuando son absorbidas, originan la expulsión de un electrón de una órbita; este último fenómeno recibe el nombre de *ionización*. Los rayos X son generados por aceleradores lineales y los gamma por la desintegración de los núcleos atómicos de isótopos radiactivos como el cobalto y el radio. Estas ondas se comportan biológicamen-te como paquetes de energía y reciben el nombre de *fotones*. La radiación que viaja en forma de partículas también se utiliza en algunas circunstancias. Los haces de electrones tienen muy poca penetración en los tejidos y se usan para combatir dermatosis, como la micosis fungoide. Los haces de neutrones pueden ser un poco más eficaces que los rayos X para tratar los tumores de glándulas salivales. Sin embargo, salvo tales usos especializados, la radiación que utiliza partículas como neutrones, protones y mesones negativos no es aplicado mucho en oncoterapia, porque daña más tejido a causa de LET mayor y porque depende menos del oxígeno.

Diversos parámetros influyen en la lesión que la radiación causa en los tejidos. Las células hipóxicas son relativamente resistentes, y en mayor medida las que están en fase inactiva que las que están en fase de división. Además de estos parámetros biológicos, también son decisivos los parámetros físicos de esta forma de energía. La energía de la radiación es el elemento que rige su capacidad de penetrar en los tejidos. Los haces de ortovoltaje de poca energía (150 a 400 kV) se dispersan al chocar con el cuerpo, de forma muy similar a la luz cuando choca con partículas en el aire. Los haces originan mayor daño en los tejidos normales vecinos y el tumor recibe menos radiación. La radiación en megavoltajes (>1 MeV) tiene una dispersión lateral muy pequeña; ello origina un menor ataque a la piel, una distribución más homogénea de la energía de radiación y un mayor depósito de la misma en el tumor o *volumen diana*. Se conocen como *volumen de tránsito* los tejidos que el rayo atraviesa hasta llegar al tumor. Las dosis máximas en el volumen diana suelen ser causa de complicaciones en los tejidos que constituyen el volumen de tránsito, y las dosis mínimas en el volumen diana influyen en la posibilidad de recurrencia tumoral. El objetivo es conseguir dosis homogéneas en el volumen diana.

La radiación se cuantifica en relación a la cantidad de radiación que absorbe el cuerpo del enfermo, y no a la cantidad de radiación que genera el aparato. La dosis de radiación se mide colocando detectores en la superficie corporal o calculándola en señuelos similares al cuerpo humano en cuanto a forma y contextura. La dosis de radiación tiene tres factores determinantes: dosis total absorbida, número de fracciones y tiempo. Un error frecuente es no tomar en consideración el número de fracciones, ni la duración del tratamiento; equivale a decir que un corredor terminó una carrera en 20 s, un resultado que será difícil de interpretar si no se conoce la distancia recorrida; el tiempo podría ser excelente en una carrera de 200 m pero pésimo en otra de 100 m. De esta manera, el ciclo típico de radioterapia debe describirse como: 4 500 cGy aplicados a una diana concreta (p. ej., el mediastino) durante cinco semanas en fracciones de 180 cGy. Casi todos los programas de radioterapia curativa se aplican con una frecuencia de una vez al día, cinco días a la semana y en fracciones de 150 a 200 centigray.

Aunque la radiación puede interferir en innumerables procesos celulares, muchos expertos piensan que, para resultar destruida, la célula debe experimentar una rotura en los dos filamentos de su DNA. Los factores que influyen en la destrucción de las células cancerosas son: la D_0 del tumor (la dosis necesaria

para lograr, como promedio, un impacto letal en todas las células de la población); la D_q del tumor (la dosis umbral o límite, que es un índice de la capacidad de la célula para reparar el daño subletal); la hipoxia, la masa tumoral, la fracción de proliferación y el tiempo y la fase del ciclo celular (son más resistentes las células al final de los ciclos G_1 y S). El índice de respuesta clínica no es un elemento predictivo; algunas células no mueren después de exponerse a la radiación hasta que intentan replicarse.

Los compuestos que se incorporan al DNA y alteran su estructura estereoquímica (como las pirimidinas halogenadas y el cisplatino) intensifican los efectos de la radiación. También los potencian productos como la hidroxiurea, que es otro inhibidor de la síntesis de DNA. Los compuestos que agotan la cantidad de tioles (como la sulfoximina de butionina) también agravan los efectos de la radiación. La hipoxia es un factor importante que interfiere con los efectos de dicha forma de energía.

Aplicación en seres humanos

Teleterapia

La radioterapia se utiliza sola o con quimioterapia para curar neoplasias circunscritas y controlar el sitio primario del trastorno en los cánceres que se han diseminado. La terapia se planifica mediante un simulador, en el que se diseñan el campo o campos de aplicación de manera que se adapten a las características anatómicas de cada enfermo. Los planes terapéuticos individualizados utilizan protectores de plomo que se adaptan a la forma del área y que limitan la exposición del tejido normal a la radiación. A menudo, la radiación se aplica desde dos o tres posiciones distintas. La planificación tridimensional del tratamiento permite aplicar dosis de radiación mayores al volumen diana sin incrementar las complicaciones en el volumen de tránsito.

La radioterapia es un componente del tratamiento curativo de diversas enfermedades, incluidos el cáncer mamario, la enfermedad de Hodgkin, el cáncer de cabeza y cuello, el cáncer de próstata y los cánceres que afectan al aparato genital de la mujer. Con la radioterapia también se alivian síntomas en diversas situaciones: alivio del dolor óseo por metástasis; control de las metástasis en el encéfalo; reversión de la compresión de médula espinal y de la obstrucción de vena cava superior, reducción de masas dolorosas y mejoría de la circulación de aire en las vías respiratorias afectadas. En situaciones de alto riesgo, la radioterapia evita la aparición de la alteración leptomeníngea y las metástasis encefálicas en la leucemia aguda y el cáncer de pulmón.

Braquiterapia

La técnica en cuestión incluye la colocación de una fuente de radiación sellada dentro del tumor o muy cerca de él, y la extracción de dicha fuente después de un período que se calcula exactamente para hacer llegar al tumor la dosis de radiación escogida. Esta estrategia suele utilizarse para tratar tumores encefálicos y cáncer cervicouterino. El problema de esta modalidad es la pequeña magnitud de los efectos de la radiación (ley del cuadrado inverso) y la imposibilidad de conformar la radiación para que abarque todo el volumen diana. El tejido normal puede quedar muy expuesto a la radiación y, así, surgir enteritis o cistitis en el cáncer cervicouterino o una lesión del encéfalo en los tumores cerebrales.

Radioisótopos y radioinmunoterapia

Los médicos especializados en medicina nuclear y los oncólogos expertos en radiación pueden aplicar

radioisótopos con efectos terapéuticos. Se ha utilizado el yodo-131 para combatir el cáncer de tiroides, porque dicha glándula, de forma natural, capta preferentemente este metaloide. Emite rayos gamma que destruyen los tejidos tiroideos normales y tumorales. Los radioisótopos captados preferentemente por el hueso son el estroncio-89 y el samario-153, en particular en los sitios de osteogénesis. Con los dos se pueden controlar las metástasis óseas y el dolor que ocasionan, pero el efecto tóxico que limita las dosis es la mielosupresión.

Los anticuerpos monoclonales y otros ligandos pueden unirse a los isótopos radiactivos por conjugación (si son isótopos no metálicos) o por quelación (en el caso de los isótopos metálicos), y la fracción emitida puede hacer que se acumule en forma preferente el radioisótopo en el tumor. Los anticuerpos CD20 marcados con yodo-131 e itrio-90 son activos en el linfoma de células B, y están en fase de evaluación otros anticuerpos marcados. El yodo frío bloquea la captación de yodo marcado por parte del tiroides. El efecto tóxico que limita las dosis es la mielosupresión.

Terapia fotodinámica

Las células cancerosas captan selectivamente algunas estructuras químicas (porfirinas, ftalocianinas) por mecanismos que no se conocen en detalle. Cuando las células que contienen dichos compuestos reciben luz (aplicada por medio de un láser), se generan radicales libres y se destruyen. Las hematoporfirinas y la luz se utilizan cada vez más para tratar los cánceres de piel, de ovario y de pulmón, colon, recto y esófago. La paliación de la enfermedad avanzada recurrente localmente es a veces impresionante y dura meses.

Efectos tóxicos

La radioterapia se aplica con gran frecuencia en regiones bien delimitadas, pero a veces tiene efectos de índole general, como fatiga, anorexia, náuseas y vómitos, que dependen en parte del volumen de tejido radiado, del fraccionamiento de las dosis, de los campos ra-diados y de la susceptibilidad del individuo. Uno de los tejidos más radiorresistentes es el óseo, y los efectos de la radiación se manifiestan principalmente en los niños en forma de fusión prematura de la lámina epifisaria de crecimiento. En cambio, los testículos, los ovarios y la médula ósea son órganos muy sensibles. La médula ósea presente en cualquier campo de radiación terminará por ser erradicada mediante esta técnica terapéutica. Los órganos que necesitan menos renovación celular, como el corazón, los músculos de fibra estriada y los nervios, son más resistentes a los efectos de esta forma de energía. En los órganos radiorresistentes, el componente más sensible es el endotelio vascular. También son más sensibles los órganos que presentan una autorrenovación mayor como parte de su homeostasia normal, como el sistema hematopoyético y la mucosa que recubre las vías gastrointestinales. Entre los efectos tóxicos agudos se incluyen la mucositis, el eritema cutáneo (úlceras en casos graves) y los efectos tóxicos sobre la médula ósea; todas estas reacciones adversas se alivian normalmente cuando se interrumpe el tratamiento.

Los efectos tóxicos a largo plazo son más graves. La radiación de la región del cuello y la cabeza suele producir insuficiencia tiroidea. Las cataratas y la lesión de la retina pueden culminar en ceguera. Las glándulas salivales dejan de secretar saliva y ello causa caries dentales y deficiencias en la dentición. También pueden afectarse el olfato y el gusto. La radiación del mediastino multiplica por tres el riesgo de infarto de miocardio fatal. Otros efectos tardíos en los vasos son la pericarditis constrictiva crónica, la

fibrosis pulmonar, la estenosis de vísceras huecas, la sección medular y la enteritis por radiación. Un efecto grave tardío es la aparición de un segundo tumor sólido dentro del campo de radiación o muy cerca del mismo. Pueden aparecer tumores en cualquier órgano o tejido, y lo hacen con una frecuencia aproximada del 1% anual desde el segundo decenio después del tratamiento. La susceptibilidad a la carcinogénesis por radiación varía en algunos órganos. Las mujeres menores de 30 años presentan una incidencia de cáncer mamario 100 o más veces mayor después de la radiación del tórax o de su aplicación "en manto" (que abarca los ganglios cervicales, supraclaviculares y de las zonas cercanas al mediastino y al hilio pulmonar); las mujeres tratadas después de cumplir los 30 años presentan un incremento mínimo o nulo del riesgo de cáncer mamario. Ningún dato sugiere que la radiación terapéutica tenga una dosis umbral por debajo de la cual disminuya la incidencia de segundos cánceres. Se han documentado tasas elevadas de segundos tumores en personas sometidas a tan sólo 1 000 cGy.

Sistema nervioso central

Tradicionalmente se ha descrito que el sistema nervioso central (SNC) es un órgano relativamente resistente a los cambios inducidos por la radiación. Cuando el encéfalo del ser humano recibe fracciones habituales de radiación (180 a 200 cGy/día), rara vez se observan reacciones agudas.

Es mucho más frecuente que en el SNC aparezcan reacciones sub-agudas a la radioterapia; entre ellas puede citarse el llamado *signo de Lhermitte*, que es una parestesia que cede por sí sola y que surge al flexionar el cuello. Se piensa que está causada por una desmielinización transitoria de la médula espinal después de su exposición a grandes dosis de radiación. Suele surgir de uno a tres meses después de completarse un tratamiento de este tipo en la médula espinal. La frecuencia del signo de Lhermitte varía con el tipo de radioterapia y se ha observado que puede llegar a ser de hasta un 15% después de la radiación en manto. También pueden aparecer, después de una radiación circunscrita al cráneo, encefalopatía leve y cambios neurológicos focales. Si se aplican tratamientos de radiación al encéfalo y, al mismo tiempo, se usan agentes quimioterápicos, los efectos pueden ser más intensos, lo que podría reflejar alteraciones de la permeabilidad a los fármacos. Los efectos de la radiación del cráneo se atribuyen a cambios que produce esta forma de energía en los oligodendrocitos en fase de replicación, y tal vez en la microvasculatura. Los cambios clínicos y radiológicos pueden remedar la evolución del tumor y plantear dilemas diagnósticos y terapéuticos. Un ejemplo típico de esta situación difícil sería el de tratar de diferenciar clínicamente la radionecrosis de la recurrencia del tumor en los pacientes con glioma después de la radioterapia.

Las alteraciones que resultan de la radiación y los síntomas clínicos que las acompañan suelen comenzar entre seis y 36 meses después de la radioterapia y dependen de la dosis total y del volumen tratado. La magnitud de las fracciones constituye, al parecer, la variable más importante que influye en la frecuencia con que surge la necrosis encefálica después de la radiación. También se observan a veces cambios neurocognitivos en los niños que han recibido radiación craneal. Los factores más importantes previos al tratamiento que predicen la magnitud de los efectos tardíos sobre el SNC son la edad del paciente en el momento de aplicar la radiación craneal y el nivel funcional neurocognitivo en esa fecha.

En algunos pacientes se ha observado un efecto tardío peculiar de la radiación craneal en concurrencia con el uso de quimioterápicos, conocido como *leucoencefalopatía*. Es una reacción necrosante que, por lo

regular, se advierte de cuatro a 12 meses después de un tratamiento mixto a base de metotrexato y radiación craneal. Suelen observarse demencia y disartria que evolucionan hasta la aparición de convulsiones, ataxia y muerte.

La *mielitis transversa* ulterior a la radioterapia es una reacción medular similar a la necrosis cerebral. El síndrome comprende pérdida de fuerza progresiva e irreversible de los miembros inferiores y pérdida de la función y la sensibilidad de la vejiga, atribuibles a un único nivel de la médula espinal. Al final surge parálisis flácida. Los síntomas pueden aparecer incluso seis meses después de la radioterapia, pero el lapso usual hasta su aparición es de 12 a 24 meses. El signo de Lhermitte no guarda relación con la mielitis transversa.

Piel

Pueden observarse reacciones de la piel en las dos semanas posteriores a la aplicación de una radioterapia fraccionada, lapso que guarda relación con el tiempo necesario para que las células se desplacen desde la capa basal a la queratinizada. La intensidad de la reacción depende de la dosis cutánea por fracción y de la dosis total aplicada a la zona de la piel. Aparece un eritema, seguido inmediatamente de descamación seca. Para entonces, la piel puede mostrar eritema, calor y a veces edema. Hay dilatación de los vasos en el plano superior de la dermis y surge infiltración inflamatoria a base de granulocitos, macrófagos, eosinófilos, plasmacitos y linfocitos.

Cuando surge una reacción cutánea intensa, normalmente se sitúa en el lugar en que el haz incide tangencialmente sobre la piel. La *descamación húmeda* consiste en una pérdida de la epidermis. La cicatrización se produce por una nueva epitelialización a partir de las células de las capas basales menos afectadas. Si las reacciones mencionadas son intensas, se necesita interrumpir el tratamiento para lograr la curación.

La descamación seca se trata por medios conservadores y los síntomas de sequedad se alivian recomendando al paciente que use sólo telas de algodón junto a la piel afectada y que se abstenga de irritantes de cualquier tipo. Si es necesario un tratamiento, se recomienda usar agentes hidrófilos que no contengan metales pesados. La descamación húmeda se trata mejor dejando descubierta la zona afectada, para que seque al aire.

La reacción crónica a la radiación a veces comienza seis a 12 meses después de la radioterapia. Surge atrofia de la epidermis y esta capa puede lesionarse más fácilmente que la piel normal. También aumenta la frecuencia de fibrosis intersticiales y telangiectasias. A veces, en los 60 días posteriores al final del tratamiento, la piel radiada que está en los límites del campo tratado muestra hiperpigmentación, que desaparecerá poco a poco. La piel se adelgaza y la alopecia puede ser permanente. La radioterapia puede inducir segundos cánceres que tienden a ser más agresivos que los de quienes no han estado expuestos a la radiación en grado importante.

Corazón y vasos sanguíneos

Cuando surge algún trastorno de corazón después de un esquema de radioterapia, es difícil precisar en qué medida lo causó el tratamiento. La patogenia de la cardiopatía ateroesclerótica es múltiple. La exposición de un gran volumen de miocardio a dosis altas de radiación acelera la génesis de la

arteriopatía coronaria. La radiación del corazón puede ocasionar pericarditis aguda y, entre sus síntomas, pueden aparecer dolor retroesternal y fiebre, con derrame pericárdico o sin él. Este síndrome cede por sí solo y normalmente se manifiesta de manera espontánea pocos meses después del tratamiento. El derrame pericárdico asintomático puede ser la manifestación más frecuente de alguna cardiopatía inducida por la radiación; suele detectarse mediante radiografías de tórax y su presencia se confirma con un ecocardiograma.

Casi todos los sujetos con pericarditis constrictiva sintomática inducida por radiación han recibido más de 40 Gy en una zona grande del corazón. El peligro aumenta significativamente si las dosis aplicadas a esta víscera exceden de 50 gray.

Algunos cambios crónicos del corazón comienzan seis meses o aun años después de la radiación. Los síntomas clínicos pueden denotar la presencia de una enfermedad constrictiva crónica por fibrosis del pericardio, el miocardio y el endocardio, es decir, una pancarditis. Los signos pueden incluir disnea, dolor retroesternal, distensión venosa, derrame pleural y pulso paradójico.

Pulmones

Los síntomas clínicos de la neumonitis por radiación podrían dividirse en tempranos y tardíos. En la fase temprana, las manifestaciones clínicas pueden incluir disnea, tos y fiebre. Pocas veces hay falta de aire. Lo más común es observar solamente cambios radiológicos en las radiografías de tórax, sin síntomas manifiestos. Pueden surgir signos y síntomas de neumonitis por radiación en el plazo de tres a seis semanas cuando una región grande del pulmón ha recibido una dosis mayor de 25 Gy. En las radiografías de tórax se advierte a veces un perfil de infiltrados en el campo tratado. Fuera de este campo, pocas veces surgen cambios por radiación. Por medio de la tomografía computadorizada suele diferenciarse la neumonitis por radiación de las demás causas de infiltrado. La frecuencia de dicha neumonitis puede reducirse mediante planes terapéuticos cuidadosos orientados a disminuir la dosis total que recibe el volumen pulmonar tratado. A veces surgen cicatrices permanentes que deterioran la función respiratoria cuando la dosis y el volumen radiado son excesivos. La disnea y la tos pueden ser intensas y debilitantes.

Los sujetos con síntomas de neumonitis por radiación pueden mejorar a breve plazo con glucocorticoides, pero éstos carecen casi de utilidad contra los cambios fibróticos. Habrá que disminuir muy lentamente la dosis de tales compuestos para evitar una exacerbación de los síntomas de rebote, que pueden ser mortales en algunos sujetos. No tiene utilidad probada la administración profiláctica de glucocorticoides. Entre las medidas de apoyo están los broncodilatadores y el oxígeno, con la menor FI_{O2} posible.

Vías gastrointestinales

Durante la radioterapia, ya se advierten cambios anormales en la capa epitelial desde fecha temprana. La submucosa puede mostrar edema con dilatación de capilares. Cabe esperar que el daño ocasionado por la radioterapia se recupere unas cuantas semanas después de haberla terminado, a condición de que hayan quedado células madre en número suficiente. A semejanza de otras estructuras, la radiorreactividad de las vías aerodigestivas no es uniforme, sino que varía según el sitio en que se aplicó el tratamiento.

Los sujetos suelen mostrar síntomas de exposición a la radiación que son semejantes a los de otras formas de gastritis aguda. Los signos clínicos son: dolor epigástrico, inapetencia, náuseas y vómitos. Se observa menor acidez estomacal después de aplicar de 15 a 20 Gy de radiación en fracciones. La tolerancia del estómago a la radiación también se agrava si se agregan quimioterápicos sistémicos como el 5-fluorouracilo.

Los centros germinativos de la mucosa del intestino se localizan en las criptas de Lieberkühn. Las células recién formadas se desplazan y ascienden por las paredes de las criptas en forma de células de transición que van madurando. El epitelio que reviste el intestino delgado es el sistema corporal del ser humano que se renueva con mayor rapidez, lo que realiza por completo en el plazo de tres a seis días. En las 12 a 24 h posteriores a la primera dosis de radiación se observan en las mucosas signos patológicos de células esfaceladas. Gracias a su enorme capacidad de regeneración, es muy raro que la mucosa se desprenda totalmente y quede al desnudo durante un ciclo regular de radioterapia. Sin embargo, a veces surgen zonas focales de erosión. La imagen histológica es casi normal a las dos o tres semanas de la radiación.

Entre las manifestaciones clínicas de la enteropatía aguda posradiación están las náuseas y los vómitos, la diarrea y los cólicos. Son factores importantes que contribuyen a la patogenia de la diarrea la malabsorción y las alteraciones de la flora bacteriana intestinal. La intensidad de los síntomas, como se observa en otras áreas anatómicas, es proporcional al volumen radiado y a la dosis total.

Los síntomas de la enteropatía crónica por radiación son: diarrea, cólicos abdominales, náuseas, malabsorción, vómitos y obstrucción. A veces, en la fase crónica de dicha enteropatía aparecen fibrosis progresiva y perforación, se forman fístulas y hay estenosis de la porción radiada del intestino. Casi todas las manifestaciones clínicas de los cambios crónicos surgen de seis meses a cinco años después de haber aplicado la radiación.

El tratamiento conservador no invasivo logra a menudo controlar los síntomas digestivos. Puede resultar beneficioso el consumo de una dieta con poco residuo o de tipo elemental. Cuando, con las medidas no quirúrgicas, no ceden los síntomas intensos, frecuentemente está indicada la intervención quirúrgica.

Vejiga

La lesión por radiación de la vejiga normalmente comienza a mostrar síntomas a las tres a seis semanas de iniciado el tratamiento; éstos ceden de tres a cuatro semanas después de terminado. Los pacientes suelen quejarse de polaquiuria y disuria. En la cistoscopia se advierten a menudo cambios difusos de la mucosa semejantes a los de la cistitis aguda. A veces se observan descamación y úlceras. Si no hay infección, los síntomas de vías urinarias se tratan de forma sintomática. La administración simultánea de agentes citotóxicos, como la ciclofosfamida, agrava la reacción aguda de la vejiga.

Pueden constituir efectos tardíos de la radiación de la vejiga con dosis altas la reducción de su tamaño, la fibrosis intersticial, la telangiectasia y las úlceras. Los vasos sanguíneos pueden dilatarse y romperse fácilmente, con lo que surge hematuria indolora. Los cambios mencionados son difíciles de diferenciar de la recidiva del tumor y de su progresión. A veces la vejiga se contrae después de aplicar dosis mayores de 60 gray.

Testículos y ovarios

En términos generales, las espermatogonias de tipo B son extraordinariamente sensibles a los efectos de la radiación. Las espermatogonias de tipo A se cree que son más resistentes, ya que su ciclo celular más prolongado permitiría variaciones considerables de la radiosensibilidad entre sus distintas fases. Las células de Sertoli y las de Leydig son menos radiosensibles que las espermatogonias. Después de la aplicación de dosis de tan sólo 75 cGy han aumentado los niveles de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH). Incluso dosis de tan sólo 10 cGy aplicadas a los testículos pueden lesionar las espermatogonias de tipo B. Según se piensa, la dosis única necesaria para esterilizar permanentemente a un varón normal es de 6 a 10 Gy. En el varón normal se necesitan de nueve a 18 meses para que se normalice el recuento espermático después de una dosis fraccionada de 8 a 100 cGy.

La dosis de radiación necesaria para inducir insuficiencia ovárica depende de la edad. La aplicación única de 3 a 4 Gy induce amenorrea en casi todas las mujeres mayores de 40 años. En las jóvenes, la ovogénesis es menos sensible a la radiación que la espermatogénesis.

Radiación corporal total aguda

Los datos sobre los efectos agudos de la radiación de todo el cuerpo en el ser humano proceden principalmente de japoneses que sobrevivieron a la explosión de la bomba atómica, de habitantes de las islas Marshall expuestos a lluvia radiactiva en 1954 y de otras personas expuestas a radiación después del accidente nuclear de Chernobyl. Los síntomas iniciales de la radiación corporal total aguda, conocidos como *síndrome de radiación prodrómica*, perduran por tiempo limitado. Las manifestaciones clínicas dependen de la dosis corporal total. Si ésta excede de 100 Gy, el sujeto suele morir a las 24-48 h por fracaso neurológico e insuficiencia cardiovascular, situación que se conoce con el nombre de *síndrome cerebrovascular*. La lesión cerebrovascular ocasiona a brevísimo plazo la muerte y, por ello, no hay tiempo suficiente para que surjan insuficiencias en otros órganos o sistemas.

Con dosis de 5 a 12 Gy, el sujeto puede morir en cuestión de días a consecuencia del *síndrome gastrointestinal*. Las manifestaciones durante este lapso pueden incluir náuseas, vómitos y diarrea que dura varios días y culmina en deshidratación, sepsis y muerte. La dosis corporal total mayor de 10 Gy es siempre mortal, salvo que se emprendan medidas de sostén (soluciones, electrólitos, hemoderivados y antibióticos). El fenómeno de desprendimiento del epitelio intestinal depende de la dosis y puede durar de tres a 120 días. La muerte por denudación intestinal surge normalmente antes de que se manifiesten los efectos totales de la radiación sobre los elementos hematopoyéticos.

Si las dosis corporales totales estuvieron entre 2 y 8 Gy, el sujeto puede morir de dos a cuatro semanas después de la exposición por insuficiencia de médula ósea, lo que se conoce como *síndrome hematopoyético.* El efecto absoluto de la radiación se manifiesta sólo después de agotarse y desaparecer las células hematopoyéticas maduras. El cuadro clínico durante este período puede comprender escalofríos, fatiga y petequias hemorrágicas. En las primeras 12 a 48 h después de cualquier exposición intensa aparece linfopenia en sangre periférica. Una dosis mayor de 5 a 6 Gy hace que la rapidez y la magnitud de la linfopenia no guarden relación precisa con la exposición a la radiación. Algunos citoblastos pueden vivir después de una exposición aguda a 10 Gy o más. La persona muere por infección o hemorragia y, por lo común, esto sucede antes de que se manifieste la anemia (la vida media de los eritrocitos es de 100 a 120 días).

La $LD_{50/60}$ (dosis que causaría la muerte de la mitad de la población a los 60 días) es cercana a 3.25 Gy. Se advierte una enorme variación en la dosis corporal total tolerada. Las personas de muy corta edad y los ancianos son más radiosensibles que los que están en la etapa media de la vida y los adultos jóvenes. En términos generales, las mujeres parecen tolerar mejor la radiación que los varones. Los individuos expuestos a menos de 2 Gy no necesitarán ningún tratamiento o precisarán un tratamiento mínimo, pero tal vez convenga observarlos en detalle y, para ello, practicar hematimetrías diariamente durante unos cuan-tos días.

No hay consenso en cuanto a la utilidad del trasplante de médula ósea en las personas expuestas de forma aguda a radiación corporal total. Con dosis menores de 8 Gy, posiblemente la persona sobreviva con medidas de apoyo. Muchos de los individuos expuestos a más de 10 Gy fallecerán del síndrome gastrointestinal. Por esta razón, el intervalo de dosis en que podría resultar útil el trasplante de médula ósea podría ser de 8 a 10 Gy, aunque la experiencia de Chernobyl no confirma esta predicción. Resulta difícil calcular la dosis recibida por un individuo dado después de estar expuesto a radiación. Sin embargo, dicha estimación debe hacerse con la mayor rapidez posible, pues el trasplante de médula ósea muestra su mayor eficacia si se realiza en los primeros tres a cinco días después de la exposición.

Radiación e inducción de cáncer

Algunos cambios no letales causados por la radiación en las secuencias del DNA podrían originar neoplasias cancerosas. Por esta razón, no es sorprendente que la exposición a radiaciones ionizantes pueda causar segundas neoplasias. A pesar de ello, y paradójicamente, este riesgo disminuye si las dosis rebasan un nivel prefijado. No es probable que exista una dosis "segura" que no pueda inducir ningún cáncer. Las estimaciones del riesgo de que surja un cáncer después de una exposición de nivel bajo a radiaciones ionizantes suelen provenir de técnicas de extrapolación de los riesgos surgidos con dosis más altas y exposiciones agudas. Por todo ello, el riesgo predicho de cáncer tiende a modificarse dependiendo de las suposiciones que se hagan acerca de los datos disponibles para el análisis.

Durante toda la historia de la exposición del ser humano a radiaciones ionizantes se ha observado que, después de tal fenómeno, aumentan las cifras de cáncer. Entre las poblaciones estudiadas se encuentran los supervivientes de la bomba atómica durante la Segunda Guerra Mundial, las personas que pintaban carátulas de relojes con material radiactivo y afilaban la punta de los pinceles con la lengua, los tuberculosos sometidos a múltiples estudios fluoroscópicos, los que recibieron radiación en la columna contra la espondilitis anquilosante, las mujeres a quienes se aplicó radiación en las mamas contra la mastitis posparto y otras personas más. La exposición a radiaciones ionizantes a edad temprana parece incrementar la posibilidad de que surjan carcinomas radioinducidos. Sin embargo, los cánceres inducidos por radiación comienzan en una fecha similar a la de los cánceres nativos, y los datos publicados no corroboran que la radiación constituya la única causa de la mayor incidencia de neoplasias que se ha observado después de la exposición a esta forma de energía. El cuadro 71-5 incluye ejemplos de cánceres observados en situaciones específicas.

Cuadro 71-5. Ejemplos de cánceres inducidos por radiación

Tipos de exposición	Tipos de cáncer observados
Radiación del cuello durante la lactancia, contra cuadros benignos	Carcinoma de tiroides
Radioterapia contra otros tumores cancerosos	Carcinoma de tiroides
	Cáncer de mama
	Cáncer de estómago
	Melanoma
	Cáncer de pulmón
	Sarcomas en el campo de aplicación
Radiación del cráneo	Tumores del sistema nervioso central
Radiación de la mama contra la mastitis posparto	Cáncer de mama
Mojarse los labios y la lengua con pinceles usados para pinturas radiactivas (carátulas de relojes)	Sarcomas de hueso
Extracción de productos de uranio en minas	Cáncer de pulmón
Exposición *in utero*	Leucemia

Hasta la fecha no se ha definido si existe alguna dosis segura de radiación; por ello, lo prudente es evitar la exposición constante a radiaciones ionizantes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Glatstein E, Carter SK: The chronic toxicity of cancer treatment, in *Principles of Cancer Treatment*, SK Carter et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1982, pp 221–236

Hall EJ: *Radiobiology for the Radiologist*, 5th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000

Hevezi JM: Emerging technology in cancer treatment: Radiotherapy modalities. Oncology 17:1445, 2003 [PMID: 14606366]

Karas JS, Stanbury JB: Fatal radiation syndrome from an accidental nuclear excursion. 272:755, 1965 [PMID: 14263634]

Khan FM: *The Physics of Radiation Therapy*, 2d ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1994

Littlefield LG, Lushbaugh CC: Cytogenetic dosimetry for radiation accidents: "The good, the bad, and the ugly," in *The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness*, vol 2: *Clinical Experience and Follow-up Since 1979*, RC Ricks, SA Fry (eds). New York, Elsevier, 1990, pp 461–478

Mettler FA Jr, Upton AC: *Medical Effects of Ionizing Radiation*, 2d ed, Philadelphia, Saunders, 1995

Moss WT, Cox JD: *Moss' Radiation Oncology: Rationale, Technique, Results*, 7th ed. St. Louis, Mosby, 1994

Perez CP, Brady LW: *Principles and Practice of Radiation Oncology*, 3d ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1998

Rubin P et al (eds): *Radiation Biology and Radiation Pathology Syllabus,* set RT 1: *Radiation Oncology*. Chicago, American College of Radiology, 1975

Rubin P: Late effects of normal tissues consensus conference. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:5, 1995

Ruifrok ACC, McBride WH: Growth factors: Biological and clinical aspects. Int J Radiat Oncol Biol Phys 43:877, 1999 [PMID: 10098444]

Schwade JG, Lichter AS: Management of acute effects of radiation therapy, in *Principles of Cancer Treatment*, SK Carter et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1982, pp 212–220

Tepper JE (ed): Normal tissue effects of radiation therapy. Semin Radiat Oncol 4:2, 1994

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Infecciones en los pacientes con cáncer: introducción

Las infecciones son una causa frecuente de muerte y una causa todavía más frecuente de morbilidad entre los pacientes con muy diversos tipos de neoplasias. Los estudios de necropsia revelan que gran parte de las muertes a consecuencia de una leucemia aguda y 50% de las muertes por linfoma se deben directamente a una infección. Con la aplicación de regímenes de quimioterapia más intensivos también ha aumentado la probabilidad de que los pacientes con tumores sólidos fallezcan por una infección.

La existencia de una predisposición física a las infecciones (cuadro 72-1) puede ser consecuencia de la producción de una rotura en la piel por la neoplasia; por ejemplo, un carcinoma escamoso puede causar una invasión local de la epidermis, lo que permite a las bacterias acceder al tejido subcutáneo y permite el desarrollo de celulitis. El cierre artificial de un orificio normalmente permeable también puede predisponer a las infecciones: la obstrucción de un uréter por un tumor puede causar una infección de las vías urinarias, y la obstrucción de las vías biliares puede ocasionar colangitis. Parte de la defensa normal del hospedador frente a las infecciones depende del vaciamiento continuo de una víscera; sin dicho vaciamiento, unas cuantas bacterias presentes a consecuencia de una bacteriemia o de un tránsito local pueden multiplicarse y producir enfermedad.

Cuadro 72-1. Barreras normales frente a las infecciones

Tipo de defensa	Lesión específica	Células implicadas	Microorganismos	Asociación con cáncer	Enfermedad
Barrera física	Roturas en la piel	Células epiteliales cutáneas	Estafilococos, estreptococos	Cabeza y cuello, carcinoma escamoso	Celulitis, infección cutánea extensa
Vaciamiento de acumulaciones de líquido	Oclusión de orificios: uréteres, colédoco, colon	Células epiteliales luminales	Bacilos gramnegativos	Renal, ovárico, de la vía biliar, metástasis de múltiples tumores	Bacteriemia rápida y fulminante, infección urinaria
Enfermedad linfática	Disección ganglionar	Ganglios linfáticos	Estafilococos, estreptococos	Cirugía del cáncer de mama	Celulitis

Eliminación esplénica de los microorganismos	Esplenectomía	Células reticuloendoteliales esplénicas	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Babesia, Capnocytophaga canimorsus*	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, púrpura trombocitopénica idiopática	Sepsis rápida y fulminante
Fagocitosis	Falta de granulocitos	Granulocitos (neutrófilos)	Estafilococos, estreptococos, microorganismos entéricos, hongos	Tricoleucemia, leucemias mieloide y linfoide agudas	Bacteriemia
Inmunidad humoral	Falta de anticuerpos	Células B	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Leucemia linfoide crónica, mieloma múltiple	Infecciones por microorganismos encapsulados, sinusitis, neumonía
Inmunidad celular	Falta de células T	Células T y macrófagos	*Mycobacterium tuberculosis, Listeria,* virus herpéticos, hongos, otros parásitos intracelulares	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma de células T	Infecciones por bacterias intracelulares, hongos, parásitos

Puede producirse un problema similar en los pacientes cuya integridad de los ganglios linfáticos se ha visto alterada por una intervención de cirugía radical, en particular en aquéllos que se han sometido a disecciones ganglionares radicales. Un problema clínico frecuente tras la mastectomía radical es el desarrollo de celulitis (habitualmente causada por estreptococos o estafilococos) debido a edema linfático, un drenaje linfático insuficiente, o ambos procesos. En la mayor parte de los casos, el problema puede hacerse mediante medidas locales destinadas a prevenir la acumulación de líquidos y las roturas cutáneas, pero ha sido necesario recurrir a la profilaxis antibiótica en los casos refractarios.

Un problema grave que afecta a muchos pacientes con cáncer es la pérdida de la capacidad reticuloendotelial para eliminar microorganismos después de una esplenectomía. Esta operación puede realizarse como parte del tratamiento de leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica crónica (*chronic lymphocytic leukemia*, CLL), leucemia mielocítica crónica (*chronic myelocytic leukemia*, CML) y enfermedad de Hodgkin. Incluso tras el tratamiento curativo de la enfermedad subyacente, la falta del bazo predispone a este tipo de pacientes a contraer infecciones rápidamente letales. La pérdida del bazo a consecuencia de un traumatismo predispone de igual forma al hospedador normal a las infecciones masivas durante hasta 25 años después de la esplenectomía. Debe informarse al paciente esplenectomizado acerca de los riesgos de infección por ciertos microorganismos, como el protozoo *Babesia* (cap. 195) y *Capnocytophaga canimorsus* (anteriormente fermentador disgónico 2 o DF-2 [*dysgonic fermenter* 2]), una bacteria transportada en la boca de los animales (cap. 131). Puesto que las bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*) son los microorganismos asociados con mayor frecuencia a la sepsis posesplenectomía, los pacientes esplenectomizados deben vacunarse (y revacunarse; cuadro 72-2) frente a los polisacáridos capsulares de estos microorganismos. Muchos médicos recomiendan suministrar a los pacientes esplenectomizados

una pequeña cantidad de antibióticos eficaces contra *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* para evitar la sepsis masiva rápida en caso de que no puedan acudir de inmediato al médico tras la aparición de fiebre u otros síntomas de infección bacteriana.

Cuadro 72-2. Vacunación de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

	Uso en pacientes indicados		
Vacuna	**Quimioterapia intensiva**	**Enfermedad de Hodgkin**	**Trasplante de médula ósea**
Difteria y tétanos (difteria, tos ferina, tétanos; DPT) en niños menores de siete años de edad	Serie primaria y refuerzos según se requiera	Ninguna recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Poliomielitis[a]	Serie primaria completa y refuerzos	Ninguna recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Haemophilus influenzae de tipo b conjugado	Serie primaria y refuerzo en niños	Inmunización antes del tratamiento y refuerzo tres meses después	12, 14 y 24 meses después del trasplante
Hepatitis A	No se recomienda su aplicación sistemática	No se recomienda su aplicación sistemática	No se recomienda sistemáticamente
Hepatitis B	Serie completa	Ninguna recomendación especial	12, 14 y 24 meses después del trasplante
23-Valente neumocócica	Cada cinco años	Inmunización antes del tratamiento y refuerzo tres meses después	12 y 24 meses después del trasplante
4-Valente meningocócica	Se administrará a pacientes esplenectomizados y a quienes viven en zonas endémicas, incluso estudiantes universitarios en dormitorios	Se administrará a pacientes esplenectomizados y pacientes que viven en zonas endémicas, incluidos estudiantes universitarios en dormitorios	Se administrará a pacientes esplenectomizados y a los que viven en zonas endémicas, incluidos estudiantes universitarios en dormitorios
Influenza	Inmunización estacional	Inmunización estacional	Inmunización estacional
Sarampión-parotiditis-rubeola	Contraindicada	Contraindicada	Después de 24 meses en pacientes sin rechazo inverso (enfermedad injerto contra hospedador)
Virus de varicela zoster	Contraindicada[b]	Contraindicada	Contraindicado

[a] Está contraindicada la vacuna de virus vivo; se utilizará la vacuna inactivada.

[b] Se recomienda establecer contacto con el fabricante para mayor información sobre el uso en niños con leucemia linfocítica aguda.

El grado de sospecha de infecciones por determinados microorganismos dependerá del tipo de cáncer diagnosticado (cuadro 72-3). El diagnóstico de mieloma múltiple o CLL alertará al clínico sobre la

posibilidad de una hipogammaglobulinemia. Si bien el tratamiento de restitución de inmunoglobulina puede ser eficaz, en la mayor parte de los casos los antibióticos profilácticos constituyen un método más económico y práctico para eliminar infecciones bacterianas en casos de CLL y de hipogammaglobulinemia. Los pacientes con leucemia linfocítica aguda (*acute lymphocytic leukemia*, ALL), los que tienen linfoma no hodgkiniano y todos los enfermos de cáncer tratados con dosis altas de glucocorticoides (o regímenes de quimioterapia que los contengan) deberán recibir antibióticos en prevención de infección por *Pneumocystis* (cuadro 72-3) durante el tiempo que dure su quimioterapia. Además de una mayor susceptibilidad a determinados microorganismos infecciosos, en los pacientes con cáncer las infecciones pueden manifestarse de manera peculiar.

Cuadro 72-3. Infecciones y cáncer

Cáncer	Anomalía inmunitaria de base	Microorganismos que producen la infección
Mieloma múltiple	Hipogammaglobulinemia	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*
Leucemia linfoide crónica	Hipogammaglobulinemia	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*
Leucemia mieloblástica o linfoblástica	Granulocitopenia, lesiones de piel y de mucosas	Bacterias extracelulares grampositivas y gramnegativas, hongos
Enfermedad de Hodgkin	Función anormal de las células T	Patógenos intracelulares (*Mycobacterium tuberculosis, Listeria, Salmonella, Cryptococcus, Mycobacterium avium*)
Linfoma no hodgkiniano y leucemia linfoblástica aguda	Quimioterapia con glucocorticoides, disfunción de las células T y B	*Pneumocystis*
Tumores de colon y recto	Anomalías locales[a]	*Streptococcus bovis* (bacteriemia)
Tricoleucemia	Función anormal de las células T	Patógenos intracelulares (*M. tuberculosis, Listeria, Cryptococcus, M. avium*)

[a] No se conoce bien la razón de este vínculo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

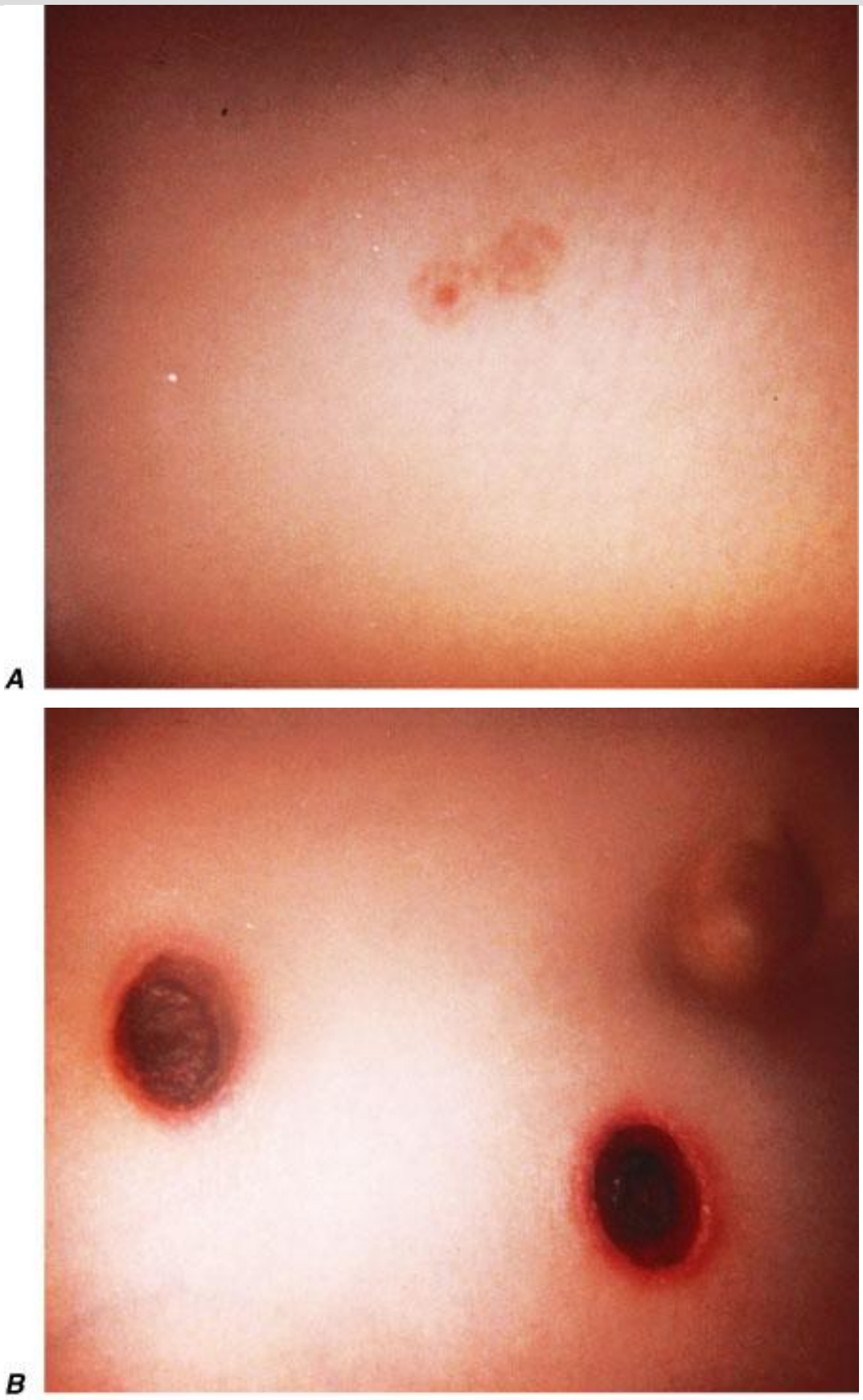
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes específicos de sistemas

Síndromes específicos de la piel

Las lesiones cutáneas son frecuentes en los pacientes con cáncer, y su aspecto puede permitir establecer el diagnóstico de una infección bacteriana o micótica sistémica. Aunque es frecuente la celulitis producida por microorganismos de la piel como estreptococos o estafilococos, los pacientes neutropénicos [con menos de 500 leucocitos polimorfonucleares (PMN) funcionales por microlitro] y los que tienen alteraciones del drenaje sanguíneo o linfático pueden padecer infecciones por microorganismos poco frecuentes. La presencia de máculas o pápulas de aspecto inocente puede constituir el primer signo de una sepsis bacteriana o micótica en el paciente inmunodeprimido (fig. 72-1). En el enfermo neutropénico, una mácula progresa rápidamente a ectima gangrenoso, una lesión por lo regular indolora, redonda y necrótica con una escara central negra o gris negruzca rodeada de eritema. El ectima gangrenoso se localiza en zonas no sometidas a presión (a diferencia de las lesiones necróticas vinculadas a falta de circulación), y con frecuencia acompaña a la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* (cap. 136), aunque pueden producirlo otras bacterias.

FIGURA 72-1.



A. Pápulas relacionadas con bacteriemia por *Escherichia coli* en un paciente neutropénico con leucemia linfocítica aguda. *B*. La misma lesión al día siguiente.

También la candidemia (cap. 187) se asocia a diversos trastornos de la piel y frecuentemente se presenta en forma de exantema maculopapuloso. El mejor método de diagnóstico puede ser una biopsia cutánea con sacabocados.

La causa más frecuente de la *celulitis*, una inflamación aguda de la piel que se extiende con rapidez,

es la infección por estreptococos del grupo A o por *Staphylococcus aureus*, microorganismos virulentos que se encuentran normalmente en la piel (cap. 110). Aunque en las personas no inmunodeprimidas la celulitis tiende a estar circunscrita, puede extenderse pronto en los pacientes neutropénicos. Una mínima rotura de la piel puede provocar una celulitis diseminada, que se caracteriza por dolor y eritema; en estos pacientes faltan a menudo los signos de infección (p. ej., formación de pus). Lo que podría ser un furúnculo en un sujeto no inmunodeprimido puede requerir la amputación a consecuencia de una infección incontrolada en un paciente con leucemia. Una respuesta espectacular a una infección que podría ser trivial en un sujeto normal puede ser el primer signo de leucemia. Afortunadamente, los pacientes granulocitopénicos tienen una alta probabilidad de infectarse por determinados tipos de microorganismos (cuadro 72-4), por lo cual la elección del tratamiento antibiótico es algo más sencilla. (Véase más adelante la selección de los antibióticos en los pacientes neutropénicos.) Es fundamental identificar precozmente la celulitis y tratarla de forma drástica. Los pacientes neutropénicos o que han recibido anteriormente antibióticos por otras razones pueden presentar celulitis por microorganismos poco frecuentes (p. ej., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* u hongos). Para evitar la necrosis y la pérdida de tejido es fundamental instaurar un tratamiento precoz, incluso de las lesiones de aspecto inocente. A veces se requiere llevar a cabo un desbridamiento en las fases iniciales de la enfermedad con el fin de evitar la diseminación, pero a menudo puede hacerse después de la quimioterapia, cuando aumenta el recuento de polimorfonucleares.

Cuadro 72-4. Probables agentes causales de infección en pacientes granulocitopénicos

Cocos grampositivos
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus aureus
Estreptococos viridans
Enterococcus faecalis
Streptococcus pneumoniae
Bacilos gramnegativos
Escherichia coli
Especies de *Klebsiella*
Pseudomonas aeruginosa
Especies de *Pseudomonas* no *aeruginosa*[a]
Especies de *Enterobacter*
Especies de *Serratia*

Especies de *Acinetobacter*[a]
Especies de *Citrobacter*
Bacilos grampositivos
Difteroides
Bacilo JK[a]
Hongos
Especies de *Candida*
Especies de *Aspergillus*

[a] Con frecuencia relacionada con catéteres intravenosos.

El *síndrome de Sweet*, o *dermatosis neutrofílica febril*, se observó por primera vez en mujeres con recuentos leucocitarios altos. La enfermedad se caracteriza por la presencia de leucocitos en la parte profunda de la dermis, con edema del cuerpo papilar. Resulta una ironía que esta enfermedad suela observarse hoy en día en pacientes con cáncer neutropénico, ante todo acompañando a la leucemia aguda, aunque también se encuentra en otros tumores malignos diversos. El síndrome de Sweet se suele presentar en forma de pápulas o nódulos de color rojo o rojo azulado que pueden confluir y formar placas de borde bien delimitado. El edema puede sugerir la existencia de vesículas, pero las lesiones son sólidas a la palpación, y probablemente en esta enfermedad nunca se forman vesículas. Las lesiones son más frecuentes en la cara, el cuello y los brazos. En las piernas pueden confundirse con un eritema nudoso. El desarrollo de las lesiones se acompaña a menudo de fiebre alta y de aumento de la tasa de eritrosedimentación globular. Tanto las lesiones como la fiebre responden espectacularmente a los glucocorticoides. El tratamiento se inicia con dosis altas de glucocorticoides (60 mg de prednisona/día), y se va disminuyendo la dosis de forma gradual durante las dos o tres semanas siguientes.

Los datos indican que el *eritema multiforme* con afección de las mucosas se relaciona a menudo con infección por el virus del herpes simple (*herpes simplex virus*, HSV) y que es diferente del síndrome de Stevens-Johnson, que aparece en relación con la administración de fármacos y cuya distribución tiende a ser más diseminada. Debido a que los pacientes con cáncer están inmunodeprimidos (y por tanto son susceptibles a las infecciones por virus herpéticos) y reciben intensos tratamientos farmacológicos (y por tanto se encuentran en situación de riesgo de sufrir un síndrome de Stevens-Johnson), ambos trastornos son frecuentes en esta población.

Las *citocinas*, que se utilizan como coadyuvantes o como tratamiento primario del cáncer, pueden producir por sí mismas exantemas característicos, lo que complica aún más el diagnóstico diferencial. Este fenómeno es especialmente problemático en los receptores de trasplantes de médula ósea (cap. 117), quienes, además de tener los exantemas habituales inducidos por la quimioterapia, los antibióticos y las citocinas, se ven afectados por la enfermedad de injerto contra

hospedador.

Infecciones relacionadas con los catéteres

Debido a su frecuente utilización en la quimioterapia del cáncer y a su propensión a la infección (cap. 116), los catéteres intravenosos plantean un importante problema en el cuidado de los pacientes con cáncer. Algunas infecciones relacionadas con catéter pueden tratarse con antibióticos, mientras que en otros casos es necesario retirar el catéter. Si el paciente es portador de un catéter "tunelizado" (que consiste en un punto de entrada, un túnel subcutáneo y un punto de salida), la presencia de una estría roja sobre la parte subcutánea del catéter (el túnel) justifica la inmediata retirada del mismo, dado que la permanencia del catéter en esta situación puede dar lugar a una extensa celulitis y necrosis hística.

Más frecuentes que las infecciones del túnel son las infecciones del orificio de salida, a menudo con eritema alrededor del punto en el que la vía penetra en la piel. La mayoría de los expertos (cap. 120) recomienda administrar tratamiento (en general vancomicina) cuando la infección del orificio de salida se debe a un estafilococo coagulasa-negativo. El tratamiento de la infección por estafilococos coagulasa-positivos tiene peor pronóstico, y es aconsejable retirar el catéter de ser posible. De forma similar, muchos médicos retiran los catéteres vinculados a infecciones por *P. aeruginosa* y especies de *Candida*, puesto que estas infecciones son difíciles de tratar, y las infecciones del torrente sanguíneo por estos patógenos tienen alta probabilidad de causar la muerte. Probablemente serán difíciles de erradicar sólo con antibióticos, las infecciones por catéter causadas por *Burkholderia cepacia*, especies de *Stenotrophomonas*, especies de *Agrobacterium* y especies de *Acinetobacter baumannii*, así como especies de *Pseudomonas* que no son *aeruginosa*. Asimismo, el aislamiento de especies de *Bacillus*, *Corynebacterium* y *Mycobacterium* será motivo para retirar el catéter.

Síndromes específicos del tubo digestivo

Enfermedad de la porción superior del tubo digestivo

Infecciones de la boca

La cavidad bucal tiene abundantes bacterias aerobias y anaerobias (cap. 148), que normalmente son flora comensal. Los efectos antimetabólicos de la quimioterapia provocan una quiebra de las defensas del hospedador, que origina úlceras bucales con posibilidad de invasión por las bacterias residentes en la cavidad bucal. Las úlceras bucales afectan a la mayoría de los pacientes que reciben quimioterapia, y se han relacionado con bacteriemia por estreptococos viridans. Se han propuesto diversos colutorios y elíxires para tratar estas ulceraciones. Aunque algunos pueden tener un efecto anestésico local, no está demostrada la eficacia de ninguno de ellos en la prevención de este trastorno. También es dudosa la eficacia de los enjuagues en la prevención de la esofagitis o de la candidiasis invasora. Por otra parte, el fluconazol es claramente eficaz en el tratamiento de las infecciones locales (muguet) y de las infecciones sistémicas (esofagitis) por *Candida albicans*. Los azoles más nuevos (como el voriconazol) tienen eficacia similar.

El *noma* (o *cancrum oris*), que se observa habitualmente en los niños desnutridos, es una enfermedad penetrante de las partes blandas y duras de la boca y los sitios adyacentes que da lugar a necrosis y gangrena. Existe un equivalente en los pacientes inmunodeprimidos y se piensa que es consecuencia de la invasión hística por *Bacteroides*, *Fusobacterium* y otros miembros de la flora normal de la boca. Se vincula con debilidad, higiene bucal deficiente e inmunosupresión.

Los virus, en especial el HSV, son causa importante de morbilidad en los pacientes inmunodeprimidos, en quienes se asocian a una mucositis grave. Es útil el empleo de aciclovir, tanto en la profilaxis como en el tratamiento.

Infecciones esofágicas

El diagnóstico diferencial de la esofagitis (que por lo común se presenta en forma de dolor retroesternal con la deglución) comprende entre otros trastornos el herpes simple y la candidiasis, ambos fáciles de tratar.

Enfermedad de la porción inferior del tubo digestivo

La candidiasis hepática (cap. 187) es consecuencia de la siembra del hígado (habitualmente de origen gastrointestinal) en los pacientes neutropénicos. Es más frecuente en los pacientes en tratamiento por una leucemia aguda, y por lo común se desarrolla en torno al momento en que se resuelve la neutropenia. El cuadro característico consiste en fiebre persistente que no responde a los antibióticos; dolor e hipersensibilidad abdominal o náusea; y elevación de la actividad sérica de la fosfatasa alcalina en un paciente con una neoplasia maligna hematológica que recientemente se ha recuperado de una neutropenia. El diagnóstico de esta enfermedad (que puede tener una presentación larvada y persistir durante varios meses) se basa en la detección de levaduras o seudohifas en lesiones granulomatosas. La ecografía hepática o la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) puede descubrir lesiones en ojo de buey. En algunos casos la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) pone de manifiesto lesiones no visibles por otras técnicas de imagen. La anatomía patológica (una respuesta granulomatosa) y la cronología (resolución de la neutropenia y elevación del recuento de granulocitos) sugieren que la respuesta del hospedador a *Candida* es un componente importante de las manifestaciones de la enfermedad. En muchos casos, aunque los microorganismos son visibles, los cultivos del material de biopsia pueden ser negativos. La denominación *candidiasis hepatoesplénica* o *candidiasis hepática* es deficiente, puesto que a menudo afecta a los riñones y a otros tejidos; puede ser más apropiado el término *candidiasis diseminada crónica.* Debido al riesgo de hemorragia en relación con la biopsia hepática, el diagnóstico se basa a menudo en las alteraciones imagenológicas (CT y MRI). Tradicionalmente se utiliza anfotericina B para el tratamiento (con frecuencia durante varios meses, hasta la desaparición de todas las manifestaciones de la enfermedad), pero el fluconazol puede resultar útil para el tratamiento extrahospitalario. Se ha estudiado menos el empleo de otros antimicóticos y de farmacoterapia combinada.

Tiflitis

La *tiflitis*, llamada también colitis necrosante, colitis neutropénica, enteropatía necrosante, síndrome ileocecal o cecitis, es un síndrome clínico de fiebre e hipersensibilidad en la fosa ilíaca derecha en un paciente inmunodeprimido. Casi siempre se observa en los pacientes neutropénicos después de una quimioterapia con fármacos citotóxicos. Puede ser más frecuente en los niños que en los adultos, y parece ser mucho más común en los pacientes con leucemia mieloblástica aguda (*acute myelocytic leukemia*, AML) o ALL que en los que tienen otros tipos de cáncer. La exploración física pone de manifiesto hipersensibilidad en la fosa ilíaca derecha, con o sin hipersensibilidad de rebote. Es frecuente la diarrea concurrente (a menudo sanguinolenta), y el diagnóstico puede confirmarse por la observación de un engrosamiento de la pared del ciego en la CT o la ecografía. Las radiografías simples pueden descubrir una tumoración en la fosa ilíaca derecha, pero la CT con contraste o la MRI constituyen métodos mucho más sensibles de diagnóstico. Aunque a veces se intenta la intervención quirúrgica con el fin de evitar la perforación por isquemia, la mayor parte de los casos se resuelve con tratamiento médico. La enfermedad se acompaña a veces de hemocultivos positivos (por lo general bacilos aerobios gramnegativos) y se recomienda el tratamiento contra un espectro amplio de bacterias (en especial contra los bacilos gramnegativos, la flora intestinal probable).

Diarrea inducida por *Clostridium difficile*

Los pacientes con cáncer parecen tener predisposición a la diarrea por *C. difficile* (cap. 114) a causa de la quimioterapia sola. Por tanto, pueden dar resultado positivo en las pruebas de detección de la toxina antes de recibir los antibióticos. Por supuesto, estos pacientes corren también el riesgo de presentar diarrea inducida por *C. difficile*, por efecto de la presión de los antibióticos. En pacientes con cáncer que han recibido antibióticos siempre debe considerarse *C. difficile* como causa posible de diarrea.

Síndromes específicos del sistema nervioso central

Meningitis

Se debe considerar el diagnóstico de infección por criptococos o listeriosis en pacientes con linfoma o CLL que presentan meningitis, en los sometidos a trasplante de médula ósea y en los que reciben quimioterapia (particularmente con glucocorticoides) para tratar tumores sólidos. Como se señaló, los pacientes esplenectomizados son susceptibles a las infecciones fulminantes rápidas por bacterias encapsuladas (como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*). De forma similar, los pacientes con déficit de anticuerpos (como los que tienen CLL, los que han recibido quimioterapia intensiva o a los que se ha realizado un trasplante de médula ósea) tienen probabilidad de sufrir infecciones por estas bacterias. No obstante, otros pacientes con cáncer tienen tendencia a las infecciones por otros patógenos, a causa de defectos en la inmunidad celular (cuadro 72-3).

Encefalitis

En los pacientes con inmunodepresión se amplía el espectro de enfermedades resultantes de la encefalitis viral. Los sujetos con cáncer que reciben dosis altas de quimioterapia citotóxica o cualquier quimioterapia que afecte el funcionamiento de las células T (p. ej., fludarabina) o anticuerpos que eliminan células T (p. ej., anti-CD3) o que tienen actividad sobre citocinas, están predispuestos a infecciones por microorganismos intracelulares similares a las que se observan en enfermos de SIDA (cap. 173). La infección por el virus de varicela-zoster (*varicella-zoster virus*, VZV) se ha visto relacionada con encefalitis causada probablemente por vasculitis inducida por este virus. Las infecciones víricas (virales) crónicas también producen demencia y trastornos encefalíticos, por lo que debe considerarse el diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva cuando se demuestre demencia en un paciente que ha recibido quimioterapia (cuadro 72-5). Otras anormalidades del sistema nervioso central (SNC) que pueden confundirse con infección son la hidrocefalia con presión normal y la vasculitis resultante de radiación del sistema nervioso central. Es posible distinguir estos trastornos en un estudio de resonancia magnética.

Cuadro 72-5. Diagnóstico diferencial de las infecciones del sistema nervioso central en pacientes con cáncer

	Predisposición subyacente	
Datos en CT o MRI	**Neutropenia prolongada**	**Defectos en inmunidad celular[a]**
Lesiones ocupativas	Absceso cerebral por *Aspergillus*	Toxoplasmosis
	Absceso cerebral por *Nocardia*	EBV-LPD
	Absceso cerebral por *Cryptococcus*	
Encefalitis difusa	PML (J-C virus)	Infección con VZV, CMV, HSV, HHV-6, virus J-C (PML), *Listeria*

[a] Tratamiento con glucocorticoides en altas dosis, quimioterapia citotóxica.

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; CT, tomografía computadorizada; EBV-LPD, enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease*); HHV-6, herpesvirus humano de tipo 6; HSV, virus del herpes simple; PML, leucoencefalopatía multifocal progresiva (*progressive multifocal leukoencephalopathy*).

Tumefacciones y tumoraciones del encéfalo

Con gran frecuencia, la presencia de lesiones que ocupan espacio en el encéfalo se manifiesta por cefalalgia, a veces aunada a fiebre, o por anormalidades neurológicas. Las infecciones relacionadas con estas lesiones ocupativas pueden deberse a bacterias (ante todo *Nocardia*), hongos (en particular *Cryptococcus* o *Aspergillus*) o parásitos (*Toxoplasma*). También la enfermedad linfoproliferativa relacionada con el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) se manifiesta por lesiones únicas o múltiples en el encéfalo. Para el diagnóstico definitivo puede requerirse biopsia.

Infecciones pulmonares

La neumonía (cap. 239) puede ser de diagnóstico difícil en los pacientes inmunodeprimidos debido a

que los métodos convencionales de diagnóstico dependen de la presencia de neutrófilos. En los pacientes neutropénicos la neumonía bacteriana se puede presentar sin esputo purulento (de hecho sin expectoración alguna) y en la exploración física puede no dar signos que sugieran la presencia de consolidación pulmonar (estertores o egofonía).

En los pacientes granulocitopénicos con fiebre persistente o recurrente, el patrón de la radiografía de tórax puede ayudar a localizar una infección y con ello a elegir las pruebas diagnósticas y los procedimientos apropiados, y a definir las opciones terapéuticas por considerar (cuadro 72-6). Los problemas del tratamiento de los infiltrados pulmonares están en parte relacionados con las dificultades de realizar procedimientos diagnósticos en los pacientes afectados. Cuando es posible aumentar los recuentos plaquetarios hasta niveles apropiados mediante transfusión, la valoración microscópica y microbiológica del líquido obtenido por lavado bronquial endoscópico suele ser diagnóstica. Se deben realizar cultivos para *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Nocardia*, hongos y los patógenos bacterianos más frecuentes en el líquido de lavado. Además debe considerarse la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis*, en particular en los pacientes con ALL o linfoma que no han recibido profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Las características del infiltrado pueden ayudar a tomar decisiones respecto a las maniobras diagnósticas y terapéuticas posteriores. Los infiltrados nodulares sugieren neumonía por hongos (p. ej., la provocada por *Aspergillus* o *Mucor*). El mejor método para el estudio de estas lesiones son los procedimientos de biopsia con observación directa.

Cuadro 72-6. Diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos

	Causa de la neumonía	
Infiltrado	**Infecciosa**	**No infecciosa**
Circunscrito	Bacterias, *Legionella*, micobacterias	Hemorragia o embolia local, tumor
Nodular	Hongos (p. ej., *Aspergillus* o *Mucor*), *Nocardia*	Recidiva tumoral
Difuso	Virus (en particular CMV), *Chlamydia, Pneumocystis, Toxoplasma gondii,* micobacterias	Insuficiencia cardíaca congestiva, neumonitis por radiación,lesión pulmonar por fármacos, hemorragia alveolar difusa (descrita después de BMT)

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; BMT, trasplante de médula ósea (*bone marrow transplantation*).

Las especies de *Aspergillus* (cap. 188) pueden colonizar la piel y el aparato respiratorio o provocar una enfermedad sistémica fatal. Aunque *Aspergillus* puede causar aspergilomas en una cavidad preexistente o provocar aspergilosis broncopulmonar alérgica, el principal problema que plantea este género en los pacientes neutropénicos es la enfermedad invasora por *A. fumigatus* o *A. flavus*. El microorganismo entra en el hospedador mediante colonización del aparato respiratorio, para luego invadir los vasos sanguíneos. Es probable que la enfermedad se presente en forma de un fenómeno trombótico o embólico, por la capacidad que tienen estos microorganismos de invadir los

vasos sanguíneos. El riesgo de infección por *Aspergillus* guarda una relación directa con la duración de la neutropenia. En la neutropenia prolongada, la positividad para *Aspergillus* de los cultivos de vigilancia tomados de la nasofaringe realizados para detectar colonización puede pronosticar el desarrollo de la enfermedad.

Los pacientes con infección por *Aspergillus* a menudo presentan dolor torácico pleurítico y fiebre, acompañados en ocasiones de tos. La hemoptisis puede ser un signo de mal pronóstico. Las radiografías de tórax suelen revelar infiltrados focales o nódulos de nueva aparición. La CT del tórax puede poner de manifiesto un halo característico consistente en un infiltrado con aspecto de tumor rodeado de una zona de baja atenuación. La presencia de un signo "de semiluna" en la radiografía o en la CT del tórax, en el cual la tumoración avanza hacia la cavitación central, es característica de la infección invasora por *Aspergillus*, pero puede desarrollarse sólo con la resolución de las lesiones.

Además de las presentaciones pulmonares, *Aspergillus* puede invadir a través de la nariz o el paladar, con penetración profunda en los senos. La aparición de una mancha en las vías nasales o en el paladar duro debe incitar a buscar un *Aspergillus* invasor. Es probable que esta situación requiera un desbridamiento quirúrgico. El tratamiento (cap. 188) con dosis altas de anfotericina B ha logrado éxitos en la curación de los pacientes granulocitopénicos con infección invasora por *Aspergillus* tras la recuperación de los granulocitos. Las infecciones del catéter por *Aspergillus* suelen requerir tanto la retirada del catéter como el tratamiento antimicótico.

Los infiltrados intersticiales difusos sugieren neumonía viral, parasitaria o por *Pneumocystis.* Si el paciente tiene una imagen intersticial difusa en la radiografía torácica, es razonable instaurar tratamiento empírico con trimetoprim-sulfametoxazol (contra *Pneumocystis*) y una quinolona (contra *Chlamydia, Mycoplasma* y *Legionella*) o un derivado de la eritromicina (p. ej., azitromicina) mientras se consideran procedimientos diagnósticos invasivos. Los procedimientos no invasivos, como la tinción de frotis de esputo en busca de *Pneumocystis*, las pruebas de antígeno criptocócico en suero y los análisis de orina en busca de *Legionella* únicamente, resultan útiles. Se considerará la evaluación de la carga de CMV en suero en los pacientes sometidos a trasplante que son seropositivos en cuanto a citomegalovirus (CMV). La disponibilidad de estudios de carga viral (que permite a los médicos cuantificar virus) ha superado la titulación simple de IgG en suero, la cual simplemente documenta la exposición previa al virus. Las infecciones por virus que producen solamente síntomas de vías respiratorias altas en hospedadores inmunocompetentes, como el virus sincitial respiratorio, los de la influenza y los de la parainfluenza, pueden ocasionar neumonitis mortal en hospedadores con inmunodepresión. Se considerará el intento de un diagnóstico temprano mediante aspiración nasofaríngea, de manera que pueda instaurarse el tratamiento apropiado.

Aunque la bleomicina es la causa más frecuente de enfermedad pulmonar inducida por la quimioterapia, otras causas son los agentes alquilantes (como la ciclofosfamida, el clorambucilo y el melfalán), las nitrosureas [carmustina (BCNU), lomustina (CCNU) y metil-CCNU], el busulfán, la procarbazina, el metotrexato y la hidroxiurea. Tanto la neumonitis infecciosa como no infecciosa

(inducida por fármacos, radiación, o ambos) pueden causar fiebre y anomalías en la radiografía de tórax; por tanto, el diagnóstico diferencial de un infiltrado en un paciente que recibe quimioterapia comprende una amplia variedad de trastornos (cuadro 72-6). Debido a que el tratamiento de la neumonitis por radiación (que puede responder en forma excelente a los glucocorticoides) o de la neumonitis inducida por fármacos es diferente del de la neumonía infecciosa, la biopsia puede ser muy útil para el diagnóstico. Lamentablemente, en casi 30% de los casos no es posible realizar un diagnóstico definitivo, incluso después de una broncoscopia.

La biopsia pulmonar abierta es la técnica diagnóstica más adecuada. En muchos casos la biopsia abierta puede sustituirse por biopsia a través de una toracostomía con visión directa. Cuando no es posible realizar biopsia, se puede emprender un tratamiento empírico con eritromicina y trimetoprim-sulfametoxazol (en el caso de los infiltrados difusos) o con anfotericina B (si los infiltrados son nodulares). En estos casos es necesario evaluar cuidadosamente los riesgos. Si se administran fármacos inapropiados, el tratamiento empírico puede resultar tóxico o ineficaz; cualquiera de estas dos posibilidades puede tener un riesgo mayor que la biopsia.

Infecciones cardiovasculares

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin son propensos a las infecciones persistentes por *Salmonella*, en ocasiones (y en especial en los pacientes de edad avanzada) con afección de una zona intravascular. La utilización de catéteres intravenosos alojados intencionadamente en la aurícula derecha conlleva una alta incidencia de endocarditis bacteriana (posiblemente en relación con una lesión de la válvula seguida de bacteriemia). Se ha descrito la endocarditis trombótica no bacteriana asociada a diversos tumores malignos (en su mayoría tumores sólidos) y también después de un trasplante de médula ósea. La presentación de un fenómeno embólico con un soplo cardíaco de nueva aparición sugiere este diagnóstico. En esta enfermedad de patogenia desconocida los hemocultivos son negativos.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16609347]

Síndromes endocrinos

Además de las infecciones cutáneas, del tubo digestivo y pulmonares, se han descrito en pacientes inmunodeprimidos infecciones del sistema endocrino. La infección del tiroides por *Candida* durante la neutropenia puede definirse mediante gammagrafías con leucocitos marcados con indio o con gammagrafías con galio una vez que se ha elevado el recuento de neutrófilos. La infección por CMV puede producir adrenalitis con o sin insuficiencia suprarrenal. En un paciente inmunodeprimido la aparición repentina de un trastorno endocrino puede constituir un signo de infección del órgano efector afectado.

Infecciones musculoesqueléticas

Se pueden producir infecciones que alteran el riego sanguíneo (provocando gangrena) cuando un tumor afecta a la irrigación de los músculos, los huesos o las articulaciones. El proceso de

diagnóstico y tratamiento de estas infecciones es similar al de los hospedadores normales, tomando las siguientes precauciones: 1) en cuanto al diagnóstico, la ausencia de datos en la exploración debida a la falta de granulocitos en el paciente granulocitopénico debe inducir al médico a ser más radical en la obtención de tejido, en lugar de basarse en los signos físicos; 2) en cuanto al tratamiento, puede requerirse el desbridamiento enérgico de los tejidos infectados, pero suele ser difícil operar a los pacientes que han recibido quimioterapia recientemente, tanto por la escasez de plaquetas (que tiene como consecuencia complicaciones hemorrágicas) como por la falta de leucocitos (que puede dar lugar a una infección secundaria). Un hemocultivo positivo para *Clostridium perfringens* (un microorganismo vinculado a menudo a la gangrena gaseosa) puede tener diversos significados (cap. 126). Las infecciones del torrente sanguíneo por microorganismos intestinales como *Streptococcus bovis* y *C. perfringens* pueden surgir espontáneamente a partir de lesiones de la porción inferior del tubo digestivo (tumores o pólipos); en otros casos, estas lesiones pueden anunciar una enfermedad invasora. Es necesario considerar el contexto clínico para establecer el tratamiento apropiado en cada caso.

Infecciones renales y ureterales

Las infecciones de la vía urinaria son frecuentes en los pacientes que tienen una alteración de la eliminación ureteral (cuadro 72-1). En los pacientes inmunodeprimidos, *Candida*, que tiene predilección por el riñón, puede invadir desde el torrente sanguíneo o de forma retrógrada (a través de los uréteres o la vejiga). La presencia de micetomas o candiduria persistente sugiere una enfermedad invasora. La eliminación persistente de hongos por la orina (tanto *Aspergillus* como *Candida*) debe incitar a la búsqueda de un foco de infección en el riñón.

Ciertos virus se observan típicamente en los estados de inmunosupresión. Se ha demostrado la presencia del virus BK (poliomavirus humano 1) en la orina de los receptores de trasplantes de médula ósea y, al igual que los adenovirus, puede asociarse a cistitis hemorrágica. La cistitis inducida por BK remite por lo común al disminuir la inmunosupresión. Existen comunicaciones aisladas que describen el tratamiento de infecciones por adenovirus y virus de BK con cidofovir (véase más adelante en este capítulo).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anomalías que predisponen a la infección

Sistema linfoide

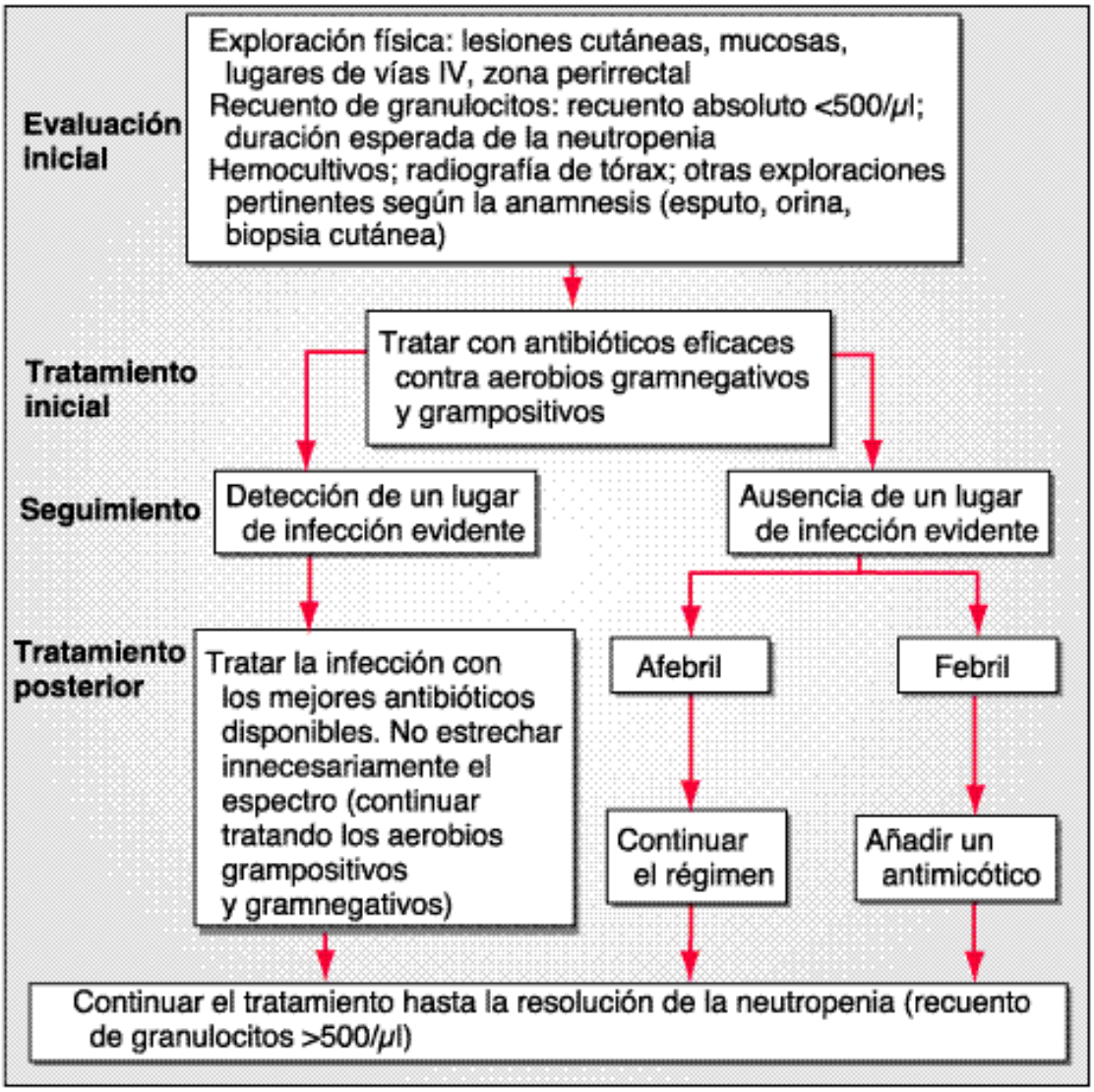
Escapa al propósito del presente capítulo detallar de qué manera todas las alteraciones inmunitarias debidas al cáncer o a la quimioterapia contra el cáncer causan infecciones. Otras secciones de este libro abordan los trastornos del sistema inmunitario. Como se ha señalado, los pacientes con déficit de anticuerpos están predispuestos a las infecciones fulminantes por bacterias encapsuladas (entre las que se cuentan *S.pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*). En el capítulo 173 se describen las infecciones originadas por la carencia de una inmunidad celular funcional. Merece la pena mencionar, no obstante, que los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva por cualquier forma de cáncer no sólo presentan defectos originados por la granulocitopenia, sino también disfunción linfocitaria, que puede ser profunda. Por tanto, estos pacientes, en particular los que reciben regímenes de glucocorticoides o medicamentos que inhiben la activación de las células T o la inducción de citocinas, deberán recibir profilaxis contra neumonía por *Pneumocystis.*

Sistema hematopoyético

Los estudios iniciales realizados en el decenio de 1960 revelaron un aumento espectacular de las infecciones (fatales y no fatales) entre los pacientes con cáncer con un recuento de granulocitos inferior a 500/μl. Los trabajos recientes han citado una cifra de 48.3 infecciones por 100 pacientes neutropénicos (menos de 1 000 granulocitos/μl) con neoplasias hematológicas malignas y tumores sólidos, o 46.3 infecciones por 1 000 días de riesgo.

Los pacientes neutropénicos presentan una susceptibilidad inusitada a sufrir infecciones por una amplia gama de bacterias; por tanto, se debe iniciar de inmediato un tratamiento antibiótico para cubrir los patógenos probables cuando se sospeche la existencia de una infección. De hecho, es obligado iniciar sin dilación el tratamiento con agentes antibacterianos para evitar posibles muertes. Estos pacientes son susceptibles a la infección por microorganismos grampositivos y gramnegativos pertenecientes a la flora cutánea e intestinal (cuadro 72-4). Puesto que el tratamiento con agentes de espectro reducido favorece las infecciones por microorganismos no cubiertos por los antibióticos utilizados, el régimen inicial debe dirigirse a los patógenos que son la causa inicial probable de la infección bacteriana en los pacientes neutropénicos (fig. 72-2).

FIGURA 72-2.



Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes neutropénicos febriles.

Tratamiento

Tratamiento antibacteriano

Se han puesto a prueba centenares de regímenes antibacterianos para utilizarse en pacientes con cáncer. El riesgo principal de la infección se refiere al grado de neutropenia que resulta de la enfermedad o del tratamiento. Muchos de los estudios relevantes incluían poblaciones pequeñas en las cuales los resultados eran en general buenos, y la mayoría carecía de la potencia estadística necesaria para detectar diferencias entre los regímenes empleados. Cada paciente con neutropenia febril debe abordarse como un problema único, prestando especial atención a las infecciones previas y a las recientes exposiciones a los antibióticos. En el tratamiento inicial del paciente con neutropenia febril resultan útiles diversas directrices (fig. 72-2):

1. En el esquema inicial es necesario utilizar antibióticos que actúen igualmente contra bacterias gramnegativas y grampositivas (cuadro 72-4).

2. En este contexto no es conveniente utilizar sólo un aminoglucósido o un antibiótico sin buena actividad frente a los microorganismos grampositivos (p. ej., ciprofloxacina o aztreonam).

3. Los agentes utilizados deben reflejar tanto la epidemiología como el patrón de resistencia a los antibióticos del hospital. Por ejemplo, en los hospitales en los que existe resistencia a la gentamicina, deben considerarse esquemas de amikacina; en aquéllos con infecciones frecuentes por P. aeruginosa será razonable emplear en la atención inicial un esquema con el máximo nivel de actividad contra este patógeno (como tobramicina más una penicilina semisintética).

4. El tratamiento con una cefalosporina de tercera generación en monoterapia constituye un esquema inicial adecuado en muchos hospitales (si el patrón de resistencia justifica su uso).

5. La mayor parte de los esquemas convencionales están diseñados para pacientes que no han recibido antes antibióticos profilácticos. La aparición de fiebre en un paciente que recibe antibióticos afecta a la elección del tratamiento posterior (que debe dirigirse contra los microorganismos resistentes y aquéllos de los que se sabe que provocan infecciones en los pacientes tratados con los antibióticos administrados previamente).

6. Los estudios aleatorizados han indicado que es innocuo utilizar pautas de antibióticos por vía oral para tratar a los pacientes "de bajo riesgo" con fiebre y neutropenia. Los pacientes ambulatorios de los que se espera que permanezcan neutropénicos durante <10 días y que no presentan problemas médicos concurrentes (como hipotensión, afección pulmonar o dolor abdominal) pueden clasificarse como pacientes de bajo riesgo y tratarse con un régimen oral de amplio espectro. Sobre la base de los estudios amplios puede llegarse a la conclusión de que el tratamiento es innocuo y eficaz, por lo menos cuando se administra en el contexto intrahospitalario. Se ha valorado el tratamiento ambulatorio en pequeños estudios, pero todavía no se cuenta con resultados de estudios aleatorizados grandes que demuestren la seguridad del tratamiento ambulatorio de la fiebre y la neutropenia.

La antibioticoterapia inicial se debe refinar basándose en los resultados de los cultivos (fig. 72-2). Los hemocultivos son los cultivos más relevantes sobre los que basar el tratamiento; los cultivos de superficie de la piel y las mucosas pueden inducir a error. En el caso de la bacteriemia por grampositivos u otras infecciones por estos patógenos, es importante que el antibiótico sea óptimo para el microorganismo aislado. Si la infección la producen ciertos patógenos gramnegativos (como *P. aeruginosa*), puede ser adecuada una combinación sinérgica de antibióticos (por lo general una penicilina semisintética, como la piperacilina, más un aminoglucósido). Aunque no es deseable dejar sin protección al paciente, no es conveniente añadir más y más agentes antibacterianos al régimen de tratamiento, salvo que exista una razón clínica o microbiológica para hacerlo. El tratamiento planificado progresivo (la adición empírica de un fármaco tras otro sin resultados de cultivo) no es eficaz en la mayor parte de los casos y puede tener consecuencias desafortunadas. La adición de otro antibiótico por temor de que exista una infección por gramnegativos constituye una práctica de dudosa validez. Los betalactámicos y los aminoglucósidos frente a determinados microorganismos gramnegativos (especialmente *P. aeruginosa*) justifica el uso de dos antibióticos en este contexto. La mera adición de una quinolona u otro antibiótico que no es probable que presente sinergismo para la "doble cobertura" no ha demostrado ser beneficiosa y puede producir toxicidades y efectos secundarios adicionales. Las cefalosporinas pueden deprimir la médula ósea, y la vancomicina se

vincula con neutropenia en algunas personas sanas (cap. 118). Además, la adición de múltiples cefalosporinas puede inducir la producción de betalactamasa por algunos microorganismos; probablemente deben evitarse las combinaciones de cefalosporinas y de dos betalactámicos en las infecciones por *Enterobacter.*

Tratamiento antimicótico

En los pacientes con cáncer las infecciones por hongos se asocian con mayor frecuencia a la neutropenia. Los pacientes neutropénicos están predispuestos a las infecciones micóticas invasoras, en general originadas por especies de *Candida* y de *Aspergillus* y en algunos casos por *Fusarium, Trichosporon* y *Bipolaris.* Las infecciones criptocócicas, frecuentes en los pacientes que toman inmunodepresores, son raras en los pacientes neutropénicos tratados con quimioterapia por AML. La candidiasis invasora suele deberse a *C. albicans* o a *C. tropicalis*, pero también pueden causarla *Candida krusei, C. parapsilosis* y *C. glabrata.*

Durante decenios ha sido práctica clínica común añadir anfotericina B a los regímenes de antibacterianos cuando un paciente neutropénico permanece febril a pesar de recibir tratamiento con agentes antibacterianos por cuatro a siete días. La justificación para la adición empírica de anfotericina B es que es difícil cultivar hongos antes que produzcan enfermedad diseminada y que es alta la mortalidad por infecciones micóticas diseminadas en pacientes granulocitopénicos. En la práctica clínica, antes del advenimiento de los azoles modernos, la anfotericina B constituía la base del tratamiento antimicótico. La insolubilidad de la anfotericina B ha propiciado la comercialización de varios preparados de anfotericina B-lípido. Estas formulaciones lipídicas han demostrado ser menos tóxicas que el complejo anfotericina β-desoxicolato. Sin embargo, debido al alto coste de los preparados lipídicos, muchos centros reservan su uso para los pacientes que no responden a la anfotericina B estándar. Puesto que los efectos secundarios de las formulaciones difieren, no se recomiendan los cambios innecesarios de una a otra.

Si bien se ha demostrado eficacia del fluconazol en el tratamiento de las infecciones originadas por muchas especies de *Candida*, su uso contra infecciones micóticas graves en pacientes con inmunodepresión se ha visto limitado por su espectro reducido: no tiene actividad contra *Aspergillus* ni contra varias especies de *Candida* que no son *albicans.* La aprobación de azoles de amplio espectro más recientes (como el voriconazol) ha proporcionado otra opción para el tratamiento de la infección por *Aspergillus* (incluidas las infecciones del sistema nervioso central [SNC], en las cuales la anfotericina B por lo general ha fracasado). De hecho, la experiencia indica que estos medicamentos bien pueden sustituir a la anfotericina B como base del tratamiento, gracias a su menor toxicidad y mejor penetración hacia el líquido cefalorraquídeo y otros sitios. El clínico deberá tener presente que el espectro de acción de cada azol es un tanto distinto y que no cabe esperar que haya un medicamento que combata eficazmente todos los hongos. Por ejemplo, si bien el voriconazol tiene actividad contra *Pseudallescheria boydii*, no la tiene la anfotericina B; sin embargo, el voriconazol carece de actividad contra *Mucor.* → ***En el capítulo 182 se ofrece una descripción completa del tratamiento antimicótico.***

El advenimiento de nuevos agentes antimicóticos con diferentes mecanismos de actividad (p. ej., las equinocandinas) ha abierto la posibilidad del tratamiento antimicótico combinado. En estudios que están en marcha se está valorando el empleo de estos agentes en pacientes con cáncer.

Tratamiento antiviral

La disponibilidad de diversos agentes con actividad contra virus del grupo del herpes (y de algunos nuevos agentes con un espectro de actividad más amplio) ha traído consigo un mayor interés en el tratamiento de las infecciones víricas, que constituyen un problema importante en los enfermos con cáncer. Entre las virosis que afectan a este grupo de pacientes sobresalen las ocasionadas por los virus del grupo herpes. Las infecciones graves (y a veces fatales) ocasionadas por HSV y CMV están bien documentadas, y las infecciones por VZV pueden causar la muerte en pacientes que reciben quimioterapia. En la actualidad se está definiendo la participación que tienen los herpesvirus humanos (*human herpesvirus*, HHV) 6, 7 y 8 (llamados también herpesvirus del sarcoma de Kaposi) en individuos con cáncer (capítulo 166). Si bien la mayor parte de las experiencias clínicas se refieren al aciclovir, el cual puede utilizarse con fines terapéuticos o profilácticos, diversos fármacos derivados ofrecen ventajas sobre este agente (cuadro 72-7).

Cuadro 72-7. Agentes antivíricos activos contra herpesvirus

Agente	Descripción	Espectro	Toxicidad	Otros aspectos
Aciclovir	Inhibe la polimerasa de HSV	HSV, VZV (± CMV, EBV)	Rara vez tiene efectos secundarios; puede presentarse cristaluria en dosis altas	Antecedente prolongado de seguridad; agente antiviral original
Famciclovir	Profármaco de penciclovir (un análogo de guanosina)	HSV, VZV (± CMV)	Relacionada con cáncer en ratas	Vida media eficaz más prolongada que el aciclovir
Valaciclovir	Profármaco de aciclovir; mejor absorción	HSV, VZV (± CMV)	Relacionado con microangiopatía trombótica en un estudio de pacientes con inmunodepresión	Mejor absorción oral y vida media eficaz más prolongada que el aciclovir; puede administrarse en una sola dosis diaria para profilaxis
Ganciclovir	Inhibidor de polimerasa más potente; más tóxico que aciclovir	HSV, VZV, CMV, HHV-6	Supresión de médula ósea	La neutropenia que puede responder a G-CSF o GM-CSF
Valganciclovir	Profármaco de ganciclovir; mejor absorción	HSV, VZV; CMV; HHV-6	Supresión de médula ósea	—

Cidofovir	Nucleótido análogo de citocina	HSV, VZV, CMV; tiene buena actividad *in vitro* contra adenovirus y otros	Supresión medular nefrotóxica	Administrado por vía intravenosa una vez a la semana
Foscarnet	Ácido fosfonofórmico; inhibe la polimerasa de DNA viral	HSV, VZV, CMV, HHV-6	Nefrotóxico; son comunes las anormalidades electrolíticas	Intravenosa solamente

Abreviaturas: ±, agente que tiene cierta actividad pero no la suficiente para el tratamiento de las infecciones; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; G-CSF, factor estimulador de colonia del granulocito; GM-CSF, factor estimulador de colonia de granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*); HHV, herpesvirus humano; HSV, virus del herpes simple; VZV, virus de varicela zoster.

Además de los virus del grupo del herpes, varios virus respiratorios (en particular el virus sincitial respiratorio) pueden causar enfermedad grave en personas con cáncer. Si bien es recomendable la aplicación de la vacuna contra influenza (véase más adelante en el presente capítulo), puede ser ineficaz en este grupo de enfermos. La disponibilidad de agentes antivíricos con actividad contra los virus de la influenza brinda al clínico opciones adicionales para el tratamiento de estos individuos (cuadro 72-8).

Cuadro 72-8. Otros agentes antivíricos utilizados en el tratamiento de infecciones en pacientes con cáncer

Agente	Descripción	Espectro	Toxicidad	Otras cuestiones
Amantadina	Impide el descapamiento (retiro de la capa proteínica)	Influenza A únicamente	5 a 10% menos efecto en el SNC con la rimantadina	Puede administrarse con fines profilácticos
Rimantadina				
Zanamivir	Inhibidor de neuroaminidasa	Influenza A y B	En general se tolera bien	Sólo inhalación
Oseltamivir	Inhibidor de neuroaminidasa	Influenza A y B	En general se tolera bien	Administración PO
Pleconarilo	Bloquea la fijación y descapamiento del enterovirus	90% de enterovirus, 80% de rinovirus	En general se tolera bien	Disminuye la duración de la meningitis; disponible para uso paliativo únicamente

Interferones	Citocinas con amplio espectro de actividad	De administración local contra verrugas y sistémica en hepatitis	Fiebre, mialgias, supresión de la médula ósea	No está demostrada su utilidad en la infección por CMV; de uso limitado por su toxicidad
Ribavirina	Análogo de la purina (se desconoce su mecanismo de acción preciso)	Espectro amplio teórico; uso documentado contra RSV, virus de la fiebre de Lassa y virus de la hepatitis (con interferón)	La forma intravenosa produce anemia	Se administra en aerosol para la infección por RSV (hay dudas de su eficacia); aprobado para uso en niños con cardiopatía y neumopatía

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; SNC, sistema nervioso central; RSV, virus sincitial respiratorio (*respiratory syncytial virus*); PO, por vía oral.

Otras modalidades terapéuticas

Otra forma de abordar el tratamiento del paciente neutropénico febril consiste en reponer las poblaciones de neutrófilos. Aunque las transfusiones de granulocitos son eficaces en el tratamiento de la bacteriemia refractaria por gramnegativos, no está demostrado su papel en la profilaxis. Debido al coste, al riesgo de reacciones a las leucoaglutininas (aunque probablemente este riesgo ha disminuido gracias a los adelantos en los procedimientos de separación celular) y al riesgo de transmitir infecciones por CMV a partir de donantes en los que no se ha realizado una detección sistemática (lo cual se ha reducido con la implementación de filtros), la transfusión de granulocitos se reserva para los pacientes que no responden a los antibióticos. Esta modalidad resulta eficaz en la bacteriemia documentada por gramnegativos refractaria a los antibióticos, en especial en situaciones en las que el número de granulocitos estará disminuido sólo durante un corto período. La utilidad demostrada del factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) para movilizar neutrófilos y los adelantos en las técnicas de preservación, determinan que esta opción sea más útil hoy en día.

Diversas citocinas, entre las que figuran el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, facilitan la recuperación de los granulocitos tras la quimioterapia y en consecuencia acortan el período de máxima vulnerabilidad a las infecciones letales. Continúa siendo objeto de cierta controversia la utilidad del uso sistemático de estas citocinas en la práctica clínica. La mayoría de los expertos recomienda su utilización sólo cuando la neutropenia es grave y prolongada. Las propias citocinas pueden tener efectos adversos, entre los que se cuentan la fiebre, la hipoxemia y los derrames pleurales o la serositis en otras localizaciones (cap. 295). Dado que existen escasas pruebas de que su administración sistemática disminuya el riesgo de muerte y puesto que continúan siendo caras, no todos los centros han incorporado las citocinas al tratamiento estándar. Se investiga la utilidad de otras citocinas (como el factor estimulante de colonias de macrófagos para los monocitos o el interferón gamma) en la

prevención o el tratamiento de las infecciones en los pacientes granulocitopénicos.

Una vez resuelta la neutropenia, los pacientes no presentan un riesgo alto de infección. Sin embargo, dependiendo de los fármacos que reciben, los pacientes que continúan en protocolos de quimioterapia siguen teniendo un riesgo alto de contraer ciertas enfermedades. Cualquier paciente que recibe una dosis de glucocorticoides superior a la de mantenimiento (incluidas muchas pautas de tratamiento del linfoma difuso) debe recibir trimetoprim-sulfametoxazol profiláctico por el riesgo de infección por *Pneumocystis.* Los pacientes con ALL deben recibir esta profilaxis durante toda la quimioterapia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención de la infección en los pacientes con cáncer

Efecto del entorno

Se han relacionado brotes de infección fatal por *Aspergillus* con la presencia de obras y de materiales de construcción en varios hospitales. La vinculación existente entre los recuentos de esporas y el riesgo de infección indica la necesidad de contar con un sistema de gran eficacia para el tratamiento del aire en los hospitales que atienden a cantidades altas de pacientes neutropénicos. La utilización de habitaciones con flujo laminar y de antibióticos profilácticos ha disminuido el número de episodios infecciosos en los pacientes gravemente neutropénicos. Sin embargo, debido al coste de un programa de este tipo y a que no se ha demostrado que afecte de forma espectacular a la mortalidad, una gran parte de los centros no utiliza de forma sistemática el flujo laminar en la atención a los pacientes neutropénicos. Algunos centros aplican el "aislamiento inverso", en el cual el personal sanitario y los visitantes que se acercan a un paciente neutropénico utilizan bata y guantes. Debido a que la mayor parte de las infecciones que presentan estos pacientes se debe a patógenos que colonizan la propia piel y el intestino del paciente, es dudosa la validez de estos procedimientos, y los datos clínicos limitados de los que se dispone no avalan su uso. Se debe exigir el lavado de las manos de todo el personal que atiende a los pacientes neutropénicos con el fin de prevenir la diseminación de los microorganismos resistentes.

La presencia de grandes cantidades de bacterias (en especial *P. aeruginosa*) en ciertos alimentos, en particular en las verduras frescas, ha inducido a algunos expertos a recomendar una dieta especial "baja en bacterias". Una dieta compuesta de alimentos cocinados y enlatados es satisfactoria para la mayoría de los pacientes neutropénicos y no implica protocolos complicados de desinfección o esterilización. Sin embargo, no hay estudios que apoyen este tipo de restricción dietética y se recomienda aconsejar a los pacientes para que no consuman sobras ni productos lácteos sin pasteurizar.

Medidas físicas

Aunque existen pocos estudios que aborden esta cuestión, los pacientes con cáncer están predispuestos a sufrir infecciones a causa de alteraciones anatómicas (p. ej., el linfedema causado por disección ganglionar después de la mastectomía radical). Los cirujanos especializados en cirugía oncológica pueden establecer recomendaciones específicas para el cuidado de estos pacientes, y éstos se pueden beneficiar de los consejos basados en el sentido común respecto a la forma de

evitar las infecciones en zonas vulnerables.

Restitución de inmunoglobulina

Muchos pacientes con mieloma múltiple o CLL presentan deficiencia de inmunoglobulina, a consecuencia de la enfermedad, y todos los receptores de trasplante de médula ósea alogénicos son hipogammaglobinémicos por cierto período después del trasplante. Sin embargo, las recomendaciones actuales reservan el tratamiento restitutivo de inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIG) para pacientes con hipogammaglobulinemia grave (<400 mg/100 ml) prolongada. Está demostrado que la profilaxis con antibiótico es más económica y eficaz para prevenir las infecciones en la mayoría de los enfermos de CLL con hipogammaglobulinemia. No se recomienda el uso sistemático de la restitución de inmunoglobulina intravenosa.

Sexo

Debe recomendarse el uso del condón a los pacientes con inmunodepresión grave. No es conveniente ninguna práctica sexual que implique el contacto bucal con heces. A los pacientes neutropénicos se les recomendará evitar cualquier práctica que produzca traumatismo, ya que incluso las heridas microscópicas pueden ocasionar invasión de bacterias y sepsis letal.

Profilaxis antibiótica

No existe consenso respecto a la utilización de antibióticos profilácticos en los pacientes neutropénicos. La incidencia de infecciones es más baja en los pacientes que reciben profilaxis con antibióticos de amplio espectro que en los que no lo hacen. Debido a que la utilización de trimetoprim-sulfametoxazol se vincula con prolongación de la neutropenia, algunos médicos utilizan agentes de amplio espectro como las quinolonas (p. ej., levofloxacina). Cualquiera de las dos pautas puede administrarse por vía oral, y ambas poseen la ventaja de su inactividad contra los microorganismos anaerobios; por tanto, no es probable que ninguno de ellos altere la flora intestinal y permita la colonización por nuevos anaerobios o por *Candida.* No obstante, ambos regímenes poseen efectos adversos y pueden provocar la selección de microorganismos resistentes en un hospital. Por estas razones, muchos médicos los reservan para los pacientes con los períodos de neutropenia más prolongados (p. ej., receptores de trasplante de médula ósea). Estos mismos problemas se plantean en la utiliza-ción de antimicóticos. Aunque los fármacos como el fluconazol pueden evitar las infecciones por microorganismos sensibles a ellos (p. ej., *C.albicans*), pueden provocar un aumento concomitante de las infecciones por hongos resistentes (p. ej., *C. krusei*). Por tanto, la decisión de utilizar profilaxis antimicótica puede variar según los hongos endémicos en un determinado hospital. La profilaxis contra *Pneumocystis* es obligada en los pacientes con ALL y en los pacientes oncológicos que reciben protocolos de quimioterapia que contienen glucocorticoides.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 15968013]

Vacunación de los pacientes con cáncer

En general, los pacientes que se someten a quimioterapia responden peor a las vacunas que los hospedadores normales. Por tanto, su mayor necesidad de vacunación plantea un dilema terapéutico. Las proteínas purificadas y las vacunas inactivadas casi nunca están contraindicadas y deben administrarse a los pacientes incluso en el transcurso de la quimioterapia. Por ejemplo, todos los adultos deben recibir una dosis de refuerzo de difteria-toxoide tetánico en los momentos indicados, así como la vacuna antigripal anual. Sin embargo, en lo posible no se debe emprender la vacunación a la vez que la quimioterapia. Si se espera que los pacientes reciban quimioterapia durante varios meses y la vacunación está indicada (p. ej., la vacuna antigripal en el otoño), la vacuna debe administrarse hacia la mitad del ciclo (lo más alejada posible de los antimetabolitos que impedirán una respuesta inmunitaria). En la medida de lo posible, los pacientes que van a ser sometidos a una esplenectomía deben recibir las vacunas de polisacáridos contra el meningococo y el neumococo. Todos los pacientes esplenectomizados deben recibir la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b.

En general, no se deben administrar vacunas con los virus vivos (o las bacterias vivas) a los pacientes en el transcurso de la quimioterapia intensiva porque existe riesgo de infección diseminada. En el cuadro 72-2 se resumen las recomendaciones respecto a la vacunación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Berghmans T et al: Therapeutic use of granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in febrile neutropenic cancer patients. A systematic review of the literature with meta-analysis. Support Care Cancer 10:181, 2002 [PMID: 11904782]

Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. MMWR Recomm Rep 49:1, 2000

Hughes WT et al: 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis 34:730, 2002 [PMID: 11850858]

Mermel LA et al: Guidelines for the management of intravascular catheter–related infections. Clin Infect Dis 32:1249, 2001 [PMID: 11303260]

Walsh TJ et al: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. N Engl J Med 346:225, 2002 [PMID: 11807146]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer de piel no melanomatoso

El cáncer cutáneo no melanomatoso (*nonmelanoma skin cancer*, NMSC) es la forma más frecuente de cáncer en Estados Unidos, y su incidencia anual se estima en más de 1.3 millones de casos. Los carcinomas basocelulares, también llamados epiteliomas basocelulares (*basal cell carcinomas*, BCC), suponen entre 70 y 80% de los cánceres de piel no melanomatosos. Los carcinomas epidermoides (*squamous cell carcinomas*, SCC), también llamados epiteliomas espinocelulares, representan sólo 20% de los cánceres cutáneos no melanomatosos, pero tienen una importancia mayor por su capacidad de metástasis; son responsables de la mayor parte de las 2 300 muertes anuales producidas por cáncer de piel no melanomatoso. Las tasas de incidencia se han incrementado espectacularmente a lo largo del último decenio.

Etiología

La causa del BCC y del SCC es multifactorial. El factor más importante es la exposición acumulativa a la luz solar, principalmente del espectro ultravioleta B (UV-B). Otros factores que se vinculan con una incidencia mayor de cáncer cutáneo son el sexo masculino, la edad avanzada, la ascendencia celta, la tez clara, la tendencia a sufrir quemaduras solares con facilidad y la ocupación laboral al aire libre. La incidencia de estos tumores aumenta a medida que disminuye la latitud. Gran parte de los tumores se desarrollan en zonas expuestas al sol de la cara y el cuello. En Estados Unidos los tumores son más frecuentes en la mitad izquierda del cuerpo, pero en Inglaterra lo son en la derecha, lo cual se debe probablemente a una exposición asimétrica durante la conducción de vehículos. Con la disminución del espesor del escudo protector de ozono de la Tierra, pueden preverse incrementos mayores en la incidencia de cáncer de piel. En ciertas zonas geográficas la exposición al arsénico procedente de las aguas de pozos o de origen industrial puede aumentar de forma relevante el riesgo de BCC y de SCC. En los individuos afectados se puede observar cáncer de piel con o sin más marcadores cutáneos de intoxicación crónica por arsénico (p. ej., queratosis arsenicales). Menos frecuente es la exposición a hidrocarburos aromáticos cíclicos presentes en el alquitrán, el hollín o el esquisto. El riesgo de SCC en el labio o en la cavidad bucal aumenta con el consumo de cigarrillos. Los virus del papiloma humano y la radiación ultravioleta pueden actuar como cocancerígenos.

Entre los factores del hospedador vinculados a un alto riesgo de cáncer cutáneo figuran la inmunosupresión inducida por enfermedad o por fármacos. Los receptores de trasplante sometidos

a tratamiento inmunosupresor crónico son especialmente propensos al SCC. La frecuencia de cáncer de piel es proporcional a la duración de la inmunosupresión y a la magnitud de la exposición a la luz solar. El cáncer de piel no es un dato infrecuente en los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y en esta situación puede ser más agresivo. Otros factores son las radiaciones ionizantes, las quemaduras térmicas, y ciertas cicatrices y úlceras crónicas. Varios trastornos hereditarios se han relacionado con el cáncer de piel (p. ej., el albinismo, la xerodermia pigmentosa y el síndrome de carcinoma basocelular nevoide). Se ha implicado en el desarrollo de los carcinomas basocelulares a mutaciones en el gen *patch* supresor de tumor.

Cuadro clínico

El cáncer cutáneo no melanósico frecuentemente es asintomático, pero en lesiones avanzadas pueden producirse ulceraciones que no cicatrizan, hemorragia o dolor.

Carcinoma de células basales

El carcinoma de células basales es un tumor maligno que se origina en las células basales de la epidermis. Los subtipos de BCC menos invasores, *BCC superficiales*, constan básicamente de placas eritematosas y escamativas en el tronco que se agrandan lentamente. El subtipo de carcinoma de célula basal puede confundirse con dermatosis inflamatorias benignas, ante todo eccema numular y psoriasis. El carcinoma de células basales también puede presentarse como un nódulo perlado pequeño de crecimiento lento, por lo común con pequeños vasos telangiectásicos en su superficie (*BCC nodular*). La presencia ocasional de melanina en esta variante de BCC nodular (*BCC pigmentado*) puede llevar al diagnóstico erróneo de melanoma maligno. El subtipo más invasivo, que es el *BCC morfeaforme(fibrosante*), se manifiesta por una placa solitaria, plana o levemente deprimida, indurada, blanquecina o amarillenta. En general, los bordes no son distintivos, una peculiaridad que se relaciona con una mayor capacidad de diseminación subclínica extensa.

Carcinoma de células escamosas

El *SCC cutáneo* primario es una neoplasia maligna de células epidérmicas queratinizantes. El SCC puede crecer con rapidez y establecer metástasis. Las características clínicas del SCC son muy variables. Frecuentemente, el SCC se presenta como un nódulo ulcerado o una erosión superficial en la piel o el labio inferior, pero puede presentarse como una pápula o placa verrugosa. Es infrecuente la presencia de telangiectasias en su superficie. Los bordes de este tumor pueden estar mal definidos, y es posible que exista fijación a las estructuras subyacentes. El SCC cutáneo puede desarrollarse en cualquier parte del cuerpo, pero por lo común aparece en la piel dañada por el sol. Una neoplasia relacionada, el queratoacantoma, se presenta típicamente como una pápula en forma de cúpula con un cráter queratósico central, que se amplía rápidamente y que a menudo remite sin tratamiento; esta lesión puede ser difícil de diferenciar del carcinoma de células escamosas.

Las *queratosis actínicas* y la *queilitis,* ambas formas premalignas de SCC, se presentan como pápulas hiperqueratósicas en las zonas expuestas al sol. El potencial de degeneración maligna en las lesiones no tratadas fluctúa entre 0.25 y 20%. La *enfermedad de Bowen*, que es la forma *in situ*

del carcinoma de células escamosas, se presenta como una placa escamosa y eritematosa. El tratamiento de las lesiones *in situ* y de las premalignas reduce el riesgo subsiguiente de enfermedad invasora.

Evolución natural

Epitelioma basocelular

La evolución natural del BCC es la de una neoplasia de crecimiento lento, localmente infiltrante. El grado de destrucción local y el riesgo de recidiva varían según el tamaño, la duración y la localización del tumor, el subtipo histológico, la presencia de enfermedad recurrente y diversas características del paciente. La localización en la parte central de la cara, las orejas o el cuero cabelludo pueden indicar un riesgo mayor. Los BCC nodulares, pigmentados, quísticos o superficiales de pequeño tamaño responden bien a gran parte de los tratamientos. El potencial metastásico del carcinoma de células basales se ha estimado en 0.0028 a 0.1%. Las personas con BCC o SCC tienen un mayor riesgo de desarrollar cánceres cutáneos subsiguientes, el cual se estima hasta en 40% en un lapso de cinco años.

Carcinoma de células escamosas

La evolución natural del carcinoma de células escamosas depende del tumor y de las características del hospedador. Los tumores que se originan en piel con daño actínico tienen un potencial metastásico menor que los que nacen en las superficies protegidas. La frecuencia de metástasis del SCC cutáneo, que se estima en 0.3 a 5.2%, es más común en ganglios linfáticos de drenaje regional. Los tumores que afectan el labio inferior y la oreja tienen potenciales metastásicos de 13 y 11%, respectivamente. Es mayor la capacidad metastásica del carcinoma de células escamosas que se origina en cicatrices, ulceraciones crónicas y superficies genitales o mucosas. La potencia metastásica global de los tumores recurrentes puede acercarse a 30%. Los tumores profundos grandes, mal diferenciados, con invasión perineural o linfática, a menudo tienen un comportamiento agresivo. Los tumores múltiples de crecimiento rápido y conducta agresiva plantean un reto terapéutico en los pacientes con inmunosupresión.

Tratamiento

Carcinoma de células basales

Las modalidades de tratamiento más utilizadas en el BCC son la electrodesecación y el raspado (*electrodesiccation and curettage*, ED&C), la escisión, la criocirugía, la radioterapia, el tratamiento con láser, la cirugía micrográfica de Mohs (*Mohs micrographic surgery*, MMS), el 5-fluorouracilo tópico e inmunomoduladores tópicos. La modalidad de tratamiento elegida depende de las características del tumor, la edad, la situación médica y las preferencias del paciente, así como de otros factores. La electrodesecación y raspado continúa siendo el método más empleado por los dermatólogos. Se opta por este método en los tumores de bajo riesgo (p. ej., un tumor primario de pequeño tamaño con un subtipo poco agresivo y en una localización favorable). La extirpación, que ofrece la ventaja del control histológico, se suele seleccionar en los tumores más agresivos o en

aquéllos de localizaciones de alto riesgo o (en muchos casos) por razones estéticas. La criocirugía con nitrógeno líquido puede emplearse en algunos tumores de bajo riesgo, pero requiere equipo especializado (criosondas) para ser eficaz en las neoplasias avanzadas. La radioterapia, aunque no se utiliza tan a menudo como las modalidades quirúrgicas, ofrece una excelente posibilidad de curación en muchos casos de BCC. Es útil en los pacientes que no se consideran aptos para la cirugía y como coadyuvante de la cirugía en los tumores de alto riesgo. Los pacientes más jóvenes pueden no ser aptos para radioterapia, por el riesgo de carcinogénesis y radiodermatitis a largo plazo. Pese al rápido avance de la tecnología de láser, todavía se desconoce su eficacia a largo plazo en el tratamiento de lesiones infiltrativas o recurrentes. Por otra parte, la MMS, una escisión quirúrgica de tipo especializado que permite un mejor control histológico y la preservación de tejido no afectado, conlleva tasas de curación >98%. Es la modalidad preferida contra lesiones no recurrentes que tienen una localización de alto riesgo o aquéllas grandes y mal definidas en las que es decisiva una máxima preservación de tejido (p. ej., los párpados). El tratamiento con 5-fluorouracilo tópico se limitará al carcinoma superficial de células basales. Los inmunomoduladores, una nueva línea de agentes tópicos, ofrecen buenas perspectivas de eficacia para tratar los carcinomas basocelulares superficiales e incluso los nodulares. El imiquimod, una crema relativamente bien tolerada, ha pasado satisfactoriamente los ensayos clínicos de fase III. La quimioterapia intralesional (5-fluoro-uracilo e interferón) y el tratamiento fotodinámico (que emplea la activación selectiva de un fármaco fotoactivo mediante luz visible) se han empleado con éxito en pacientes con múltiples tumores.

Carcinoma escamoso

El tratamiento del SCC cutáneo debe basarse en un análisis de los factores de riesgo que influyen en el comportamiento biológico del tumor. Entre ellos figuran el tamaño, la localización y el grado de diferenciación histológica del tumor, así como la edad y la situación física del paciente. Los métodos habituales de tratamiento son la extirpación quirúrgica, la MMS y la radiación. Se han empleado con éxito en las lesiones premalignas la criocirugía y la electrodesecación y raspado. Las metástasis se tratan mediante linfadenectomía, irradiación, o ambas a la vez. En la mayoría de los pacientes se puede obtener una respuesta parcial con ácido 13-*cis*-retinoico (1 mg diario por vía oral) más interferón alfa (tres millones de unidades diarias por vía subcutánea o intramuscular). También las combinaciones de quimioterapia que incluyen cisplatino pueden ser paliativas en algunos pacientes.

Prevención

Dado que de una proporción muy amplia de cánceres cutáneos se relacionan con exposición crónica a la radiación ultravioleta, la educación del paciente y del médico podría reducir considerablemente su frecuencia. Es muy importante insistir en las medidas preventivas desde una edad temprana. Los pacientes deben comprender que los daños por UV-B comienzan precozmente, a pesar del hecho de que los cánceres se desarrollen años más tarde. Se debe fomentar la utilización sistemática de filtros solares y ropa protectora. Se recomienda evitar los salones de bronceado y la exposición al

sol al mediodía (entre las 10:00 y las 14:00 horas). Es necesario tratar precozmente las lesiones precancerosas e *in situ.* La detección precoz de los tumores de pequeño tamaño permite modalidades de tratamiento más simples con tasas mayores de curación y menor morbilidad. En los pacientes con antecedentes de cáncer cutáneo, debe hacerse hincapié en el seguimiento a largo plazo para detectar recidivas, metástasis y nuevos cánceres de piel. La quimioprofilaxis con retinoides sintéticos resulta útil para el control de nuevas lesiones en algunos pacientes con tumores múltiples.

Otros cánceres cutáneos distintos del melanoma

Las neoplasias de los anexos cutáneos y los sarcomas de tejidos fibroso, mesenquimatoso, adiposo y vascular constituyen 1 a 2% de los carcinomas subcutáneos que no son melanoma (cuadro 73-1). Algunos conllevan pronóstico desfavorable, como el *carcinoma de células de Merkel*, que es una neoplasia maligna muy agresiva derivada de la cresta neural y que lleva inherente una tasa metastásica de 75% y una de supervivencia a cinco años de 30 a 40%. Otros, como el *sarcoma de Kaposi* relacionado con VIH, inducido por el herpesvirus 8, muestran una evolución más indolente. La notable disminución reciente de la frecuencia de este tumor es paralela a la instauración de tratamiento antirretrovírico muy activo.

Cuadro 73-1. Cánceres cutáneos distintos del melanoma

Tipo de tumor	Sitio más común	Tasa de recurrencia,[a] %	Tasa metastásica, %
Fibroxantoma atípico	Cabeza y cuello	21	4
Carcinoma de células de Merkel	Cabeza y cuello	40	75
Dermatofibrosarcoma protuberante	Tronco	50	1
Carcinoma sebáceo	Párpado	12	30
Carcinoma de anexos microquístico	Cara	50	Un caso
Procarcinoma	Extremidad	20	10
Carcinoma ecrino	Cabeza y cuello	36	11
Angiosarcoma	Cabeza y cuello	75	75

[a] Las tasas de recurrencia son las más altas de que se ha informado y se establecieron antes del uso generalizado de la cirugía micrográfica de Mohs.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

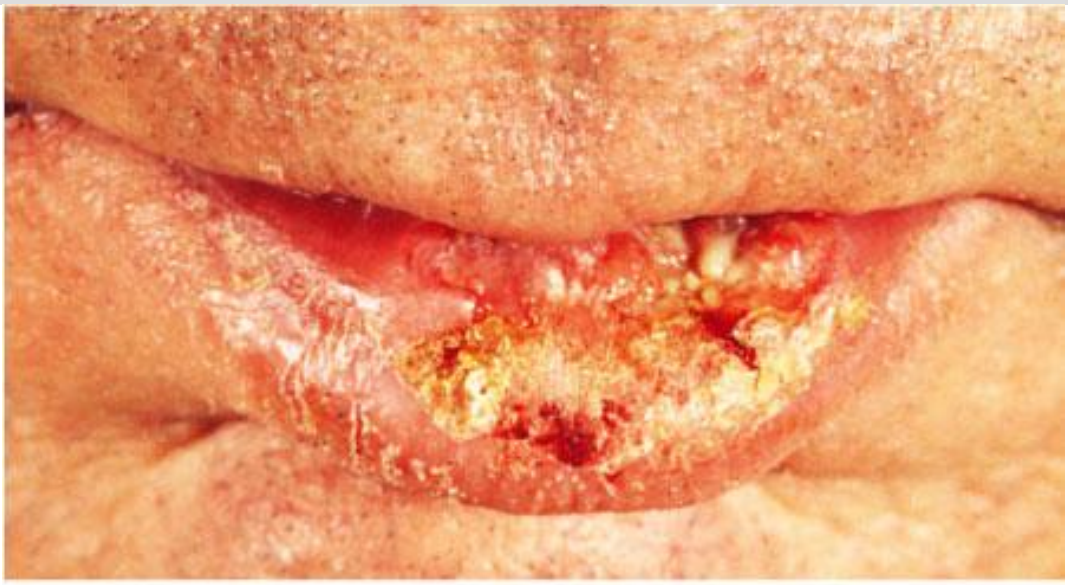
Melanoma

Las lesiones cutáneas pigmentadas figuran entre los datos más frecuentes de la exploración física. La dificultad radica en diferenciar los melanomas cutáneos, que pueden resultar fatales, de las restantes lesiones cutáneas que, con raras excepciones, son benignas. En la figura 73-1 se ilustran neoplasias cutáneas; las lesiones pigmentadas benignas y malignas se muestran en la figura 73-2.

FIGURA 73-1.



A



B



C



D



E



F



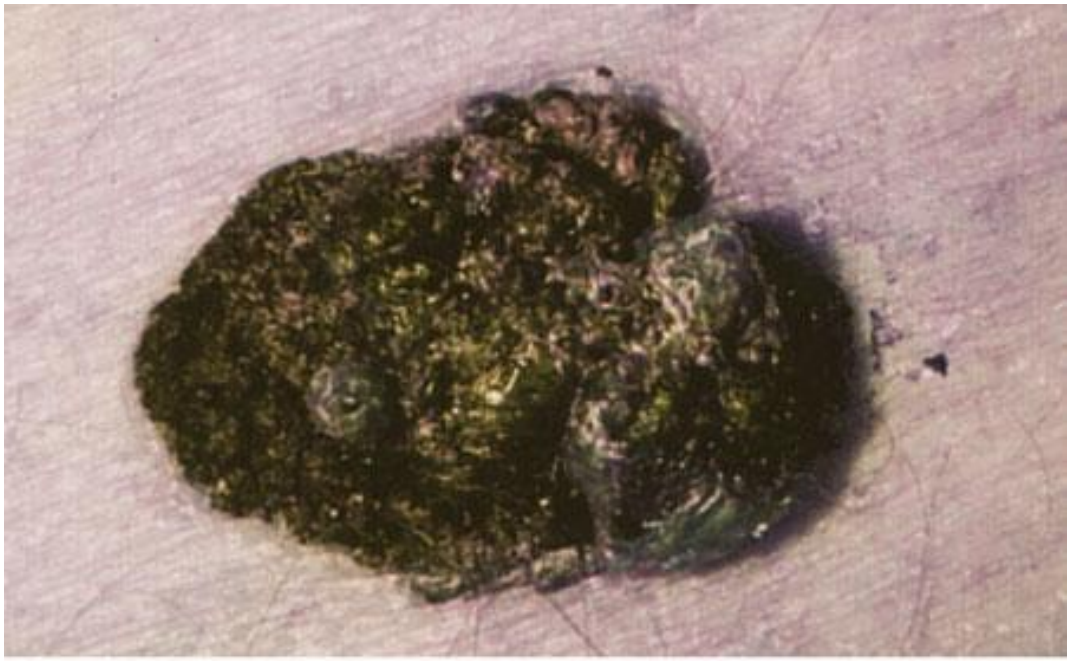
G

A. Linfoma no hodgkiniano que afecta a la piel con nódulos violáceos de color ciruela. *B*. El carcinoma de células escamosas se presenta aquí como una placa hiperqueratósica en costra y algo horadada en el labio inferior; la piel expuesta al sol, como la de cabeza, cuello, manos y brazos, es otro sitio típico de afección. *C*. Las queratosis actínicas constan de pápulas y placas eritematosas e hiperqueratósicas en piel expuesta al sol. Se presentan en adultos de edad mediana a avanzada y tienen cierto potencial para la transformación maligna. *D*. El carcinoma metastásico a la piel se caracteriza por nódulos dérmicos inflamatorios, a menudo ulcerosos. *E*. La micosis fungoide es un linfoma de célula T cutáneo y en este paciente se observan lesiones en etapa de placa. *F*. El queratoacantoma es un carcinoma de células escamosas de bajo grado que se presenta como un nódulo exofítico con residuo queratinoso central. *G*. Este carcinoma de células basales muestra ulceración central y un borde de tumor perlado, enrollado y telangiectásico.

FIGURA 73-2.



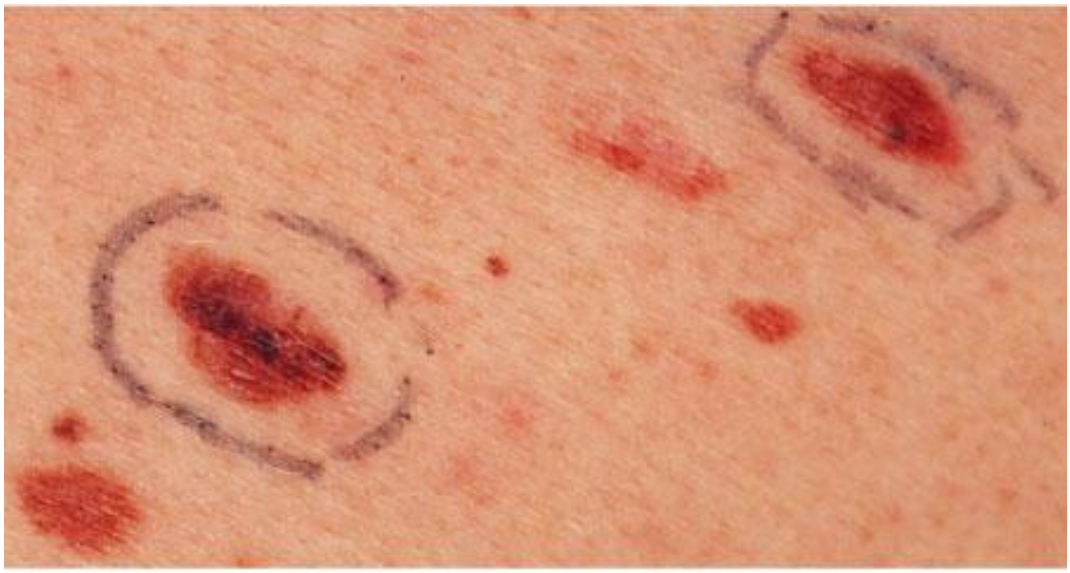
A



B



C



D

A. El melanoma lentiginoso acral es más común en negros, asiáticos e hispánicos y ocurre como una mácula o placa hiperpigmentada de agrandamiento progresivo que aparece en las palmas y las plantas. Hay una difusión lateral del pigmento. *B*. El melanoma nodular se manifiesta más por lo común como un nódulo negro de crecimiento rápido, por lo regular con úlceras o costras. *C*. El melanoma de tipo lentigo maligno se presenta en piel expuesta al sol y se caracteriza por una mácula o placa hiperpigmentada de gran tamaño con bordes irregulares y pigmentación variable. *D*. Los nevos displásicos tienen una pigmentación irregular y son lesiones de forma nevomelanocítica que pueden acompañar al melanoma familiar.

Epidemiología

Los melanomas se originan en melanocitos derivados de la cresta neural, células pigmentadas normalmente presentes en la epidermis y a veces en la dermis. Este tumor afecta a cerca de 54 200 personas por año en Estados Unidos, y es la causa de >8 200 decesos. El tumor puede afectar a adultos de todas las edades, incluso individuos jóvenes (comenzando a mediados de la

adolescencia); tiene características clínicas distintivas que permiten detectarlo a tiempo mientras es posible la curación mediante escisión quirúrgica; y se localiza en la superficie de la piel, donde es visible. La incidencia de melanoma se ha incrementado de forma espectacular (300% en los últimos 40 años), y si continúa aumentando al ritmo actual, en el plazo de diez años el riesgo de melanoma a lo largo de la vida será superior a 1 por ciento, o igual. La razón del incremento de la incidencia de melanoma parece ser el aumento de la exposición al sol con fines recreativos, especialmente en las primeras etapas de la vida. Las personas de un origen étnico similar que inmigran después de la niñez a zonas de gran exposición a la luz solar (p. ej., Israel y Australia) presentan tasas de melanoma más bajas que los individuos de edad similar que nacieron en esos países o inmigraron antes de los 10 años de edad. Las personas más susceptibles al desarrollo de melanoma son aquéllas de tez clara, pelirrojas o rubias, de ojos azules, pecosas, que se ponen morenas con dificultad y que sufren quemaduras solares con facilidad. En un análisis de la bibliografía, nueve de 11 estudios vincularon el aumento del riesgo de melanoma con antecedentes de quemadura solar. Otros factores vinculados a un mayor riesgo de melanoma son los antecedentes familiares de este tipo de tumor (alrededor de uno de cada 10 pacientes con melanoma tiene un miembro de la familia con el mismo problema); la presencia de un nevo clínicamente atípico (nevo displásico), un nevo melanocítico congénito gigante o un nevo melanocítico congénito de tamaño pequeño o mediano (véase más adelante en este capítulo); la presencia de un número superior a la media de nevos melanocíticos habituales, y la inmunosupresión (cuadro 73-2). Se ha descrito un aumento de 64 veces en el riesgo en las personas con 50 o más nevos de ≥2 mm. Alrededor de 30% de los melanomas surgen sobre un nevo. El melanoma es relativamente raro en las personas con piel muy pigmentada. Las poblaciones de piel muy oscura (como las de India y Puerto Rico), las personas de raza negra y las personas del este asiático presentan tasas 10 a 20 veces menores que las personas de raza blanca de piel más clara. En consonancia con la importancia de la exposición al sol, la incidencia guarda relación inversa con la latitud del lugar de residencia; sin embargo, en cada latitud las personas de piel más oscura presentan una incidencia menor.

Cuadro 73-2. Factores de riesgo de melanoma cutáneo

Riesgo alto (riesgo 50 veces superior)
Nevo que presenta una modificación persistente
Nevos displásicos en los pacientes con dos familiares con melanoma
Edad adulta (frente a infancia)
>50 nevos >2 mm de diámetro
Riesgo intermedio (unas 10 veces superior)
Antecedentes familiares de melanoma
Nevo displásico esporádico
Nevo congénito (?)
Raza blanca (en relación con las personas de raza negra o de origen oriental)

Antecedentes personales de melanoma
Riesgo bajo (riesgo dos a cuatro veces superior)
Inmunosupresión
Sensibilidad al sol o exposición excesiva

Fuente: Adaptado de AR Rhodes et al.: JAMA 258:3146, 1987.

Manifestaciones clínicas

Existen cuatro tipos de melanoma cutáneo (cuadro 73-3). En tres de ellos (el *melanoma de extensión superficial*, el *melanoma lentigo maligno* y el *melanoma lentiginoso acral*) la lesión tiene un período de crecimiento superficial (denominado radial) durante el cual se agranda pero no crece en profundidad. Es durante este período cuando el melanoma es más susceptible de curación mediante la extirpación quirúrgica. El cuarto tipo (el *melanoma nodular*) no presenta una fase de crecimiento radial reconocible y por lo general se presenta como una lesión que invade profundamente y que puede causar metástasis en fases iniciales. Cuando los tumores comienzan a penetrar profundamente en la piel, están en la denominada fase de crecimiento vertical. Los melanomas con fase de crecimiento radial se caracterizan por unos bordes irregulares y a veces indentados, por una variación en el patrón de pigmentación y por policromía. En 70% de las lesiones tempranas el paciente detecta agrandamiento o cambio de color. La hemorragia, la ulceración y el dolor son signos tardíos y de escasa ayuda para el diagnóstico precoz. Los melanomas nodulares son nódulos de un color marrón oscuro-negro a azul-negro. Los melanomas son ocasionalmente amelanóticos, en cuyo caso el diagnóstico se establece histológicamente tras la biopsia de un nódulo cutáneo de reciente aparición o que cambia de aspecto. El melanoma lentigo maligno se suele limitar a las localizaciones dañadas de forma crónica y las expuestas al sol (la cara, el cuello, el dorso de las manos) en las personas de edad avanzada. El melanoma lentiginoso acral aparece en las palmas, las plantas, los lechos ungueales y las mucosas. Aunque este tipo aparece en las personas de raza blanca, es el más frecuente (junto con el melanoma nodular) en las personas de raza negra y del Oriente Medio. El melanoma de extensión superficial es más frecuente en las personas de raza blanca. Los melanomas que surgen a partir de nevos displásicos (véase más adelante en el presente capítulo) suelen ser de este tipo. La espalda es el lugar más frecuente de aparición del melanoma en los varones. En las mujeres son localizaciones frecuentes la espalda y la parte inferior de la pierna (desde la rodilla al tobillo).

Cuadro 73-3. Manifestaciones clínicas del melanoma maligno

Tipo	Localización	Edad promedio en el diagnóstico, en años	Duración conocida, en años	Color
Melanoma lentigo maligno	Superficies expuestas al sol, en particular la región malar y las sienes	70	5 a 20ª o más	En las porciones planas predominan los matices marrón y ocre, aunque ocasionalmente se observan zonas blanquecino-grisáceas; en los nódulos, matices de coloración rojiza, marrón, azul grisáceo, azul negruzco
Melanoma de extensión superficial	Cualquier localización (más frecuente en la parte superior de la espalda, y en las mujeres en la parte inferior de las piernas)	40 a 50	Uno a siete	Coloración marrón mezclada con zona de coloración azul rojiza (violácea), azul negruzca, marrón rojiza y con frecuencia zonas blanquecino-rosadas; el borde de la lesión es visible por lo menos en parte, elevado con la palpación, o de ambas formas
Melanoma nodular	Cualquier localización	40 a 50	Meses a menos de cinco años	Azul rojizo (púrpura o azul negruzco); coloración uniforme o mixta con zonas marronáceas o negras

Melanoma lentiginoso acral (acrolentiginoso)	Palmas, plantas, lechos ungueales, mucosas	60	Uno a 10	En porciones planas predomina la coloración marrón oscura; en las zonas elevadas (placas) predomina la coloración marrón negruzco o azul negruzco

[a] Durante la mayor parte de este tiempo, la fase precursora (lentigo maligno) permanece confinada en la epidermis.

Fuente: Adaptado de AJ Sober, en *Pathophysiology of Dermatologic Diseases*. NA Soter, HP Baden (eds.), New York, McGraw-Hill, 1984.

Factores relacionados con el pronóstico

El factor más importante en el pronóstico es la etapa del tumor al momento de la presentación. Por fortuna, la mayor parte de los melanomas se diagnostican en las etapas clínicas I y II. El sistema de clasificación revisado para el melanoma se basa en la profundidad microscópica del tumor primario (espesor de Breslow), la presencia de ulceraciones, los datos de afección ganglionar y la existencia de satélites microscópicos y de enfermedad metastásica (cuadro 73-4). Algunos sitios anatómicos afectan el pronóstico. Los sitios favorables parecen ser el antebrazo y la pierna (excepto los pies), en tanto que los desfavorables incluyen cuero cabelludo, manos, pies y mucosas. En general, las mujeres con enfermedad en etapa I o II tienen mejor supervivencia que los varones, tal vez en parte por su diagnóstico más temprano; las mujeres a menudo tienen melanomas en la parte baja de la pierna, donde es más factible que ellas mismas los identifiquen, y el pronóstico es mejor. En general, los individuos de edad más avanzada tienen pronósticos más desfavorables. Este dato se ha explicado en parte por una mayor proporción de melanomas acrales (palmares-plantares) en los varones, con un pronóstico más desfavorable, así como por una tendencia a retraso en el diagnóstico en ellos (y, por tanto, engrosamiento de las lesiones). El melanoma puede mostrar recurrencia después de muchos años. Entre 10 y 15% de las recurrencias de primera vez se desarrollan más de cinco años después del tratamiento de la lesión original. El tiempo de recurrencia varía inversamente con el espesor del tumor. Un esquema de pronóstico alternativo para el melanoma de etapas clínicas I y II, propuesto por Clark, se basa en el nivel anatómico de invasión en la piel. El nivel I es intraepidérmico (*in situ*); el nivel II penetra la dermis papilar; el nivel III abarca la dermis papilar; el nivel IV penetra la dermis reticular, y el nivel V penetra hacia el tejido adiposo subcutáneo. La supervivencia a cinco años para estas etapas promedia 100, 95, 82, 71 y 49%, respectivamente.

Cuadro 73-4. Pronóstico del melanoma según su espesor (Breslow) y etapas revisadas de la AJCC: supervivencia a cinco años

Etapa AJCC	Espesor, mm	Ulceración	Enfermedad ganglionar	Metástasis a distancia
0	*In situ*	N/A	No	No
IA	<1	No	No	No
IB	<1	Sí	No	No
	1.01-2.0	No	No	No
IIA	1.01-2.0	Sí	No	No
	2.01-4.0	No	No	No
IIB	2.01-4.0	Sí	No	No
	>4.0	No	No	No
IIC	>4.0	Sí	No	No
IIIA	Cualquiera	No	Sí	
			1 ganglio con afección microscópica	No
			2-3 ganglios con afección microscópica	No
IIIB	Cualquiera	Sí	1 ganglio con afección microscópica	No
	Cualquiera	Sí	2-3 ganglios con afección microscópica	No
	Cualquiera	No	1 ganglio con afección macroscópica	No
	Cualquiera	No	2-3 ganglios con afección macroscópica	No
	Cualquiera	Cualquiera	Enfermedad en tránsito o satélite con o sin afección ganglionar	No
	Cualquiera			
IIIC	Cualquiera	Sí	1 ganglio con afección macroscópica	No
		Sí	2-3 ganglios con afección macroscópica	No
		Cualquiera	≥4 ganglios metastásicos o enredados, o metástasis en tránsito o satélites, o ganglios metastásicos	No
IV	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Sí

Nota: AJCC, American Joint Commission for Cancer.

Evolución natural

Los melanomas pueden diseminarse por los vasos linfáticos o por el torrente sanguíneo. Las metástasis más precoces se producen con frecuencia en los ganglios linfáticos regionales. La linfadenectomía quirúrgica por lo general controla la enfermedad regional. Los lugares frecuentes de diseminación hematógena son el hígado, el pulmón, el hueso y el cerebro, aunque pueden estar afectadas zonas poco habituales, como la cámara anterior del ojo. Una vez establecidas las metástasis diseminadas, la probabilidad de curación es baja.

Tratamiento

En cada paciente es necesario examinar la totalidad de la superficie cutánea, incluyendo el cuero cabelludo y las mucosas. Es importante que la habitación posea una iluminación intensa, y resulta útil una lupa de mano de siete a 10 aumentos para evaluar la variación en el patrón pigmentario. Deben obtenerse datos en la anamnesis respecto a los factores de riesgo relevantes. Debe tomarse una muestra para biopsia de cualquier lesión sospechosa, evaluarse por un especialista, o registrarse mediante un gráfico o una fotografía para su seguimiento. La exploración de los ganglios linfáticos y la palpación de los órganos abdominales forman parte de la exploración para establecer el estadio ante un presunto melanoma. Se debe informar al paciente que es necesario explorar a otros miembros de su familia cuando existe melanoma o nevos clínicamente atípicos (nevos displásicos). Se han detectado melanomas incipientes en familiares sometidos a estudios. La prevención del melanoma se fundamenta en la protección frente al sol. Se debe recomendar la utilización sistemática de filtros solares con un factor de protección de 15 o más, el uso de ropa protectora, y evitar la exposición a luz ultravioleta intensa al mediodía. Es necesario educar a los pacientes respecto a las características clínicas del melanoma, y se les debe advertir que notifiquen cualquier crecimiento u otra variación de una lesión pigmentada. Existen folletos educativos para los pacientes editados por la American Cancer Society, la American Academy of Dermatology, el National Cancer Institute y la Skin Cancer Foundation. El examen realizado por el propio paciente cada seis a ocho semanas aumenta la posibilidad de detectar cambios. Hay que resaltar la importancia de las consultas de seguimiento sistemáticas en los pacientes con melanoma y en aquéllos con nevos clínicamente atípicos (nevos displásicos), ya que estas visitas facilitan la detección temprana de nuevos tumores.

Lesiones precursoras

Los nevos clínicamente atípicos, denominados también *nevos displásicos*, aparecen en ciertas familias con algún miembro afectado por melanoma. En algunas familias, los melanomas aparecen de forma casi exclusiva en los sujetos portadores de nevos displásicos. Estos nevos parece que se transmiten como un rasgo autosómico dominante que afecta al cromosoma 9p16. En otras familias, los nevos pueden no aparecer en todas las personas con aumento del riesgo de melanoma. Los melanomas pueden surgir a partir de nevos clínicamente atípicos o en la piel normal (en este último caso el nevo actúa como marcador de riesgo más alto). Se ha descrito que las personas con nevos

clínicamente atípicos y dos miembros de la familia con melanoma tienen un riesgo superior a 50% de presentar melanoma a lo largo de la vida. En el cuadro 73-5 se recogen las características de los nevos atípicos clínicamente y las que los diferencian de los nevos adquiridos benignos. El número de nevos clínicamente atípicos puede oscilar entre uno y varios centenares. Los nevos clínicamente atípicos suelen diferir entre sí por su aspecto. Es frecuente que los bordes sean borrosos y mal delimitados, y el patrón pigmentario es más variado que en los nevos benignos adquiridos. De la proporción de 90% de pacientes con melanoma cuya enfermedad se considera esporádica (es decir, que no tienen antecedente familiar del trastorno), cerca de 40% presentan nevos clínicamente atípicos, en comparación con una cifra estimada de 5 a 10% en el conjunto de la población. Se requieren más estudios para establecer la frecuencia de fondo de los nevos clínicamente atípicos, una vez que exista mayor unanimidad respecto a sus características clínicas e histopatológicas. La observación de que por lo menos 20% de los melanomas esporádicos aparecen en asociación con nevos clínicamente atípicos hace que este nevo sea el precursor más importante del melanoma. Otros precursores menos frecuentes son el nevo melanocítico congénito gigante y el nevo melanocítico congénito pequeño (aunque la relación de este último y el melanoma se pone en duda por algunos). Los nevos melanocíticos congénitos están presentes al nacer o aparecen en el período neonatal (forma tardía). El *nevo melanocítico gigante*, también denominado nevo del tronco, nevo en promontorio o nevo "en manga de chaqueta", es una malformación rara que afecta quizá a uno de cada 30 000 a 100 000 personas. Estos nevos suelen tener más de 20 cm de diámetro y pueden cubrir más de 50% de la superficie corporal. Los nevos gigantes se ven con frecuencia asociados a múltiples nevos congénitos pequeños. Los bordes están bien delimitados y pueden tener pelo. Por lo general estas lesiones son de color marrón oscuro y pueden tener zonas más oscuras y más claras. El pigmento se distribuye de forma aleatoria. La superficie puede ser lisa, rugosa o bien de aspecto cerebriforme, y puede variar según las zonas de la lesión. Se ha estimado un riesgo de 6% de presentar melanoma a lo largo de la vida. El riesgo es máximo antes de los cinco años y el siguiente período de mayor riesgo se sitúa entre los cinco y 10 años. Es difícil la detección precoz del melanoma en estas lesiones puesto que el melanoma primario puede originarse en la parte profunda de la dermis o en el tejido subcutáneo, dada la extensión y variedad superficial del nevo. Es posible realizar una extirpación profiláctica en las fases tempranas de la vida mediante la escisión en fases con cobertura con injertos cutáneos de tipo laminar. El empleo de queratinocitos cultivados para recubrimiento ofrece buenas perspectivas. En la actualidad, no hay lineamientos de tratamiento uniformes respecto a los nevos congénitos gigantes. El *nevo melanocítico congénito pequeño o mediano*, que afecta alrededor de 1% de las personas, se suele presentar en forma de una lesión elevada de un color marrón a marrón oscuro con una superficie lisa o papilomatosa. El borde está bien delimitado, y las lesiones pueden estar orientadas siguiendo las líneas de las arrugas cutáneas. Pueden coexistir zonas de hiper e hipopigmentación folicular en una configuración en sal y pimienta. La lesión puede presentar un exceso de pelos gruesos y ásperos. El riesgo de desarrollo de melanoma en estas lesiones se desconoce, pero se sabe que existe. Las consideraciones respecto a la superficie corporal sugieren que la frecuencia de aparición de melanomas en los nevos melanocíticos congénitos es probablemente más alta de la que podría

esperarse por el azar. Se han observado restos de nevo, con características histopatológicas de nevo congénito, en 2 a 6% de los melanomas. El tratamiento de los nevos melanocíticos congénitos de tamaño pequeño a mediano continúa siendo objeto de controversia; es adecuada la extirpación quirúrgica profiláctica con anestesia local al inicio de la adolescencia. Los melanomas en nevos melanocíticos congénitos pequeños parecen ocurrir después de este período de la vida.

Cuadro 73-5. Manifestaciones clínicas diferenciales entre los nevos displásicos y los nevos adquiridos benignos

Manifestación clínica	Nevo displásico	Nevo adquirido benigno
Color	Mezclas variables de coloración ocre, marrón, negra o rojiza/rosada, dentro de un nevo; los nevos de distintas localizaciones pueden presentar colocaciones muy diferentes	Uniformemente ocre o marrón
Forma	Bordes irregulares; el pigmento puede presentar un carácter evanescente en la piel adyacente; porción maculosa en el borde del nevo	Redondeado; bordes bien delimitados entre el nevo y la piel adyacente; puede ser plano o elevado
Tamaño	Por lo general más de 6 mm; puede ser mayor de 10 mm; a veces, menor de 6 mm	Por lo general menor de 6 mm de diámetro
Número	A menudo, abundantes (más de 100), aunque ocasionalmente pueden ser únicos	En el adulto típico: 10 a 40 en todo el cuerpo; quizá, 15% de los pacientes no presentan nevos
Localización	Áreas expuestas a la luz solar; la espalda es la localización más frecuente, aunque los nevos displásicos también se pueden observar en el cuero cabelludo, las mamas y las nalgas	Por lo general en las zonas expuestas al sol por encima de la cintura; el cuero cabelludo, las mamas y las nalgas se afectan con poca frecuencia

Fuente: Modificado de RI Friedman et al (eds): *Cancer of the Skin.* Philadelphia, Saunders, 1991.

Diagnóstico diferencial

El objetivo del diagnóstico diferencial es distinguir las lesiones pigmentadas benignas del melanoma y sus precursores. Cuando se plantea la posibilidad de melanoma, resulta apropiado realizar la biopsia. Es posible que se extirpen algunas lesiones benignas en el proceso de detección del auténtico melanoma. El cuadro 73-6 resume las características que distinguen a las lesiones benignas que pueden confundirse con un melanoma. El diagnóstico precoz del melanoma puede facilitarse aplicando las "reglas ABCD": A, asimetría, las lesiones benignas suelen ser simétricas; B, irregularidad de los bordes, gran parte de los nevos tienen bordes bien delimitados; C, color (policromía), las lesiones benignas tienen una pigmentación uniforme clara u oscura; D, diámetro

>6 mm (el tamaño de una goma de borrar de un lápiz). Se tendrá en cuenta la evolución ("E"), ya que al igual que cualquiera de las demás características se torna más importante conforme cambia la lesión.

Cuadro 73-6. Lesiones pigmentadas que se deben diferenciar del melanoma cutáneo y de sus precursores

Nevo azul	Azul metalizado, azul grisáceo. Estable en el tiempo. La mitad se produce en el dorso de las manos y los pies. Por lo general, las lesiones son únicas, pequeñas, de 3 mm a <1 cm. Se debe distinguir del melanoma nodular.
Nevo compuesto	Forma redondeada u oval, bien delimitado, de bordes lisos. Puede ser elevado o papilomatoso; el color oscila entre un aspecto carnoso y una coloración muy oscura; cada nevo tiene una coloración relativamente homogénea.
Hemangioma	Nódulo en cúpula, rojizo, púrpura o azul. La compresión con un portaobjetos puede producir fenómeno de desaparición. Se debe distinguir del melanoma nodular.
Nevo de la unión	Lesión plana o ligeramente elevada. Borde nítido. Fino moteado pigmentario, en particular al utilizar una lupa.
Lentigo:	Plano, lesión uniforme marrón clara u oscura, con borde nítido. Los lentigos solares son lesiones adquiridas en zonas de exposición crónica al sol (cara y parte posterior de las manos). Las lesiones miden entre 2 mm y 1 cm o más. Los lentigos solares presentan una pigmentación reticulada al ser observados con lupa.
Juvenil	
Solar	
Epitelioma basocelular pigmentado	Borde papuloso. Puede presentar aceración central. Por lo general en las superficies cutáneas expuestas a la luz solar y en los pacientes de edad avanzada. Por lo general, el enfermo presenta ojos de color marrón oscuro y pelo castaño oscuro o negro.
Dermatofibroma pigmentado	La lesión no aparece bien delimitada, es dura y se deprime cuando se comprime lateralmente. Por lo regular en las extremidades. Por lo general, <6 milímetros.
Queratosis seborreica	Lesiones rugosas, de carácter céreo, con bordes nítidos y una coloración que oscila entre un aspecto carnoso y una coloración ocre o marrón oscura. Cúmulos de queratina en la superficie, útiles para distinguir esta lesión del melanoma.
Hematoma subungueal	Coloración marrón oscura. A medida que crece la lesión en el lecho subungueal, se forma una zona clara alrededor.

Tatuaje (médico o traumático)	Las lesiones médicas producidas por los tatuajes son pequeños puntos pigmentados de coloración azul o verdosa que tienen un patrón regular (rectángulo). Los tatuajes traumáticos son irregulares y la pigmentación puede ser de coloración negra.

Biopsia

A cualquier lesión cutánea pigmentada que haya variado de tamaño o de forma, o que posea otros rasgos sugerentes de melanoma maligno, debe realizarse una biopsia. La técnica recomendada es la biopsia de extirpación de espesor completo, dado que facilita la valoración anatomopatológica de la lesión, permite la medición precisa del espesor si la lesión resulta ser un melanoma y constituye el tratamiento más apropiado si la lesión es benigna. La biopsia por afeitado o el raspado de una lesión en la que se sospecha melanoma están contraindicados. En las lesiones de gran tamaño o en los lugares anatómicos en los que la biopsia con extirpación puede no ser factible (como la cara, las manos o los pies), es aceptable una biopsia por incisión a través de la zona más nodular u oscura de la lesión; esta biopsia debería incluir la fase de crecimiento vertical del tumor primario si es que existe. Los datos obtenidos a partir de los estudios prospectivos no indican que la biopsia por incisión facilite la diseminación del melanoma.

Estadificación

Una vez confirmado el diagnóstico de melanoma maligno, es necesario establecer el estadio, con fines pronósticos y terapéuticos. La anamnesis debe sondear la existencia de datos de metástasis, como pueden ser malestar, pérdida de peso, cefalalgias, problemas visuales o dolores óseos. La exploración física debe centrarse en particular en la piel, los ganglios linfáticos regionales, el sistema nervioso central, el hígado y el bazo. Si no existen signos o síntomas de metástasis, están indicadas pocas pruebas analíticas o radiológicas para realizar el estudio de extensión. Salvo la radiografía de tórax y, posiblemente, las pruebas de función hepática, no está indicado realizar de forma sistemática otros análisis o pruebas de diagnóstico por imagen a menos que la anamnesis o la exploración física sugieran metástasis en un órgano específico. En concreto, la gammagrafía hepatoesplénica y la tomografía computadorizada poseen una escasa rentabilidad y su relación coste-eficacia es baja. Sin embargo, una vez que aparecen signos de metástasis, es necesario realizar pruebas de diagnóstico por imagen de los órganos de diseminación preferente, como el hígado, los pulmones, el hueso y el cerebro. Tras una valoración adecuada se clasifica a los pacientes en cuatro estadios clínicos (cuadro 73-4).

Tratamiento

Tratamiento quirúrgico

En un melanoma cutáneo recién diagnosticado es necesaria la extirpación quirúrgica de la lesión con un margen de piel normal, con el fin de eliminar todas las células malignas y reducir la recidiva local. La anchura adecuada del margen es objeto de controversia. Un estudio de la Organización Mundial de la Salud en el que de manera prospectiva y aleatoria se evaluaron márgenes de 1 y 3

cm en 612 pacientes con melanomas malignos delgados (≤2 mm de espesor) indicó que el margen más estrecho daba por resultado tasas de recurrencia local más altas, pero ninguna diferencia en tasas de supervivencia libre de enfermedad o supervivencia global, metástasis ganglionares o a distancia después de 7.5 años de vigilancia. En otro estudio aleatorio extenso se compararon los márgenes quirúrgicos de 2 o 4 cm para las lesiones de espesor intermedio (1 a 4 mm de espesor) y tampoco se encontraron diferencias importantes en la supervivencia global. Se pueden recomendar los siguientes márgenes para el melanoma primario; *in situ*: 0.5 cm; invasores hasta 1 mm de espesor: 1.0 cm; 1 a 4 mm de espesor: 2.0 cm; >4 mm de espesor: 2.5 a 3.0 centímetros. En las lesiones de la cara, las manos y los pies, el cumplimiento estricto de estos márgenes debe ceder el paso a una valoración individual respecto a las limitaciones de la cirugía y la reducción al mínimo de la morbilidad. Sin embargo, en todos los casos la inclusión del tejido adiposo subcutáneo en la muestra quirúrgica facilita la medición adecuada del espesor y la valoración de los bordes quirúrgicos por el anatomopatólogo.

Disección electiva de los ganglios linfáticos regionales

Se ha propugnado la linfadenectomía regional electiva en los casos en estadio II de la American Joint Commission for Cancer (AJCC) (sin adenopatía palpable) por la hipótesis de que el melanoma produce metástasis de forma ordenada desde la piel a los ganglios linfáticos regionales y finalmente a lugares distantes. De ser así, la extirpación quirúrgica de las micrometástasis ganglionares podría constituir teóricamente el tratamiento definitivo en un momento de masa tumoral relativamente escasa, y quizá mejorar la supervivencia. La eficacia del procedimiento sigue siendo objeto de controversia; aunque en algunas series retrospectivas se sugiere un beneficio en términos de supervivencia, en dos ensayos clínicos aleatorizados, en pacientes con melanomas en extremidades inferiores y enfermedad en etapa I no se ha observado una supervivencia mayor cuando se realiza la extirpación local amplia seguida de una linfadenectomía regional electiva, en comparación con una extirpación local amplia seguida de linfadenectomía diferida (sólo si existían adenopatías palpables). Además, el procedimiento implica morbilidad, y los lugares de drenaje de algunas lesiones, en especial las del tronco, son ambiguos, con lo cual resulta difícil decidir la zona de disección ganglionar. Se ha demostrado que el examen de ganglio linfático centinela es un recurso valioso para establecer la etapa, y en casos de ganglio linfático centinela negativo puede evitarse la necesidad de una disección electiva de ganglios regionales. Los pacientes con lesiones <0.75 mm de espesor tienen un pronóstico excelente y no necesitan disección ganglionar; en el otro extremo, los que presentan lesiones de 3.5 mm de espesor tienen un riesgo tan alto de metástasis a distancia que la disección electiva de ganglios podría no modificar el pronóstico clínico final. Un subgrupo de pacientes con lesiones en etapa II de la AJCC de espesor intermedio se beneficia de la disección electiva de ganglios regionales, pero no hay consenso respecto a cuáles enfermos deberán someterse a este procedimiento. Un ensayo quirúrgico aleatorio que se está realizando resolverá esta cuestión.

Tratamiento complementario

En los pacientes sin enfermedad pero con alto riesgo de metástasis, se precisa tratamiento complementario de la cirugía con el fin de destruir las micrometástasis ocultas, prolongar la supervivencia libre de enfermedad y mejorar la tasa de curación. Se han ensayado sin éxito múltiples estrategias. Sin embargo, el tratamiento complementario con interferón alfa (2a o 2b) permite mejorar de forma relevante la supervivencia sin enfermedad y la supervivencia global, en especial en los pacientes con metástasis ganglionares (estadio III). La Food and Drug Administration, de Estados Unidos, ha aprobado un protocolo de interferón coadyuvante en dosis alta que consiste en la administración de 20 millones de U/m^2 por vía intravenosa cinco días a la semana durante cuatro semanas, seguida de otra de 10 millones de U/m^2 por vía subcutánea tres veces a la semana durante 11 meses. Estudios en marcha pretenden definir la dosis eficaz mínima, ya que en casi 50% de los pacientes estas dosis de interferón muestran toxicidad grave, lo que incluye trastornos de tipo gripal y disminución del rendimiento. Los efectos tóxicos se revierten pronto al dar dosis más bajas y con la interrupción del tratamiento.

Tratamiento de la enfermedad metastásica

El melanoma puede metastatizar en cualquier órgano, y el cerebro es una localización especialmente frecuente. El melanoma metastásico suele ser incurable, y la supervivencia de los pacientes con metástasis viscerales es por lo general inferior a un año. Por tanto, el objetivo del tratamiento suele ser paliativo. Los pacientes con metástasis en tejidos blandos y ganglionares tienen mejor pronóstico que aquéllos con metástasis hepáticas y cerebrales. En las metástasis limitadas a los ganglios linfáticos regionales (estadio III de la AJCC) está justificada la linfadenectomía terapéutica. La extirpación quirúrgica de una metástasis única pulmonar o en algún lugar del cerebro accesible a la cirugía puede prolongar la supervivencia. Los ensayos clínicos con radiocirugía estereotáctica indicarán la utilidad que pueda tener en el futuro en el tratamiento de las metástasis cerebrales. Sin embargo, es más frecuente que los pacientes tengan metástasis cerebrales múltiples que requieran radioterapia y glucocorticoides. La radioterapia puede tener un efecto paliativo local en los tumores recurrentes o las metástasis. Los pacientes con enfermedad regional avanzada limitada a una extremidad pueden beneficiarse de la perfusión de la extremidad en hipertermia con melfalán y factor de necrosis tumoral. Se han señalado tasas de respuesta completa superiores a 90%; las respuestas conllevan un alivio relevante de los síntomas.

Cierto número de fármacos y agentes biológicos poseen una actividad antineoplásica mínima (tasas de respuesta parcial de 15 a 20%) en el melanoma metastásico. Entre ellos figuran la dacarbazina (DTIC); las nitrosureas carmustina (BCNU), lomustina (CCNU) y semustina (metil-CCNU); los análogos del platino como el cisplatino y el carboplatino; los alcaloides de la vinca, como la vincristina, la vinblastina y la vindesina; los taxanos paclitaxel y docetaxel; el interferón alfa y la interleucina-2 (IL-2). Se considera que el tratamiento estándar es la monoterapia con dacarbazina. Este agente se ha administrado en diferentes dosis y pautas; un protocolo habitual son 250 mg/m^2 por vía intravenosa diarios durante cinco días cada tres semanas. Los tratamientos combinados basados en la dacarbazina son probablemente los más eficaces. Se realizan estudios para definir

mejores combinaciones. El interferón y la IL-2 producen tasas de respuesta similares a las observadas con los agentes citotóxicos; sin embargo, para las dosis activas suelen producir una mayor toxicidad que la quimioterapia.

Los melanomas expresan a menudo antígenos en la superficie celular susceptibles de reconocimiento por las células inmunitarias del hospedador. Los antígenos del melanoma (*melanoma antigens*, MAGE)-1, -2 y -3 (proteínas endógenas controladas por genes ubicados en el cromosoma X; puede haber hasta 12 de estos genes), y la tirosinasa, una enzima implicada en la síntesis de melanina, son antígenos procesados a péptidos y presentados a las células T a través de antígenos HLA-A situados sobre el tumor, en especial los alelos Al y A2, que se expresan en 85%, aproximadamente, de los pacientes con melanoma. Además, existe un antígeno del melanoma denominado MART reconocido en el contexto de los antígenos de clase II del complejo de histocompatibilidad mayor (*major histocompatibility complex*, MHC). Estos antígenos vinculados al melanoma, solos o combinados, pueden hacer posible el desarrollo de estrategias de vacunación contra el melanoma. Estas estrategias consisten en la utilización de proteínas purificadas como inmunógenos y de células tumorales alteradas genéticamente para desencadenar una respuesta de células T. Otros procedimientos experimentales son los esfuerzos por expandir *in vitro* las células T específicas del tumor (obtenidas a partir del tumor como linfocitos que infiltran el mismo o recogidas a partir de sangre periférica después de la vacunación), y transferirlas después en grandes cantidades a los pacientes. Además, se están probando anticuerpos monoclonales contra los antígenos del tumor, y existen datos iniciales de su eficacia en cerca de 15% de los pacientes. Antes de que estos procedimientos sean aplicables a gran escala precisan un desarrollo posterior considerable. Los adelantos en el tratamiento de la enfermedad metastásica podrían hallar aplicación como métodos coadyuvantes.

La ausencia de tratamiento curativo en los pacientes con melanoma metastásico subraya la importancia del diagnóstico precoz y de las estrategias de prevención para disminuir la mortalidad por melanoma.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Albert L et al: Dysplastic melanocytic nevi and cutaneous melanoma: Markers of increased melanoma risk for affected individuals and blood relatives. J Am Acad Dermatol 7:69, 1990

Armstrong BK: Epidemiology of malignant melanoma: Intermittent or total accumulated exposure to the sun. J Dermatol Surg Oncol 14:835, 1988 [PMID: 3397443]

Balch CM et al (eds): *Cutaneous Melanoma: Clinical Management and Treatment Results Worldwide*, 2d ed. Philadelphia, Lippincott, 1992

Balch CM et al: Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: Validation of the AJCC staging system. J Clin Oncol 19:2001

Boon T: Tumor antigens recognized by cytolytic T lymphocytes present perspective for specific immunotherapy. Int J Cancer 54:177, 1993 [PMID: 8486420]

Clark WH Jr et al: The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. Cancer Res 29:705, 1969 [PMID: 5773814]

Creagan ET et al: Randomized surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon-alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. J Clin Oncol 13:2776, 1995 [PMID: 7595738]

Drake LA et al: Guidelines of care for cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 28:628, 1993

Drake LA et al: Guidelines of care of basal cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 26:117, 1992 [PMID: 1732317]

Friedman RI et al (eds): *Cancer of the Skin*. Philadelphia, Saunders, 1991, pp 27–94

Friedman RI et al: Malignant melanoma in the 1990s: The continued importance of early detection and the role of physician examination and self-examination of the skin. CA 4 1:201, 1991

Geisse JK et al: Imiquimod 5% cream for the treatment of superficial basal cell carcinoma: A double-blind, randomized, vehicle-controlled study. J Am Acad Dermatol 47:390, 2002 [PMID: 12196749]

Johnson TM et al: Current therapy for cutaneous melanoma. J Am Acad Dermatol 32:689, 1995 [PMID: 7722012]

Johnson TM et al: Staging workup, sentinel node biopsy, and follow-up tests for melanoma: Update of current concepts, 140:107, 2004 [PMID: 14732667]

Koh HK: Cutaneous melanoma. N Engl J Med 325:171, 1991 [PMID: 1805813]

Kwa RE: Biology of cutaneous squamous cell carcinoma. J Am Acad Dermatol 26:1, 1992 [PMID: 1732313]

Lippman SM et al: l3-*cis*-retinoic acid and interferon-a2a: Effective combination therapy for advanced squamous cell carcinoma of the skin. J Natl Cancer Inst 84:235, 1992 [PMID: 1734084]

Marks R: An overview of skin cancers. Incidence and causation. Cancer 75(Suppl):607, 1995

Preston DS et al: Nonmelanoma cancer of the skin. N Engl J Med 327:1649, 1992 [PMID: 1435901]

Rhodes AR et al: Risk factors for cutaneous melanoma. JAMA 258:3146, 1987 [PMID: 3312689]

Rhodes AR: Neoplasms: Benign neoplasias, hyperplasias, and dysplasias of melanocytes, in *Dermatology in General Medicine*, 4th ed, TB Fitzpatrick et al (eds). New York, McGraw-Hill, 1993, pp 996–1097

Rigel DS et al: Dysplastic nevi. Matters for increased risk for melanoma. Cancer 63:386, 1989 [PMID: 2910446]

Rosenberg SA: The immunotherapy and gene therapy of cancer. J Clin Oncol 10:180, 1992 [PMID: 1732421]

Veronesi U, Cascinelli N: Narrow excision (1 cm margin), a safe procedure for thin cutaneous melanoma. Arch Surg 126:438, 1991 [PMID: 2009058]

Veronesi U et al: Delayed regional lymph node dissection in stage 1 melanoma of the skin of the lower extremities. Cancer 49:2420, 1982 [PMID: 7074555]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer de cabeza y cuello: introducción

Los carcinomas epiteliales de la región de cabeza y cuello surgen de las superficies mucosas de estas zonas y típicamente se originan en células escamosas. Este grupo comprende tumores de los senos paranasales, cavidad bucal, nasofaringe, bucofaringe, hipofaringe y laringe. Los tumores de las glándulas salivales difieren de los carcinomas más frecuentes de la región de cabeza y cuello en su etiología, histopatología, presentación clínica y tratamiento. Los tumores tiroideos se describen en el capítulo 320.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Frecuencia y epidemiología

El número de casos nuevos de cáncer de cabeza y cuello en Estados Unidos fue de 38 530 en el año 2004, lo que representa casi 3% de los casos de cáncer en adultos. La frecuencia mundial sobrepasa el medio millón de casos cada año. En Norteamérica y Europa, los tumores por lo general se originan en la cavidad bucal, bucofaringe o laringe, en tanto que en los países mediterráneos y en el Lejano Oriente el cáncer nasofaríngeo es el más común.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología y genética

El consumo de alcohol y de tabaco son los factores de riesgo más importantes en la carcinogénesis de cabeza y cuello en Estados Unidos. El tabaco sin humo es un agente causal en los cánceres de la cavidad bucal. Otros cancerígenos potenciales son la marihuana y algunas exposiciones laborales como el refinado de níquel, la exposición a fibras textiles y el trabajo de carpintería.

También los factores alimentarios pueden desempeñar un papel. La incidencia de cáncer de cabeza y cuello es mayor en las personas que consumen pocas frutas y verduras. Ciertas vitaminas, como los carotenoides de la dieta, pueden ser protectoras; los retinoides están siendo estudiados por su posible papel en la prevención.

Algunos cánceres de la región de cabeza y cuello pueden tener un origen viral. Se ha detectado el DNA del papilomavirus humano en el tejido de cánceres de boca y de amígdalas, y predisponen al cáncer bucal en pacientes sin antecedentes de tabaquismo o alcoholismo. La infección por el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) se relaciona con cáncer nasofaríngeo. El cáncer nasofaríngeo se produce de forma endémica en algunos países del Mediterráneo y el Lejano Oriente, en los que se pueden utilizar los títulos de anticuerpo contra EBV para realizar detección sistemática del mismo en las poblaciones de alto riesgo. También se ha relacionado el cáncer nasofaríngeo con otros factores ambientales, como el consumo de pescado en salazón.

No se han identificado factores de riesgo específicos o cancerígenos ambientales para los tumores de las glándulas salivales.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Histopatología, carcinogenia y biología molecular

Los carcinomas escamosos o epidermoides de cabeza y cuello se pueden dividir en bien diferenciados, moderadamente diferenciados y mal diferenciados. Los pacientes con tumores mal diferenciados tienen un pronóstico peor que aquéllos portadores de tumores bien diferenciados. Con respecto a los carcinomas nasofaríngeos, el carcinoma escamoso bien diferenciado (poco frecuente) se debe distinguir del carcinoma no queratinizante e indiferenciado (linfoepitelioma) que contiene abundantes linfocitos reactivos acompañantes.

Los tumores de las glándulas salivales pueden surgir a partir de las glándulas salivales principales (parótida, submaxilar, sublingual) o accesorias (situadas en la submucosa de los sistemas respiratorio y digestivo superiores). La mayor parte de los tumores de parótida son benignos, pero alrededor de 50% de los tumores de las glándulas submandibulares y sublinguales, así como gran parte de los originados en las glándulas salivales accesorias, son malignos. Entre los tumores malignos figuran los carcinomas mucoepidermoide y adenoide quístico, así como los adenocarcinomas.

La superficie de la mucosa de la totalidad de la faringe está expuesta a cancerígenos relacionados con el alcohol y el tabaco, y sometida a un alto riesgo de experimentar una lesión premaligna o maligna, como la eritroplasia o la leucoplaquia (hiperplasia, displasia), que pueden progresar a carcinoma infiltrante. Otras veces pueden desarrollarse múltiples cánceres sincrónicos o metacrónicos. De hecho, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio temprano tienen más riesgo de morir de un segundo tumor maligno que de hacerlo por recidiva de la enfermedad tumoral primaria.

Los tumores malignos secundarios de cabeza y cuello no son inducidos por el tratamiento de la neoplasia primaria sino que, por el contrario, reflejan la exposición de la mucosa de los sistemas respiratorio y digestivo superiores a los mismos cancerígenos que provocaron el primer cáncer. Estos segundos tumores primarios pueden desarrollarse en la cabeza y el cuello, el pulmón o el esófago.

Se han detectado deleciones cromosómicas y otras alteraciones, que frecuentemente afectan a los cromosomas 3p, 9p, 17p y 13q, en lesiones premalignas y malignas de cabeza y cuello, al igual que mutaciones en los genes supresores de tumores, a menudo del gen p53. La amplificación de los oncogenes es menos frecuente, pero se ha descrito la expresión excesiva de PRAD-1/bcl-1 (ciclina

D1), bcl-2, factor transformador del crecimiento beta y receptor del factor de crecimiento epidérmico. Este último dato guarda correlación positiva con el tamaño tumoral y con un pronóstico desfavorable, y es una diana de tratamientos experimentales.

Las muestras de tejido tumoral resecado con bordes quirúrgicos anatomopatológicamente negativos ("resección completa") pueden tener células tumorales residuales indetectables con mutaciones persistentes de p53 en los bordes. Por tanto, es posible detectar una mutación del p53, específica del tumor, en algunos bordes quirúrgicos fenotípicamente "normales", lo cual indica la presencia de enfermedad residual. Los pacientes con esta afección marginal submicroscópica pueden tener un pronóstico peor que aquéllos con bordes negativos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Presentación clínica y diagnóstico diferencial

La mayor parte de los cánceres de cabeza y cuello se inician después de los 50 años de edad, aunque estos cánceres pueden aparecer en los pacientes más jóvenes, incluso en aquéllos sin factores de riesgo conocidos. Las manifestaciones clínicas varían según el estadio y la localización del tumor primario. Los pacientes que presentan signos y síntomas inespecíficos de la región de cabeza y cuello deben estudiarse por el otorrinolaringólogo, en especial si los síntomas duran más de dos a cuatro semanas.

El cáncer nasofaríngeo normalmente no produce síntomas precoces. Sin embargo, en ocasiones puede provocar otitis media serosa unilateral por obstrucción de la trompa de Eustaquio, obstrucción nasal uni o bilateral, o epistaxis. El carcinoma nasofaríngeo avanzado da lugar a neuropatías de los pares craneales.

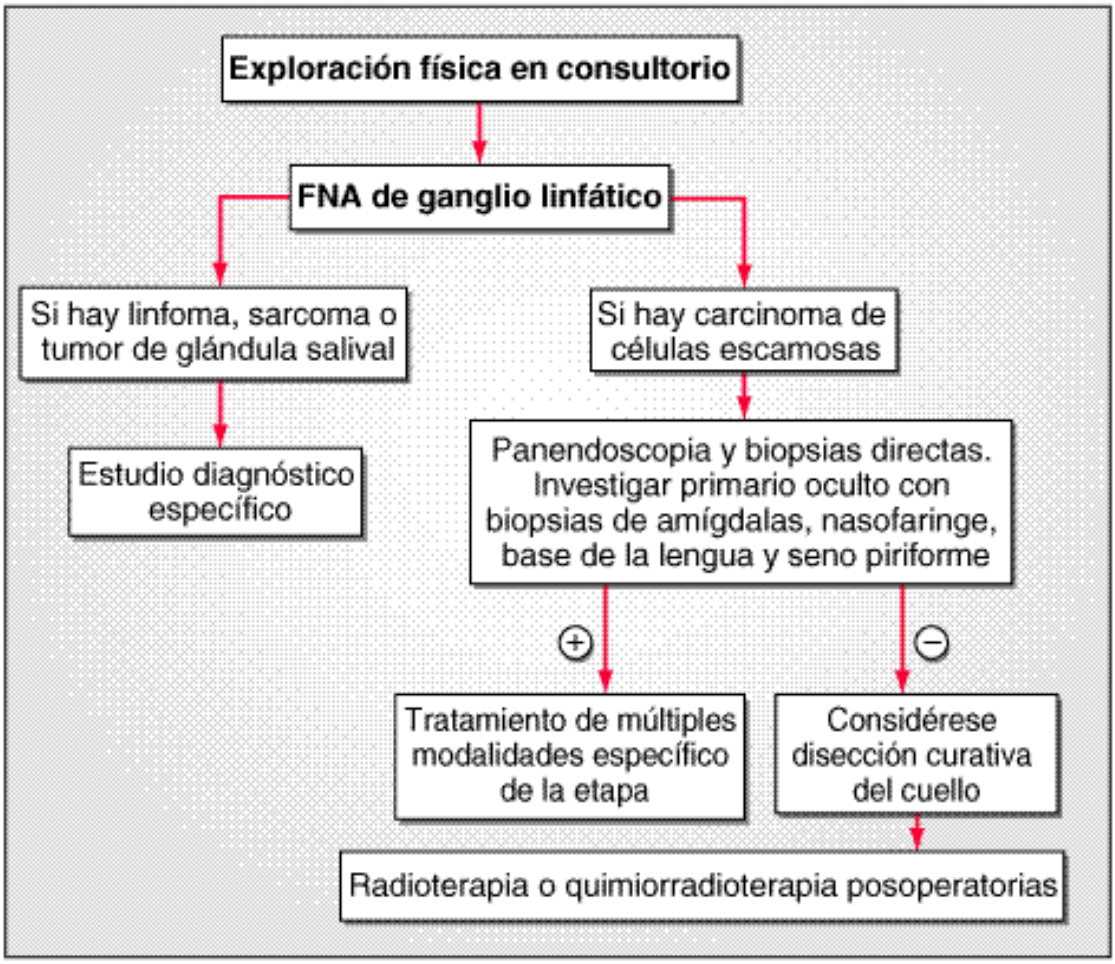
Los carcinomas de la cavidad bucal se presentan como úlceras que no se curan, problemas en la adaptación de prótesis dentarias o lesiones dolorosas. Los tumores de la base de la lengua pueden disminuir la movilidad de la lengua y provocar alteraciones del habla. Los cánceres de la bucofaringe o de la hipofaringe rara vez causan síntomas precoces, pero pueden provocar dolor de garganta u otalgia.

La ronquera puede ser un síntoma precoz del cáncer de laringe, y una ronquera persistente exige la consulta con un otorrinolaringólogo con el fin de realizar laringoscopia indirecta, estudios radiográficos o ambas exploraciones. Si una lesión de cabeza y cuello tratada al principio con antibióticos no se resuelve en un plazo breve, estará indicado proseguir el estudio; limitarse a continuar simplemente el tratamiento antibiótico puede suponer perder la oportunidad de realizar el diagnóstico precoz de un tumor maligno.

Los cánceres de cabeza y cuello avanzados de cualquier localización pueden provocar dolor intenso, otalgia, obstrucción de vías respiratorias, neuropatías craneales, trismo, odinofagia, disfagia, disminución de la movilidad de la lengua, fístulas, afección cutánea y linfadenopatía cervical masiva, que puede ser uni o bilateral. Algunos pacientes pueden tener adenopatías aunque no sea posible detectar una lesión primaria mediante endoscopia o biopsia; se considera que estos pacientes son portadores de un carcinoma primario de origen desconocido (fig. 74-1). Si los ganglios linfáticos están situados en la parte superior del cuello y las células tumorales son de tipo epidermoide, lo más probable es que el tumor maligno haya surgido de una superficie mucosa de la cabeza o el

cuello. Las células tumorales en los ganglios linfáticos supraclaviculares pueden proceder de una localización neoplásica primaria en el tórax o el abdomen.

FIGURA 74-1.



Evaluación de un paciente con adenopatía cervical sin una lesión de mucosa primaria; un estudio diagnóstico. FNA, aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration*).

La exploración física debe comprender un examen cuidadoso de todas las superficies mucosas visibles y la palpación del piso de la boca y de la lengua, así como del cuello. Además de los propios tumores, puede observarse leucoplasia (una mancha blanca en la mucosa) o eritroplasia (una mancha roja de la mucosa); estas lesiones "premalignas" pueden representar hiperplasia, displasia o carcinoma *in situ.* Se recomienda realizar biopsia de todas las lesiones visibles o palpables. Corresponde al especialista realizar una exploración más profunda. Otros procedimientos para la determinación del estadio son la tomografía computadorizada de cabeza y cuello con el fin de identificar el grado de la extensión de la enfermedad. Los pacientes con afección ganglionar linfática deben ser sometidos también a una búsqueda de metástasis distantes, mediante radiografía de tórax y gammagrafía ósea. El procedimiento definitivo de estadificación es la exploración endoscópica con anestesia, que puede incluir laringoscopia, esofagoscopia y broncoscopia; durante este procedimiento se toman múltiples muestras de biopsia para establecer el diagnóstico primario, delimitar la extensión de la enfermedad primaria e identificar cualquier otra lesión premaligna u otros tumores primarios.

Los tumores de cabeza y cuello se clasifican según el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer. Esta clasificación varía según la localización anatómica específica (cuadros 74-1 y 74-2). En el momento del diagnóstico inicial se encuentran metástasis a distancia en menos de 10% de los pacientes, pero en series de necropsias es más frecuente la afección microscópica de pulmones, hueso o hígado, en especial en los pacientes con afección avanzada de los ganglios linfáticos del cuello.

Cuadro 74-1. Clasificación TNM para el cáncer de cabeza y cuello (excepto nasofaríngeo)

SITIO DE TUMOR PRIMARIO			
Grado T	Bucofaringe	Hipofaringe	
T1	0-2 cm	0-2 cm	
T2	2.1-4 cm	Más de un sitio, 2-4 cm	
T3	>4 cm	>4 cm	
T4a	Invasión de laringe, músculo lingual, pterigoideo interno, paladar duro, mandíbula	Cartílago tiroides o cricoides, hueso hioides, glándula tiroides, esófago o invasión a tejidos blandos de compartimiento central	
T4b	Invasión de músculo pterigoideo externo, láminas pterigoideas, nasofaringe externa o base del cráneo o encapsulación de la arteria carótida	Invasión de fascia prevertebral, encapsulación de arteria carótida o afección de estructuras mediastínicas	
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)			
NX	No se pueden valorar ganglios linfáticos regionales		
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales		
N1	Metástasis unilaterales a ganglios linfáticos, ≤6 cm en su máxima dimensión, por encima de la fosa supraclavicular		
N2	Metástasis bilaterales a ganglios linfáticos, ≤6 cm en su máxima dimensión, por encima de la fosa supraclavicular		
N3	Metástasis a ganglios linfáticos >6 cm y/o a la fosa supraclavicular		
	N3a >6 cm		
	N3b invasión de la fosa supraclavicular		
MX	No se pueden valorar metástasis a distancia		
M0	No hay metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
GRUPOS POR ETAPAS			
Etapa 0	Tis	N0	M0
Etapa I	T1	N0	M0
Etapa II	T2	N0	M0

Etapa III	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Etapa IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N2	M0
Etapa IVB	T4b	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Etapa IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

Cuadro 74-2. Definición de TNM-nasofaringe

Tumor primario (T)		Agrupación por etapas			
TX	No se puede evaluar	Etapa 0	Tis	N0	M0
T0	No hay evidencia	Etapa I	T1	N0	M0
Tis	Carcinoma *in situ*	Etapa IIA	T2a	N0	M0
T1	Tumor confinado a nasofaringe	Etapa IIB	T1	N1	M0
T2	Tumor que invade tejidos blandos		T2	N1	M0
	T2a Tumor que invade bucofaringe y/o cavidad nasal con/o invasión parafaríngea		T2a	N1	M0
	T2b Cualquier tumor con invasión parafaríngea		T2b	N1	M0
T3	El tumor afecta estructuras óseas o senos paranasales		T2b	N1	M0
T4	Tumor con invasión intracraneal o afección de pares craneales, fosa infratemporal, hipofaringe, órbita o espacio del masticador	Etapa III	T1	N2	M0
			T2a	N2	M0
Ganglios linfáticos regionales (N)			T2b	N2	M0
La distribución y el impacto para el pronóstico de la diseminación a ganglios linfáticos regionales por cáncer nasofaríngeo, ante todo del tipo indiferenciado, son diferentes de los de otros cánceres de la mucosa de cabeza y cuello y justifican el uso de un esquema de clasificación N diferente.			T3	N0	M0
NX	No se pueden evaluar ganglios linfáticos regionales		T3	N1	M0
N0	No hay metástasis a ganglios linfáticos regionales		T3	N2	M0

N1	Metástasis unilaterales a ganglios linfáticos, ≤6 cm en su máxima dimensión, por encima de la fosa supraclavicular		T4	N0	M0
N2	Metástasis bilateral en ganglios linfáticos, ≤6 cm en su dimensión máxima, por arriba de la fosa supraclavicular		T4	N1	M0
N3	Metástasis a ganglios linfáticos, >6 cm o a fosa supraclavicular		T4	N2	M0
N3a	Más de 6 cm de diámetro		Cualquier T	N3	M0
N3b	Invasión a la fosa supraclavicular		Cualquier T	Cualquier N	M1

En los pacientes con afección ganglionar linfática sin tumor primario visible se debe realizar el diagnóstico por extirpación del ganglio linfático. Si los resultados indican un carcinoma escamoso es preciso una panendoscopia, con biopsia de todas las de aspecto sospechoso y biopsias dirigidas de las localizaciones primarias más frecuentes, como nasofaringe, amígdalas, base de la lengua y seno piriforme.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello pueden clasificarse en tres grupos clínicos: los que presentan enfermedad local, aquéllos con tumores local o regionalmente avanzados, y quienes sufren recidivas tumorales, metástasis o ambas a la vez. La morbilidad que conllevan el consumo de tabaco y el exceso de alcohol puede influir en los resultados terapéuticos.

Tumores circunscritos

Aproximadamente un tercio de los pacientes padece cáncer circunscrito, es decir tumores T1 o T2 (estadios I o II) sin afección detectable de los ganglios linfáticos ni metástasis a distancia. Estas lesiones se tratan con intención curativa mediante cirugía o radioterapia. La elección de la modalidad difiere según la experiencia del centro. En general, se opta por la radioterapia en el cáncer de laringe para preservar la fonación; en las lesiones pequeñas de la cavidad bucal se prefiere la cirugía con el fin de evitar las complicaciones a largo plazo de la radioterapia, como la xerostomía y la pérdida de piezas dentarias. La supervivencia global a los cinco años es de 60 a 90 por ciento.

Tumores local o regionalmente avanzados

La enfermedad local o regionalmente avanzada (es decir, los pacientes con un tumor primario de gran tamaño o con metástasis ganglionares linfáticas) también puede tratarse con intención curativa, pero no con cirugía o radioterapia de manera aislada. Los mejores resultados se obtienen mediante el tratamiento combinado de cirugía, radioterapia y quimioterapia. Parece que la radioterapia y quimioterapia son más eficaces cuando se administran de manera simultánea.

Quimioterapia de inducción

En esta estrategia, los pacientes con enfermedad avanzada reciben quimioterapia [habitualmente cisplatino y fluorouracilo (5FU)] antes de la intervención quirúrgica y de la radioterapia. La mayoría de los pacientes que reciben tres ciclos con esta combinación muestran reducción del tamaño tumoral, y hasta 50% de ellos tienen una respuesta clínicamente "completa". Esta terapéutica multimodal "secuencial" no cura más pacientes que la combinación de cirugía con radioterapia exclusivamente. No obstante, la quimioterapia de inducción permite la conservación del órgano en los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe.

Quimiorradioterapia simultánea

Cuando se adopta esta estrategia, se administran la quimioterapia y la radioterapia de forma simultánea y no secuencial. Debido a que la mayoría de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan recidiva en estas mismas zonas, esta estrategia trata de destruir con la quimioterapia las células cancerosas resistentes a la radiación. De hecho, algunos agentes quimioterapéuticos parecen aumentar la capacidad de destrucción de las células neoplásicas por la radiación. La quimiorradioterapia simultánea aumenta la toxicidad en forma de mucositis; los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados demuestran un aumento de 8% en la supervivencia a los cinco años con la administración simultánea de radioterapia y 5FU. La utilización de radioterapia con cisplatino y 5FU ha producido una notable mejoría de la supervivencia en los pacientes con cáncer nasofaríngeo. La supervivencia a cinco años es de 34 a 50%. Además, la quimioradioterapia concomitante conlleva mejor supervivencia en pacientes sin laringectomía (preservación de órganos) que la quimioterapia de inducción en enfermos con cáncer de laringe avanzado. El empleo de radioterapia junto con cisplatino ha logrado una notable mejoría en la supervivencia de pacientes con cáncer nasofaríngeo avanzado. El éxito de la quimioterapia concomitante en caso de enfermedad no resecable ha llevado a poner a prueba un método similar en individuos con tumores resecados, como tratamiento posoperatorio; no obstante, los resultados no han demostrado hasta ahora, de manera convincente, ventaja sobre la radioterapia posoperatoria como modalidad exclusiva.

Enfermedad recurrente y metastásica

Con pocas excepciones, los pacientes que padecen enfermedad recurrente o metastásica se tratan con intención paliativa. Algunos pacientes pueden requerir radioterapia local o regional para controlar el dolor, pero a la mayor parte se les administra quimioterapia. La tasa media de respuesta a la quimioterapia es sólo de 30 a 50%, la duración de la respuesta media es de tres meses, y la media del tiempo de supervivencia es de seis a ocho meses. Por tanto, la quimioterapia ofrece un beneficio sintomático transitorio. Entre los fármacos que son activos en monoterapia en esta situación figuran el metotrexato, 5FU, el cisplatino, el paclitaxel y el docetaxel. También se utilizan las combinaciones de cisplatino y 5FU, carboplatino y 5FU, y cisplatino o carboplatino y paclitaxel o docetaxel.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Quimioprofilaxis

El caroteno beta y el ácido *cis*-retinoico pueden provocar la regresión de la leucoplasia. Sin embargo, el ácido *cis*-retinoico no reduce la incidencia de segundos tumores primarios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complicaciones del tratamiento

Las complicaciones del tratamiento del cáncer de cabeza y cuello suelen relacionarse con la extensión de la cirugía. Se han realizado varios esfuerzos por limitar el alcance de la misma o para reemplazarla con la quimioterapia y radioterapia. Las complicaciones agudas de la radioterapia comprenden la mucositis y la disfagia, mientras que a largo plazo aparecen xerostomía, pérdida del sentido del gusto, disminución de la movilidad de la lengua, tumores malignos secundarios, y disfagia y fibrosis del cuello. Las complicaciones de la quimioterapia varían según la pauta empleada y suelen comprender mielosupresión, mucositis, náusea y vómito, y nefrotoxicosis (por el cisplatino).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores de las glándulas salivales

La mayoría de los tumores salivales benignos se tratan mediante extirpación quirúrgica, y los pacientes portadores de tumores infiltrantes de la glándula salival se tratan con cirugía y radioterapia. Puede resultar especialmente eficaz la irradiación con neutrones. Estos tumores pueden recidivar regionalmente; el carcinoma adenoide quístico muestra una tendencia a recidivar siguiendo las vías nerviosas. Pueden aparecer metástasis a distancia hasta 10 a 20 años después del diagnóstico inicial. En la enfermedad metastásica se administra tratamiento con intención paliativa, habitualmente quimioterapia con doxorrubicina, cisplatino o ambos en combinación.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Adelstein DH: The community approach to salvage therapy for advanced head and neck cancer. Semin Oncol 21 (Suppl 7):52, 1994

Adelstein DJ, Li Y, Adams GL et al: An Intergroup Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer. J Clin Oncol 21:92, 2003 [PMID: 12506176]

Al-Sarraf M et al: Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: Phase III Randomized Intergroup Study 0099. J Clin Oncol 16:1310, 1998 [PMID: 9552031]

Brennan JA et al: Molecular assessment of histopathological staging in squamous-cell carcinoma of the head and neck. N Engl J Med 332:429, 1995 [PMID: 7619114]

Brizel DM et al: Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 338:1798, 1998 [PMID: 9632446]

Browman GP, Cronin L: Placebo-controlled randomized trial of infusional fluorouracil during standard radiography in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 12:2648, 1994 [PMID: 7989940]

Browman GP, Cronin L: Standard chemotherapy in squamous cell head and neck cancer: What we have learned from randomized trials. Semin Oncol 21:311, 1994 [PMID: 7516093]

Calais G et al: Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage oropharynx carcinoma [see comments]. J Natl Cancer Inst 91:208, 1999

Califano J, van der Riet P, Westra W et al: Genetic progression model for head and neck cancer: implications for field cancerization. Cancer Res 56:2488, 1996 [PMID: 8653682]

Califano J et al: Genetic progression model for head and neck cancer: Implications for field cancerization. Cancer Res 56:2488, 1996 [PMID: 8653682]

Clayman GL, Frank DK, Bruso PA et al: Adenovirus-mediated wild-type p53 gene transfer as a surgical adjuvant in advanced head and neck cancers. Clin Cancer Res 5:1715, 1999 [PMID: 10430074]

Cohen E, Rosen F, Stadler W et al: Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol, 2003 in press.

Fandi A et al: Nasopharyngeal cancer: Epidemiology, staging, and treatment. Semin Oncol 21:382, 1994 [PMID: 8209270]

Forastiere A et al: Head and neck cancer. N Engl J Med 345:1890, 2001 [PMID: 11756581]

Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E et al: Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. J Clin Oncol 19:1088, 2001 [PMID: 11181673]

Grandis JR, Tweardy DJ, Melhem MF: Asynchronous modulation of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor protein expression in progression of premalignant lesions to head and neck squamous cell carcinoma. Clin Cancer Res 4:13, 1998

Khuri FR, Lippman SM, Spitz MR et al: Molecular epidemiology and retinoid chemoprevention of head and neck cancer. J Natl Cancer Inst 89:199, 1997 [PMID: 9017000]

Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I et al: A controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. Nat Med 6:879, 2000 [PMID: 10932224]

Lamont EB, Vokes EE: Chemotherapy in the management of squamous-cell carcinoma of the head and neck. Lancet Oncol 2:261, 2001 [PMID: 11905780]

Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B et al: Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer Phase III Trial. EORTC Head and Neck Cancer Cooperative Group. J Natl Cancer Inst 88:890, 1996 [PMID: 8656441]

Licitra L, Vermorken JB: Is there still a role for neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer? Ann Oncol 15:7, 2004 [PMID: 14679112]

Lippman SM et al: Comparison of low-dose isotretinoin with beta carotene to prevent oral carcinogenesis. N Engl J Med 328:15, 1993 [PMID: 8416267]

Nguyen LN, Ang KK: Radiotherapy for cancer of the head and neck: Altered fractionation regimens. Lancet Oncol 3:693, 2002 [PMID: 12424072]

Papadimitrakopoulou VA: Chemoprevention of head and neck cancer: An update. Curr Opin Oncol 14:318, 2002 [PMID: 11981278]

Reed AL et al: High frequency of p16 (CDKN2/MTS-1/INK4A) inactivation in head and neck squamous cell carcinoma. Cancer Res 56:3630, 1996 [PMID: 8705996]

Rice DH: Salivary gland disorders. Neoplastic and nonneoplastic. Med Clin North Am 83:197, 1999 [PMID: 9927970]

Rice DH: Salivary gland disorders. Neoplastic and nonneoplastic. Med Clin North Am 83:197, xi, 1999

Shin DM, Lippman SM: Paclitaxel-based chemotherapy for recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Current and future directions. Semin Oncol 26 (Suppl 2):100, 1999

The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 324:1685, 1991

The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group: Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 324:1685, 1991

Vokes E et al: Weekly carboplatin and paclitaxel followed by concomitant TFHX chemoradiotherapy: Curative and organ preserving therapy for advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 21:320, 2003 [PMID: 12525525]

Vokes EE, Athanasiadis I: Chemotherapy for squamous cell carcinoma of head and neck: The future is now. Ann Oncol 7:15, 1996 [PMID: 9081382]

Vokes EE, Weichselbaum RR, Lippman SM et al: Head and neck cancer. N Engl J Med 328:184, 1993 [PMID: 8417385]

Vokes EE et al: Concomitant chemoradiotherapy: Rationale and clinical experience in patients with solid tumors. J Clin Oncol 8:911, 1990 [PMID: 2185342]

Vokes EE et al: Head and neck cancer. N Engl J Med 328:184, 1993 [PMID: 8417385]

Wendt TG, Grabenbauer GG, Rodel CM et al: Simultaneous radiochemotherapy versus radiotherapy alone in advanced head and neck cancer: A randomized multicenter study. J Clin Oncol 16:1318, 1998 [PMID: 9552032]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neoplasias de pulmón: introducción

En Estados Unidos, cada año se diagnostica carcinoma pulmonar primario en 93 000 varones y 80 000 mujeres, de los cuales 86% fallecen durante los cinco años siguientes al diagnóstico. Esto convierte al carcinoma pulmonar en la principal causa de muerte por cáncer, tanto en varones como en mujeres. La edad de frecuencia máxima de cáncer pulmonar está entre los 55 y los 65 años. El cáncer pulmonar representa 28% de todas las muertes por cáncer (32% en varones, 25% en mujeres). Los esfuerzos por lograr la interrupción del tabaquismo, comenzados hace 30 años, han reducido la mortalidad por cáncer pulmonar ajustada a la edad en varones (alrededor de 70 por 100 000 de población masculina); sin embargo, lamentablemente, la cifra sigue aumentando en mujeres (cerca de 35 por 100 000 mujeres de población). La tasa de supervivencia global a cinco años en pacientes con cáncer pulmonar (14%) casi se ha duplicado en los últimos 30 años. Esa mejoría se debe a adelantos en el tratamiento con modalidades combinadas que incluyen cirugía, radioterapia y quimioterapia. En consecuencia, el carcinoma pulmonar primario es un problema importante de salud, con un pronóstico en general desfavorable.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anatomía patológica

El término *cáncer de pulmón* se utiliza para los tumores que surgen en el epitelio respiratorio (bronquios, bronquíolos y alveolos). Los mesoteliomas, linfomas y tumores del estroma (sarcomas) son distintos del cáncer pulmonar epitelial. Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud existen cuatro tipos celulares principales que suponen 88% de las neoplasias pulmonares primarias (cuadro 75-1); se trata del *carcinoma de células escamosas* o *epidermoide*, el *carcinoma microcítico* (también denominado de *células de avena)*, el *adenocarcinoma* (incluido el broncoalveolar) y el *carcinoma de células grandes* (también denominado *anaplásico de células grandes*). El resto son los carcinomas indiferenciados, los carcinoides, los tumores de las glándulas bronquiales (entre ellos los carcinomas adenoides quísticos y los tumores mucoepidermoides) y tipos tumorales más raros. Los diversos tipos celulares tienen evoluciones naturales y respuestas al tratamiento diferentes, por lo cual el primer paso para un tratamiento apropiado es un diagnóstico histológico correcto realizado por un anatomopatólogo experto. En los últimos 25 años, y por razones desconocidas, el adenocarcinoma ha sustituido al carcinoma escamoso como el subtipo histológico más frecuente (cuadro 75-1).

Cuadro 75-1. Frecuencia, incidencia ajustada a la edad y tasas de supervivencia de diferentes tipos histológicos de cáncer de pulmón[a]

Tipo histologico de tumor maligno toracico	Frecuencia, %	Tasa ajustada a la edad	Tasa de supervivencia a los cinco años (todos los estadios)
Adenocarcinomas (y todos los subtipos)	32	17	17
Carcinoma en particular	3	1.4	42
Carcinoma escamoso	29	15	15
Carcinoma microcítico	18	9	5
Carcinoma de células grandes	9	5	11
Carcinoide	1.0	0.5	83
Carcinoma mucoepidermoide	0.1	<0.1	39
Carcinoma adenoide quístico	<0.1	<0.1	48

Sarcoma y otros tumores de partes blandas	0.1	0.1	30
Todos los restantes carcinomas sin especificar	11.0	6	NA
Total	100	52	14

[a] Los datos referentes a la frecuencia histológica y las tasas de incidencia por 100 000 habitantes de Estados Unidos proceden de 60 514 casos de cáncer de pulmón invasor en todas las razas y ambos sexos obtenidos a partir de los datos de 1983-1987 del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute; los datos de la supervivencia relativa a los cinco años en todos los estadios, todas las razas y ambos sexos proceden de los datos de la SEER sobre 87 128 carcinomas, 1978-1986. NA, no disponible (*not available*).

Fuente: Resumido de Travis et al: Cancer 75:191, 1995.

Se toman decisiones terapéuticas importantes según si el tumor se clasifica histológicamente como microcítico o como una de las variedades no microcíticas (que comprenden el carcinoma escamoso, el adenocarcinoma, el carcinoma de células grandes, el carcinoma broncoalveolar y los tumores mixtos de las formas anteriores). Algunas de estas diferencias se resumen en los cuadros 75-1 y 75-2. En general, los carcinomas microcíticos ya están diseminados fuera de los límites en los que se podría realizar la cirugía de intención curativa en el momento de la presentación, y se tratan principalmente con quimioterapia aunada o no a radioterapia. Por lo contrario, en los cánceres no microcíticos que no se han diseminado en el momento de la presentación se debería considerar un tratamiento curativo con cirugía o radioterapia. La respuesta de los cánceres no microcíticos a la quimioterapia es menos importante que en los casos de cáncer pulmonar microcítico.

Cuadro 75-2. Comparación de cánceres pulmonares microcíticos y no microcíticos

Característica	Microcíticos	No microcíticos
Histología	Citoplasma escaso; núcleos pequeños, hipercromáticos con patrón de cromatina fina; nucleolos no distintivos; láminas difusas de células	Citoplasma abundante; núcleos pleomórficos con factor de cromatina burdo; los nucleolos suelen ser prominentes; estructura glandular o escamosa
PROPIEDADES NEUROENDOCRINAS GENERALES		
Gránulos de núcleo denso	Presentes	Ausentes
Cromogranina	Presentes	Ausentes
Sinaptofisina	Presentes	Ausentes
Antígenos CD56 y CD57	Presentes	Ausentes
PRODUCCIÓN DE HORMONA PEPTÍDICA		
Productos génicos de péptido liberador de gastrina	Presentes	Ausentes

Otros neuropéptidos	ACTH, AVP, calcitonina, ANF	PTH
Circuitos autocrinos	Receptor de GRP/GRP	HGF/MET
	SCF/KIT	NDF/ERBB2
OTROS MARCADORES		
HLA, microglobulina β_2	Ausente o baja	Presente
Patrón de filamento intermedio		
Neurofilamentos	Presentes	Ausentes
Receptores opiáceos	Presentes	Presentes
Receptores a nicotina	Presentes	Presentes
Receptores a EGF	Bajos o ausentes	Presentes
Mucina	Ausentes	Presente en adenocarcinomas
Proteínas relacionadas con sustancia tensoactiva	Ausentes	A menudo presentes
Antígeno carcinoembrionario	Presente	Presente
ANORMALIDADES EN ONCOGÉN RECESIVO (GEN SUPRESOR DE TUMOR) Y ALELOTIPO		
Pérdida de alelo 3p	100%	>90%
Metilación de RASSF1A	90%	40%
Mutaciones *rb*	Alrededor de 90%	Alrededor de 20%
Mutaciones o expresión ausente de *p16/CDKN2*	Alrededor de 10%	Alrededor de 50%
Mutaciones o expresión anormal de *p53*	>90%	>50%
Hipermetilación de promotor global	>80%	>80%
(*p16*, DAP cinasa, GSTP1, MGMT, *FHIT, RARb, APC, ECAD; HCAD, RASSF1A*)		
Pérdidas de 4p, 4q, 5q, 8p, 11p y otros alelos	Presentes	Presentes
Alteraciones microsatélite	Presentes	Presentes
ANORMALIDADES DE ONCOGÉN DOMINANTE		
Mutaciones *ras*	<1 %	Alrededor de 30%
Sobreexpresión de familia *myc*	>50%	10 a 35%
Sobreexpresión de *bcl-2*	>75%	>50%
Sobreexpresión de *Her-2/neu*	<10%	Alrededor de 30%

Sobreexpresión de telomerasa	>90%	>90%
RESPUESTA		
Radioterapia	Retracción objetiva en 80 a 90%; a menudo respuesta compleja	Retracción objetiva en 30 a 50%; respuesta rara vez completa
Quimioterapia combinada		
Tasa de regresión global	90%	40 a 60%
Tasa de regresión completa	30%	5%

El 90% de los pacientes con cáncer de pulmón de cualquier tipo histológico fuma cigarrillos de forma activa o ha fumado en el pasado. En la actualidad, cerca de 50% de los 171 900 casos nuevos de cáncer de pulmón se producen en ex fumadores. Con el éxito creciente de la lucha contra el tabaco, este número aumentará y estos ex fumadores serán candidatos importantes para los intentos futuros de diagnóstico precoz y quimioprofilaxis. El adenocarcinoma es, con diferencia, la forma más frecuente de cáncer de pulmón que aparece en las personas que nunca han fumado, en las mujeres y en los pacientes jóvenes (menos de 45 años de edad). Sin embargo, en los no fumadores en los que un adenocarcinoma afecta al pulmón, se debe considerar la posibilidad de otras localizaciones primarias. Los carcinomas escamosos y microcíticos se suelen presentar como tumoraciones centrales con crecimiento endobronquial, mientras que los adenocarcinomas y los cánceres de células grandes tienden a presentarse en forma de nódulos o tumoraciones periféricos, a menudo con afección pleural. Los carcinomas escamosos y los de células grandes cavitan en cerca de 10 a 20% de los casos. El carcinoma en particular, una forma especial de adenocarcinoma que surge de las vías respiratorias periféricas, puede presentarse como un tumor único, como nódulos múltiples difusos o en forma de infiltrados de límites imprecisos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología

La inmensa mayoría de los cánceres de pulmón se deben a sustancias cancerígenas y promotores tumorales inhalados al fumar cigarrillos. La prevalencia del hábito de fumar en Estados Unidos es de 28% en los varones y de 25% en las mujeres de 18 años de edad o más; 38% de los universitarios consumen cigarrillos. Globalmente, el riesgo relativo de padecer cáncer de pulmón se eleva unas 13 veces en los fumadores activos y 1.5 veces por la exposición pasiva al humo de tabaco a largo plazo. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que también guarda relación con el consumo de cigarrillos, aumenta aún más el riesgo de cáncer de pulmón. Existe una relación dosis-respuesta entre la tasa de mortalidad por cáncer y la cantidad total de cigarrillos fumados (expresada frecuentemente en la forma del producto "paquetes diarios-años"), de forma que el riesgo se incrementa unas 60 a 70 veces en el caso de un hombre que fuma dos paquetes diarios durante 20 años, cuando se compara con un no fumador. Por lo contrario, la probabilidad de sufrir un cáncer de pulmón disminuye con el abandono del hábito de fumar pero puede no volver nunca al nivel de los no fumadores. El aumento de la tasa de cáncer de pulmón en las mujeres también se vincula con el aumento del consumo de cigarrillos. Para una misma exposición, las mujeres presentan un riesgo relativo mayor que los varones (aproximadamente, 1.5 veces mayor), y la aparición de cáncer de pulmón en las personas que nunca han fumado es más probable en las mujeres que en los hombres. Esta diferencia entre los sexos se debe probablemente a una mayor susceptibilidad a los productos cancerígenos del tabaco en las mujeres.

Son obligados, como medida preventiva, los esfuerzos para conseguir que las personas dejen de fumar. Sin embargo, el abandono del hábito de fumar es extremadamente difícil puesto que representa una poderosa adicción a la nicotina (cap. 375). En la adicción al tabaquismo intervienen elementos biológicos y psicosociales. Se cuenta con diversos métodos para ayudar a los fumadores motivados a abandonar su hábito, los cuales incluyen asesoramiento, terapéutica conductual, restitución de la nicotina (goma de mascar, parche, atomizador sublingual, inhalador) y antidepresores (bupropión). Sin embargo, estos métodos tienen éxito en sólo 20 a 25% de los individuos a un año. El prevenir que las personas comiencen a fumar es más eficaz, un esfuerzo que debe orientarse a los niños.

Diversos estudios de genética molecular han mostrado que las células del cáncer de pulmón han adquirido cierto número de lesiones genéticas, que comprenden la activación de oncogenes dominantes y la inactivación de genes supresores de tumores u oncogenes recesivos (caps. 68 y

69). De hecho, es posible que las células cancerosas pulmonares deban acumular un gran número de estas lesiones (quizá ≥20). En lo que respecta a los oncogenes dominantes, estas lesiones comprenden mutaciones puntuales en las regiones codificantes de la familia de oncogenes *ras* (en especial el gen K-*ras* en el adenocarcinoma pulmonar); la amplificación, el reordenamiento o la pérdida de control de la transcripción de la familia de oncogenes *myc* (c-, N- y L-*myc*); en los cánceres no microcíticos se encuentran alteraciones en c-*myc*, mientras que en el carcinoma microcítico pulmonar se detectan alteraciones en todos los miembros de la familia *myc*; e hiperexpresión de los genes *bcl-2, Her-2/neu*, y del gen de la telomerasa (cuadro 75-2). Las mutaciones tumorales de los genes *ras* conllevan mal pronóstico en el carcinoma pulmonar no microcítico, mientras que en el cáncer microcítico la amplificación tumoral de c-*myc* conlleva un pronóstico desfavorable.

En el caso de los oncogenes recesivos (*genes supresores de tumor*), ocurre pérdida de alelos en las regiones cromosómicas 1p, 1q, 3p12-13, 3p14 (gen *FHIT*), 3p21 (gen *RASSF1A)*, 3p24-25 (gen *RARβ)*, 4p, 4q, 5q, 8p, 9p (grupo de genes *p16/CDKN2, p15, p14ARF)*, 11p13, 11p15, 13q14 (gen del retinoblastoma *rb*), 16q y 17p13 (gen *p53*), al igual que en otros sitios. Parece haber varios oncogenes recesivos probables en el cromosoma 3p e implicados en casi todos los cánceres pulmonares; estos oncogenes pueden estar afectados precozmente en las lesiones preneoplásicas. Existen mutaciones tanto del gen *p53* como del *rb* en más de 90% de los cánceres pulmonares microcíticos, mientras que el *p53* está mutado en más de 50% y el *rb* en 20% de los cánceres de pulmón no microcíticos. El *p16/CDKN2* está alterado en cerca de 10% de los cánceres microcíticos pulmonares y en más de 50% de los no microcíticos. Los genes *rb* y *p16/CDKN2* forman parte de la misma vía reguladora del ciclo celular, de G_1 a S. En la mayoría de los cánceres pulmonares parece necesario que uno u otro de estos elementos haya mutado o que su expresión esté abolida (p. ej., por hipermetilación del promotor). La metilación del promotor adquirido en el tumor es el método más frecuente para inactivar los genes supresores de tumor en el cáncer pulmonar (>10 de estos genes suelen ser afectados). Estos cambios en la metilación inhiben la expresión génica y pueden detectarse en las células tumorales, las lesiones preneoplásicas y el DNA en el esputo. Su detección puede mejorar el diagnóstico temprano y la ulterior vigilancia de la enfermedad. Las lesiones preneoplásicas que se encuentran en el epitelio respiratorio de los pacientes con cáncer de pulmón y en los fumadores incluyen hiperplasia, displasia (progresivamente más grave) y el carcinoma *in situ.* Los acontecimientos más precoces son la pérdida del alelo 3p (hiperplasia), seguida de la pérdida del alelo 9p (*p16/CDKN2*) (hiperplasia); por lo común sólo se encuentran alteraciones de 17p *(p53)* y después mutaciones de *ras* en el carcinoma *in situ* y en el cáncer infiltrante. Por tanto, se pueden detectar alteraciones moleculares que implican la pérdida de alelos y la alteración de microsatélites en las lesiones preneoplásicas más tempranas y posiblemente incluso antes de que sean identificables alteraciones histológicas. Son necesarios ensayos clínicos sobre el diagnóstico precoz para demostrar la utilidad de estos marcadores moleculares en la identificación del cáncer pulmonar incipiente y en el seguimiento del tratamiento y la quimioprofilaxis.

El gran número de lesiones genéticas y epigenéticas demuestra que el cáncer de pulmón, al igual que otros tumores malignos epiteliales frecuentes, es un proceso en múltiples etapas que probablemente implica tanto a sustancias cancerígenas como a promotores tumorales. La prevención puede dirigirse hacia ambos procesos. Las células cancerosas pulmonares producen muy diversas hormonas peptídicas y expresan receptores de estas hormonas que, de este modo, pueden actuar estimulando el crecimiento de la célula tumoral de forma "autocrina". En el humo de tabaco se forman derivados de la nicotina muy cancerígenos. Las células de cáncer pulmonar de todos los tipos histológicos (y aquéllas de las cuales derivan) expresan receptores nicotínicos de la acetilcolina. La nicotina activa las vías de señalización en las células tumorales y normales que bloquean la apoptosis. Por consiguiente, la nicotina por sí misma podría intervenir directamente en la patogenia del cáncer pulmonar.

Aunque el cáncer de pulmón no posee un patrón de herencia claro de tipo mendeliano, existen varias indicaciones respecto a la existencia de una posible asociación familiar. Las mutaciones heredadas de los genes *rb* (pacientes con retinoblastomas que viven hasta la edad adulta) y *p53* (síndrome de Li-Fraumeni) pueden causar cáncer de pulmón. Los familiares en primer grado de los pacientes con cáncer de pulmón tienen un exceso de riesgo de dos a tres veces de cáncer pulmonar o de otros cánceres, muchos de los cuales no están relacionados con el hábito de fumar. Determinados alelos del sistema enzimático P450 (que metaboliza carcinógenos) o genotipos de fragilidad cromosómica (*sensibilidad a mutágeno*) se relacionan con el desarrollo de cáncer pulmonar. El empleo de estos polimorfismos para identificar a personas con muy alto riesgo de desarrollar cáncer pulmonar sería de utilidad para la detección temprana y los esfuerzos de prevención.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

El cáncer de pulmón da lugar a signos y síntomas producidos por el crecimiento local del tumor, la invasión o la obstrucción de estructuras adyacentes, el crecimiento en los ganglios regionales por diseminación linfática, el crecimiento en lugares distantes tras la diseminación hematógena, y los efectos remotos de los productos sintetizados por el tumor (síndrome paraneoplásico) (caps. 86 y 87).

Aunque entre 5 y 15% de los pacientes se detectan en fase asintomática, normalmente por la realización de una radiografía de tórax de rutina, la inmensa mayoría de los pacientes se presentan con algún signo o síntoma. El crecimiento central o endobronquial del tumor primario puede producir tos, hemoptisis, sibilancias y estridor, disnea o neumonitis posobstructiva (fiebre y tos productiva). El crecimiento periférico del tumor primario puede dar lugar a dolor por afección pleural o de la pared torácica, tos, disnea de origen restrictivo y síntomas de absceso pulmonar por cavitación del tumor. La diseminación regional del tumor en el tórax (por crecimiento contiguo o por metástasis en los ganglios linfáticos regionales) puede dar lugar a obstrucción traqueal, compresión del esófago con disfagia, parálisis del nervio laríngeo recurrente con ronquera, parálisis del nervio frénico con elevación del hemidiafragma y disnea, así como parálisis de los nervios simpáticos con síndrome de Horner (enoftalmía, ptosis, miosis y anhidrosis homolateral). El derrame pleural maligno a menudo causa disnea. El *síndrome de Pancoast* (o *tumor del surco superior*) es consecuencia de la extensión local de un tumor (por lo común epidermoide) que crece en el vértice pulmonar afectando al octavo nervio cervical y al primero y segundo torácicos, con dolor en el hombro que, de forma característica, tiene una irradiación por el territorio cubital del brazo, a menudo con destrucción radiológica de la primera y segunda costillas. Es frecuente la coexistencia de los síndromes de Horner y de Pancoast. Otros problemas en relación con la diseminación regional son el *síndrome de la vena cava superior* por la obstrucción vascular; la extensión pericárdica y cardíaca con taponamiento, arritmia o insuficiencia cardíaca; la obstrucción linfática con el consiguiente derrame pleural; y la diseminación linfangítica por los pulmones con hipoxemia y disnea. Además, el carcinoma en particular se puede diseminar por vía transbronquial, lo que produce crecimiento tumoral sobre múltiples superficies alveolares con deterioro de la transferencia de oxígeno, insuficiencia respiratoria, disnea, hipoxemia y producción de esputo.

Se detectan *metástasis extratorácicas* en la necropsia en más de 50% de los pacientes con carcinoma escamoso, en 80% de los pacientes con adenocarcinoma y carcinoma de células

grandes, y en más de 95% de los pacientes con carcinoma microcítico. Las metástasis por cáncer pulmonar pueden aparecer en casi todos los sistemas y órganos. Son problemas clínicos frecuentes en relación con el cáncer pulmonar metastásico la presencia de metástasis cerebrales con déficit neurológicos; metástasis óseas que provocan dolor y fracturas patológicas; invasión de la médula ósea con citopenias o leucoeritroblastosis; metástasis hepáticas que causan disfunción bioquímica hepática, obstrucción biliar y dolor; metástasis ganglionares linfáticas en la región supraclavicular y ocasionalmente en la axila y la ingle; y síndrome de compresión medular por metástasis epidurales u óseas. Las metástasis suprarrenales son frecuentes, pero no se suelen acompañar de una insuficiencia supra-renal.

Los *síndromes paraneoplásicos* son frecuentes en los pacientes con cáncer de pulmón y pueden ser el signo de presentación o el primer signo de recidiva. Además, los síndromes paraneoplásicos pueden simular una enfermedad metastásica y, si no se detectan, inducir a aplicar un tratamiento paliativo apropiado en lugar de uno curativo. A menudo, el síndrome paraneoplásico puede aliviarse tratando con éxito el tumor. En algunos casos se conoce la fisiopatología del síndrome paraneoplásico, en particular cuando el tumor segrega una hormona con actividad biológica (cap. 86). Sin embargo, en muchos casos se desconoce la fisiopatología. Los síntomas sistémicos de anorexia, caquexia, pérdida de peso (que se observa en 30% de los pacientes), fiebre y supresión de la inmunidad, son síndromes paraneoplásicos de causa desconocida. En 12% de los pacientes se detectan *síndromes endocrinos*, entre ellos la hipercalcemia y la hipofosfatemia a causa de la producción ectópica de hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*, PTH) o de péptidos relacionados con la PTH por los tumores epidermoides, la hiponatremia con síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética o posiblemente de factor natriurético auricular por el carcinoma microcítico, y la secreción ectópica de hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH) también por el carcinoma microcítico. La secreción de ACTH suele tener como resultado alteraciones electrolíticas adicionales, en particular hipocaliemia, más que las alteraciones del hábito corporal que se producen en el síndrome de Cushing debido a adenoma hipofisario.

Los *síndromes esqueléticos y del tejido conectivo* son las acropaquias en 30% de los casos (por lo común en los carcinomas no macrocíticos) y la osteoartropatía pulmonar hipertrófica en 1 a 10% de los casos (normalmente adenocarcinomas) con periostitis y acropaquias que provocan dolor, sensibilidad con la palpación y tumefacción en los huesos afectados, con gammagrafía ósea positiva. Sólo en 1% de los pacientes se detectan *síndromes neurológico-miopáticos,* pero son muy llamativos y comprenden el *síndrome miasténico de Eaton-Lambert* y la ceguera retiniana con el carcinoma microcítico pulmonar, mientras que en todos los tipos de cáncer de pulmón se encuentran neuropatías periféricas, degeneración cerebelosa subaguda, degeneración cortical y polimiositis. Muchos de ellos los producen las respuestas autoinmunitarias, como el desarrollo de anticuerpos contra el canal del calcio con apertura de voltaje en el síndrome de Eaton-Lambert (cap. 87). Se producen alteraciones de la coagulación, trombosis u otras manifestaciones hematológicas en 1 a 8% de los pacientes, entre ellas la tromboflebitis venosa migratoria (*síndrome*

de Trousseau); endocarditis trombótica no bacteriana (marántica) con embolias arteriales; coagulación intravascular diseminada con hemorragia; anemia; granulocitosis, y leucoeritroblastosis. La enfermedad trombótica que complica un proceso maligno suele ser un signo de mal pronóstico. Las manifestaciones cutáneas como la dermatomiositis y la acantosis nigricans son infrecuentes (≤1%), al igual que las manifestaciones renales de síndrome nefrótico o glomerulonefritis (≤1%).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico y estadificación

Diagnóstico precoz

La detección sistemática en personas asintomáticas de alto riesgo (varones de más de 45 años de edad que fuman 40 cigarrillos diarios o más) mediante citología de esputo y radiografías de tórax no ha permitido incrementar la supervivencia. Aunque 90% de los pacientes con cáncer de pulmón detectado mediante pruebas de detección sistemática permanece asintomático, no se han observado diferencias en las tasas de supervivencia entre los grupos estudiados mediante pruebas de detección sistemática y los grupos no estudiados con estas pruebas. Las mujeres no se han estudiado como grupo independiente. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) espiral pulmonar con dosis bajas puede ser más sensible, en particular en lo que se refiere a las lesiones periféricas. No obstante, las tasas de resultados positivos falsos (el 25% presenta alteraciones y sólo 10% de ellas son cánceres) son altas, y todavía no se ha demostrado el beneficio sobre la supervivencia de estas pruebas de detección (cap. 67).

Diagnóstico histológico del cáncer pulmonar

Una vez que los signos, los síntomas o los estudios de detección sistemática sugieren la existencia de cáncer pulmonar, es necesario establecer el diagnóstico histológico. El tejido tumoral se puede obtener mediante una biopsia bronquial o transbronquial en el transcurso de la fibrobroncoscopia; por biopsia ganglionar a través de una mediastinoscopia; a partir de una muestra quirúrgica en el momento de la resección quirúrgica definitiva; por biopsia percutánea de una adenopatía, una tumoración de tejidos blandos, una lesión osteolítica, la médula ósea o una lesión pleural; mediante punción-aspiración con aguja fina dirigida por tomografía computadorizada (CT) de masas tumorales torácicas o extratorácicas; o a partir de un bloque celular apropiado obtenido de un derrame pleural maligno. En la inmensa mayoría de los casos, el anatomopatólogo debe ser capaz de establecer de forma definitiva un diagnóstico de tumor maligno de origen epitelial y realizar la diferenciación clave entre cáncer microcítico y no microcítico.

Estadificación de los pacientes con cáncer pulmonar

La clasificación del cáncer pulmonar consta de dos partes; la primera, verificar su ubicación (estadio anatómico) y la segunda, valorar la capacidad del paciente para soportar los diversos tratamientos antineoplásicos (estadio fisiológico). En un paciente con cáncer de pulmón no microcítico es crucial conocer si el tumor podría ser resecado mediante un procedimiento quirúrgico convencional como una

lobectomía o una neumonectomía (valoración de la *resecabilidad),* que depende de la ubicación anatómica del tumor, y también si el paciente podría tolerar un procedimiento quirúrgico de este tipo (valoración de la *operabilidad),* lo cual depende de la función cardiopulmonar.

Cáncer pulmonar no microcítico

El sistema TNM International Staging System se debe utilizar en los casos de cáncer pulmonar no microcítico, en particular cuando se prepara a los pacientes para intentar la curación mediante cirugía o radioterapia (cuadro 75-3). Los diversos factores de T (tamaño tumoral), N (afección de ganglios [*nodes*] linfáticos regionales) y M (presencia o ausencia de metástasis a distancia) se agrupan en diferentes estadios. En el momento de la presentación, cerca de 33% de los pacientes padece una enfermedad lo bastante confinada como para realizar un intento curativo mediante cirugía o radioterapia (pacientes en estadios I o II y algunos en estadio IIIA), un tercio presenta metástasis a distancia (estadio IV), y el tercio restante presenta enfermedad local o regional que podrá ser susceptible o no de un intento curativo (algunos pacientes con enfermedad en estadio IIIA y otros en estadio IIIB) (véase más adelante en el presente capítulo). Esta clasificación en estadios ofrece información pronóstica útil.

Cuadro 75-3. Sistema internacional de estadificación de tumores, ganglios y metástasis, en el cáncer pulmonar

		Tasa de supervivencia a los cinco años, %	
Estadio	**Descriptores TNM**	**Estadio clínico**	**Estadio anatomopatológico**
IA	T1 N0 M0	61	67
IB	T2 N0 M0	38	57
IIA	T1 N1 M0	34	55
IIB	T2 N1 M0	24	39
IIB	T3 N0 M0	22	38
IIIA	T3 N1 M0	9	25
	T1-2-3 N2 M0	13	23
IIIB	T4 N0-1-2 M0	7	<5
	T1-2-3-4 N3 M0	3	<3
IV	Cualquier T, cualquier N M1	1	<1
DESCRIPTOR DEL ESTADO TUMORAL (T)			
T0	Sin signos de tumor primario		
TX	El tumor primario no puede evaluarse, o bien, se demuestra por la presencia de células malignas en esputo o en el líquido de lavado bronquial, pero no es visible en los estudios de imagen ni en la broncoscopia		
TIS	Carcinoma *in situ*		

T1	Tumor <3 cm de longitud máxima, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de infiltración más proximal que el bronquio lobar (es decir, no alcanza el bronquio principal)
T2	Tumor con cualquiera de los siguientes datos: >3 cm de longitud máxima; afección del bronquio principal, ≥2 cm distal a la carina; infiltración de pleura visceral, aunada a atelectasias o a neumonitis obstructiva que se extienden hasta el hilio pero que no afectan a todo el pulmón
T3	Tumor de cualquier tamaño que infiltra directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo los tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal; o bien tumor en el bronquio principal <2 cm distal a la carina pero sin afección de la misma; o bien, aunado a atelectasias o neumonitis obstructiva que afectan a todo el pulmón
T4	Tumor de cualquier tamaño que infiltra cualquiera de las estructuras siguientes: mediastino, corazón, vasos de gran calibre, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; o bien, tumor aunado a derrame pleural o pericárdico malignos,[a] o con nódulo(s) tumoral(es) satélite en el lóbulo pulmonar ipsolateral al que incluye el tumor
DESCRIPTOR DE LA AFECCIÓN DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS (N)	
NX	No es posible evaluar los ganglios linfáticos
N0	No existen metástasis en los ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos biliares ipsolaterales peribronquiales o hiliares, y ganglios linfáticos intrapulmonares infiltrados de manera directa por el tumor primario
N2	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos ipsolaterales mediastínicos o subclínicos
N3	Metástasis en uno o varios ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, del escaleno ipsolaterales o contralaterales, supraclaviculares ipsolaterales o contralaterales
DESCRIPTOR DE LAS METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
MX	No puede evaluarse la presencia de metástasis
M0	Sin metástasis
M1	Con metástasis[b]

[a] La mayor parte de los derrames pleurales que acompañan al cáncer de pulmón se deben al propio tumor. No obstante, en algunos pocos pacientes con negatividad en los estudios citológicos múltiples de derrames pleurales o pericárdicos no hemáticos y no exudativos es posible que el derrame no guarde relación con el tumor; en estos casos, el derrame debe excluirse como elemento de estadiaje y el paciente debe considerarse en estadios T1, T2 o T3.

[b] El (los) nódulo(s) en el (los) lóbulo(s) ipsolateral(es) del pulmón se clasifican como M1.

Fuente: Adaptado de CF Mountain. Revisions in the International System for Staging of Lung Cancer. Chest 111:1710, 1997; con autorización.

Cáncer pulmonar microcítico

Para la clasificación se utiliza un sistema simple de dos estadios, según el cual, se define como carcinoma microcítico limitado (que se observa en cerca de 30% de todos los pacientes con cáncer

microcítico) a aquel confinado a un hemitórax y a los ganglios linfáticos regionales (incluidos mediastínicos, hiliares contralaterales y supraclaviculares por lo general ipsolaterales), mientras que la enfermedad que excede estos límites se define como carcinoma microcítico avanzado (observado en cerca de 70% de todos los pacientes). En esta clasificación en estadios se utilizan estudios clínicos como la exploración física, radiografías, CT, gammagrafía ósea y el examen de la médula ósea. En parte, la definición de tumor limitado se refiere a la probabilidad de que el tumor diagnosticado se pueda incluir en un campo de radiación tolerable. Por tanto, los ganglios linfáticos supraclaviculares contralaterales, la afección del nervio laríngeo recurrente y la obstrucción de la vena cava superior pueden formar parte de una enfermedad limitada. Sin embargo, el taponamiento cardíaco, el derrame pleural maligno y la afección parenquimatosa pulmonar bilateral por lo general se valoran como tumor avanzado porque los órganos incluidos en un campo de radioterapia curativa no toleran de manera segura las dosis de ésta.

Procedimientos generales de estadificación

(cuadro 75-4) En todos los pacientes con cáncer de pulmón se debe realizar una anamnesis y exploración física completas, evaluando todos los restantes problemas médicos y determinando la situación funcional y la pérdida de peso, así como la CT torácica y abdominal con contraste. La tomografía con emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) tiene sensibilidad para detectar tanto la enfermedad intratorácica como la metastásica. La tomografía de emisión de positrones es útil para evaluar el mediastino y los ganglios pulmonares solitarios. Un valor de captación estandarizada (*standardized uptake value*, SUV) >2.5 es muy sospechoso de cáncer. Se pueden ver resultados negativos falsos en diabetes, tumores de crecimiento lento como carcinoma broncoalveolar, infecciones concomitantes como tuberculosis y en lesiones <1 cm. El examen broncoscópico con fibra óptica permite obtener material para exa-men histopatológico e información sobre el tamaño del tumor, su ubicación, su grado de obstrucción bronquial (es decir, permite valorar la resecabilidad) y la recurrencia.

Cuadro 75-4. Procedimientos para la estadificación previa al tratamiento en pacientes con cáncer pulmonar

TODOS LOS PACIENTES
Historia clínica completa y exploración física
Evaluación del estado funcional y pérdida de peso
Hematimetría completa con medición de plaquetas
Medición de electrólitos, glucosa, calcio y fósforo en suero; pruebas de funcionamiento renal y hepático
Electrocardiograma
Pruebas cutáneas para tuberculosis
Radiografías torácicas
Tomografía computadorizada de tórax y abdomen

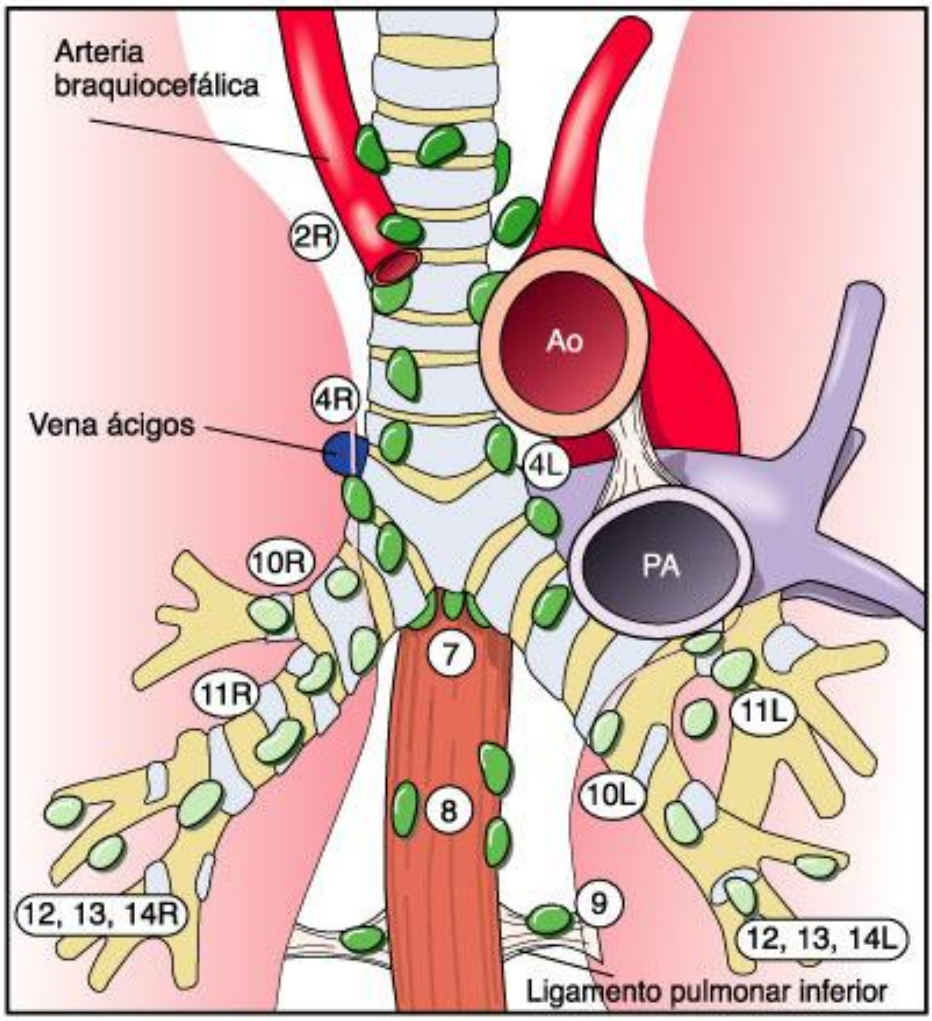
Tomografía computadorizada de cerebro y gammagrafía con radionúclidos de huesos si es que algún dato sugiere la presencia de metástasis del tumor en estos órganos
Broncoscopia de fibra óptica con lavados, cepillados y biopsia de lesiones sospechadas a menos que esté contraindicado desde el punto de vista médico o que no modificara el tratamiento (p. ej., en paciente en etapa muy tardía)
Radiografías de lesiones óseas sospechadas que se detectan mediante gammagrafía o por síntomas
Examen radiográfico con trago de bario si existen síntomas esofágicos
Estudios de funcionamiento pulmonar y determinaciones de gases en sangre arterial si hay signos o síntomas de insuficiencia respiratoria
Biopsia de lesiones accesibles sospechosas de cáncer y todavía no se estableció un diagnóstico histológico o si el tratamiento o las decisiones para estadificación se basarían en el hecho de si una lesión contiene o no cáncer
PACIENTES CON CÁNCER PULMONAR NO MICROCÍTICO QUE NO TIENEN CONTRAINDICACIÓN[a] PARA CIRUGÍA CURATIVA O RADIOTERAPIA CON O SIN QUIMIOTERAPIA
Todos los procedimientos anteriores, más lo siguiente:
Tomografía de emisión de positrones para evaluar mediastino y detectar enfermedad metastásica
Pruebas de la función pulmonar y determinaciones de gases en sangre arterial
Pruebas de coagulación
Tomografía computadorizada del cerebro si los síntomas son sugestivos
Pruebas de ejercicio cardiopulmonar si el estado funcional o las pruebas de la función pulmonar son limítrofes
Si se planea una resección quirúrgica: valoración quirúrgica del mediastino mediante mediastinoscopia o durante una toracotomía
Si el paciente representa un alto riesgo quirúrgico o es un candidato para radioterapia curativa: biopsia transtorácica mediante aspiración con aguja fina o biopsia de lesiones periféricas con pinza transbronquial si es negativo el material obtenido con broncoscopia de fibra óptica sistemática
PACIENTES QUE PRESENTAN CÁNCER PULMONAR MICROCÍTICO O NO MICROCÍTICO AVANZADO
Para el cáncer pulmonar microcítico demostrado, todos los procedimientos enunciados bajo "todos los pacientes", más lo siguiente:
Tomografía computadorizada del cerebro
Aspiración de la médula ósea y biopsia (si las hematimetrías de sangre periférica son anormales)
En el cáncer pulmonar que no es microcítico o el cáncer de histopatología desconocida, todos los procedimientos enunciados en el apartado de "todos los pacientes", más lo siguiente:
Broncoscopia de fibra óptica si lo indican hemoptisis, obstrucción, neumonitis o ningún diagnóstico histológico de cáncer
Biopsia de lesiones accesibles sospechosas de tumor para obtener el diagnóstico histológico o si el tratamiento se vería alterado con el descubrimiento de tumor
Biopsia mediante aspiración transtorácica con aguja fina o biopsia mediante pinzas transbronquiales de lesiones periféricas cuando la broncoscopia de fibra óptica es negativa y no existe otro material para un diagnóstico histopatológico

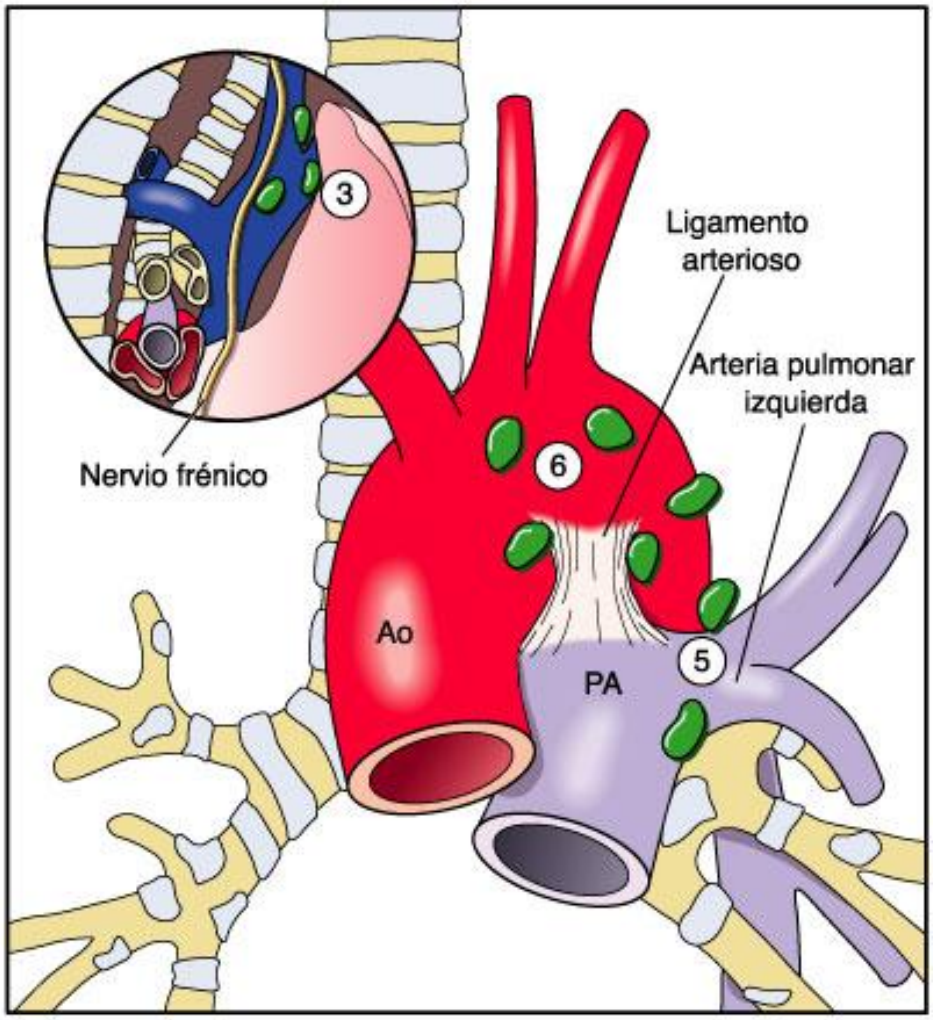
Toracocentesis diagnóstica y terapéutica si existe un derrame pleural

[a] Los pacientes con cáncer pulmonar que no es microcítico y enfermedad metastásica extratorácica, derrame pleural maligno o enfermedad intratorácica más allá de los límites de una puerta de radioterapia tolerable.

Son necesarias radiografías y CT de tórax para evaluar el tamaño tumoral y la afección ganglionar, y resulta muy útil compararlas con radiografías antiguas. En el diagnóstico de extensión preoperatorio del cáncer pulmonar no microcítico es útil la CT con el fin de detectar adenopatías mediastínicas y extensión pleural o afección abdominal oculta (p. ej., en el hígado y las glándulas suprarrenales), así como para la planificación de la radioterapia de intención curativa. Sin embargo, la afección de los ganglios linfáticos mediastínicos debe documentarse histológicamente, siempre que el resultado pueda influir en las decisiones terapéuticas. Por tanto, la toma de muestras de los ganglios linfáticos mediante mediastinoscopia o toracotomía para establecer la presencia o ausencia de afección ganglionar N2 o N3 tiene una importancia clave cuando se considera aceptar o rechazar una estrategia quirúrgica curativa en los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico en estadios clínicos I, II o III. Se ha desarrollado una nomenclatura estándar para referirse a la localización de los ganglios linfáticos afectados por cáncer (fig. 75-1). De forma análoga, a menos que las alteraciones detectadas en la CT sean inequívocas, se debe confirmar la malignidad de las lesiones abdominales sospechosas mediante procedimientos como la punción-aspiración con aguja fina, si en caso contrario el paciente fuera apto para tratamiento curativo. En el cáncer pulmonar microcítico, la CT es útil para planificar la radioterapia torácica y evaluar la respuesta a la quimioterapia y a la radioterapia. En el seguimiento de los pacientes tras la cirugía o la radioterapia (procedimientos que dificultan la interpretación de las radiografías de tórax convencionales) la CT puede proporcionar datos fiables de recidiva tumoral.

FIGURA 75-1.





Ganglios mediastínicos superiores

- **1** Mediastínicos más altos
- **2** Paratraqueales superiores
- **3** Prevasculares y retrotraqueales
- **4** Paratraqueales inferiores (incluyendo ganglios ácigos)

N2 = Dígito simple, ipsolaterales
N3 = Dígito simple, contralaterales o supraclaviculares

Ganglios aórticos

- **5** Subaórticos (ventana A-P)
- **6** Paraaórticos (aorta ascendente o frénicos)

Ganglios mediastínicos inferiores

- **7** Subcarínicos
- **8** Paraesofágicos (por debajo de la carina)
- **9** Ligamento pulmonar

N1 Ganglios

- **10** Hiliares
- **11** Interlobulares
- **12** Lobulares
- **13** Segmentarios
- **14** Subsegmentarios

Estaciones de ganglios linfáticos regionales para la clasificación del cáncer pulmonar por etapas. (Utilizado con autorización de *CF Mountain, C Dresler: Chest: 111:1718, 1997.*)

Si los signos o síntomas sugieren afección de un órgano por el tumor, se realizan técnicas de diagnóstico por imagen con CT craneal o gammagrafía ósea, así como radiografías de cualquier lesión ósea sospechosa. Se debe realizar una biopsia de cualquier lesión accesible sospechosa de cáncer si las decisiones terapéuticas van a estar influidas por el diagnóstico histológico.

En los pacientes que presentan una tumoración en la radiografía de tórax o CT sin contraindicación manifiesta para una estrategia curativa mediante cirugía o radioterapia tras la evaluación inicial, es necesario investigar el mediastino. Los criterios varían según los centros y pueden consistir en realizar una CT del tórax y mediastinoscopia (para tumores situados en el lado derecho) o una mediastinotomía lateral (en las lesiones del lado izquierdo) en todos los pacientes, o bien proceder directamente a la toracotomía para establecer el estadio en el mediastino. En los pacientes que presentan enfermedad limitada al tórax pero no resecable, y que por ello son aptos para quimioterapia neocoadyuvante más cirugía o a radioterapia curativa aunada o no a quimioterapia, se realizan otras pruebas según esté indicado para evaluar síntomas específicos. En los pacientes que presentan cáncer no microcítico no susceptible de curación se realizan todos los procedimientos generales de valoración del estadio, más una fibrobroncoscopia, si está indicada para evaluar hemoptisis, obstrucción o neumonitis, así como una toracocentesis con citología del líquido (y drenaje con tubo torácico si procede) cuando existe derrame. Como norma, el dato radiográfico de una lesión aislada (como una glándula suprarrenal agrandada) necesita la confirmación de su naturaleza maligna mediante punción-aspiración con aguja fina antes de rechazar un intento curativo.

Estadificación del cáncer pulmonar microcítico

El estudio preterapéutico de extensión en los pacientes con cáncer pulmonar microcítico documentado comprende la valoración general inicial del cáncer de pulmón con CT torácica y abdominal (debido a la alta frecuencia de afección hepática y suprarrenal), así como una fibrobroncoscopia con lavados y muestras de biopsia para medir la extensión del tumor antes del tratamiento; la CT craneal, ya que 10% de los pacientes tienen metástasis; la biopsia y aspiración de médula ósea, puesto que 20 a 30% de los pacientes tienen tumor en la médula ósea; y la gammagrafía (ósea) si los síntomas u otros datos sugieren afección de estos órganos. Las CT torácica y abdominal son muy útiles para evaluar al paciente y para el seguimiento de la respuesta tumoral al tratamiento, al igual que las CT de tórax para la planificación de los campos de irradiación en el tórax.

Cuando aparecen signos o síntomas de compresión medular espinal o leptomeningitis en cualquier momento de la evolución de los pacientes con cáncer de pulmón de cualquier tipo histológico, se realizan una CT o una resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y un examen de la citología del líquido cefalorraquídeo para definir la necesidad de tratamiento local en el lugar de la compresión (por lo común con radioterapia) y de quimioterapia intratecal (usualmente con metotrexato) si se detectan células malignas. Además, se realiza una CT o MRI craneal buscando metástasis cerebrales, que se acompañan con frecuencia de metástasis medulares o leptomeníngeas.

Valoración de la resecabilidad y la operabilidad

En los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico son contraindicaciones mayores para la cirugía curativa o la administración de radioterapia sola las siguientes: metástasis extratorácicas; síndrome de la vena cava superior; parálisis de cuerda vocal y, en la mayor parte de los casos, del nervio frénico; derrame pleural maligno; taponamiento cardíaco; tumor situado a menos de 2 cm de la carina (no curable mediante cirugía, pero potencialmente curable con radioterapia); metástasis en el pulmón contralateral; tumor endobronquial bilateral (potencialmente curable mediante radioterapia); metástasis en los ganglios linfáticos supraclaviculares; metástasis ganglionares en el mediastino contralateral (potencialmente curable con radioterapia); y afección del tronco principal de la arteria pulmonar. Aunque lo habitual es que el cáncer pulmonar microcítico sea una enfermedad irresecable, si todos los datos restantes sugieren que es posible la resección (más frecuente en las lesiones periféricas) debe considerarse esta opción.

Valoración del estadio fisiológico

Los pacientes con cáncer de pulmón con frecuencia sufren problemas cardiopulmonares y de otro tipo en relación con una enfermedad pulmonar obstructiva, así como otras enfermedades. Para mejorar su situación preoperatoria es necesario abordar los problemas corregibles (p. ej., anemia, trastornos hidroelectrolíticos, infecciones y arritmias), que abandonen el tabaco e instaurar una fisioterapia respiratoria adecuada. Debido a que no siempre es posible pronosticar hasta antes del momento de la intervención quirúrgica si será necesaria una lobectomía o neumonectomía, una modalidad conservadora es limitar la cirugía de resección a los pacientes que podrían tolerar una neumonectomía. Además, una situación de imposibilidad para caminar o bien un infarto del miocardio en los tres meses anteriores son contraindicaciones de la cirugía torácica, debido a que 20% de los pacientes morirán de reinfarto, mientras que un infarto en los seis meses precedentes es una contraindicación relativa. Otras contraindicaciones relevantes son arritmias importantes no controladas, un FEV_1 (volumen espiratorio forzado en 1 s [*forced espiratory volume in 1 s*]) <1 L, retención de CO_2 (PCO_2 en reposo >45 mmHg), DLCO <40% e hipertensión pulmonar grave. La recomendación de cirugía cuando el FEV_1 es de 1.1 a 2.0 L o <80% de lo previsto requiere una consideración cuidadosa, mientras que un FEV_1 >2.5 L o más de 80% de lo previsto, por lo general hace posible una neumonectomía. En pacientes que padecen función pulmonar limítrofe pero con tumor resecable, pueden incluirse en la evaluación fisiológica pruebas cardiopulmonares de ejercicio, que permitirán hacer una estimación del consumo máximo de oxígeno ($Vmáx_{O2}$). Un $Vmáx_{O2}$ <15 ml/kg/min señala un alto riesgo de complicaciones posoperatorias.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

El criterio terapéutico global de los pacientes con cáncer de pulmón se recoge en el cuadro 75-5. Incluso después de establecido el diagnóstico, se debe intentar que los pacientes abandonen el tabaco. Quienes lo hacen tienen un pronóstico mejor que los que continúan fumando.

Cuadro 75-5. Resumen del enfoque terapéutico en casos de cáncer pulmonar

CÁNCER PULMONAR NO MICROCÍTICO
Estadios IA, IB, IIA, IIB y algunos IIIA:
Resección quirúrgica en los estadios IA, IB, IIA y IIB
Resección quirúrgica con vaciamiento ganglionar mediastínico completo y considerar quimioterapia neocoadyuvante en los tumores en estadio IIIA con "afección N2 mínima" (descubierta en la toracotomía o la mediastinoscopia)
RT posoperatoria en los pacientes en los que se encuentra afección N2 si no han recibido quimioterapia neocoadyuvante
Discusión de los riesgos y beneficios de la quimioterapia coadyuvante con cada paciente
Potencial curativo de la RT en pacientes "inoperables"
Estadio IIIA con tipos seleccionados de tumores en estadio T3:
Tumores con invasión de la pared torácica (T3): resección en bloque del tumor con la pared torácica afectada y valoración de la radioterapia posoperatoria
Tumores del surco superior T3 (de Pancoast): radioterapia preoperatoria (30-45 Gy) seguida de resección en bloque del pulmón afectado y de la pared torácica valorando la radioterapia posoperatoria o la braquiterapia transoperatoria
Afección de vía respiratoria proximal (<2 cm de la carina) sin ganglios mediastínicos: resección en manguito si es posible preservando el pulmón normal distal o neumonectomía
Estadio IIIA "afección N2 avanzada, voluminosa, clínicamente evidente" (descubierta en el preoperatorio) y estadio IIIB que pueda ser incluido en un campo de irradiación tolerable:
Potencial curativo de la RT + quimioterapia si la situación funcional es razonable; en caso contrario, RT sola
Considerar la quimioterapia neocomplementaria y resección quirúrgica para los tumores en estadio IIIA con afección N2 avanzada
Estadio IIIB con invasión de la carina (T4) pero sin afección N2:

Valorar neumonectomía con resección traqueal en manguito y reanastomosis directa al bronquio principal contralateral
Estadio IV y estadio IIIB más avanzado:
Radioterapia en los lugares sintomáticos
Quimioterapia en los pacientes con buena situación funcional y lesiones evaluables
Drenaje con tubo del tórax en derrames malignos voluminosos
Considerar la resección del tumor primario y de las metástasis en casos de metástasis cerebral o suprarrenal aislada
CARCINOMA PULMONAR MICROCÍTICO
Estadio limitado (buena situación funcional): poliquimioterapia + RT de tórax
Estadio avanzado (buena situación funcional): poliquimioterapia
Remisiones completas (todos los estadios): RT craneal profiláctica
Pacientes con mala situación funcional (todos los estadios):
Poliquimioterapia con dosis modificadas
RT paliativa
TODOS LOS PACIENTES
Radioterapia de las metástasis cerebrales, compresión medular, lesiones osteolíticas en los huesos de carga, lesiones circunscritas sintomáticas (parálisis de nervios, obstrucción de la vía respiratoria, hemoptisis en cáncer pulmonar no microcítico y en cáncer microcítico que no responde a la quimioterapia)
Diagnóstico y tratamiento apropiado de otros problemas médicos y tratamiento de apoyo durante la quimioterapia
Fomentar el abandono del tabaco
Inclusión en ensayos clínicos, si son candidatos

Abreviaturas: RT, radioterapia.

Cáncer pulmonar no microcítico: enfermedad circunscrita

CIRUGÍA

En los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico en los estadios IA, IB, IIA y IIB (cuadro 75-5) que pueden tolerar la intervención quirúrgica, el tratamiento más apropiado es la resección pulmonar. En casos de etapa IIIA en los que son favorables la edad, la función cardiopulmonar y las características anatómicas del paciente, es de utilidad un criterio multidisciplinario (que implica medicina pulmonar, cirugía torácica, oncología médica y radioterapia). La quimioterapia neocoadyuvante, aunada o no a radioterapia, puede reducir la masa tumoral local, tratar las micrometástasis y volver más segura la resección quirúrgica y más eficaz en algunos pacientes. Si es posible la resección completa, la supervivencia a cinco años en la enfermedad en etapa N1 es de casi 50%, en tanto que es de cerca de 20% en la enfermedad en etapa N2. Sin embargo, sólo 20% de los casos de tumores en etapa N2 son técnicamente resecables, y a menudo se descubre que se encuentran en etapa N2 únicamente durante la toracotomía. La intervención quirúrgica para los

tumores en etapa N2 es el aspecto más controvertido en el tratamiento quirúrgico del cáncer pulmonar. Los pacientes con tumores en etapa N2 pueden clasificarse en dos tipos: 1) con enfermedad "mínima" (afección de sólo un ganglio, con focos microscópicos que por lo general se descubren en la toracotomía o en la mediastinoscopia) y 2) enfermedad voluminosa "avanzada", que es más común y clínicamente evidente en la tomografía computadorizada y descubierta antes de la intervención quirúrgica. Los pacientes con ganglios mediastínicos positivos contralaterales o bilaterales (N3), afección ganglionar extracapsular o ganglios fijos, no se consideran aptos para resección. Entre los métodos que hacen posible la resección están resección de la pared torácica para tratar la extensión directa del tumor, neumonectomía con manguito traqueal y lobectomía con manguito para las lesiones que se encuentran cerca de la carina. La quimioterapia neocoadyuvante (preoperatoria) tiene tasas de respuesta de 50 a 60% y hace que la enfermedad no resecable se vuelva resecable en muchos pacientes que responden (véase más adelante en el presente capítulo). La cirugía torácica videoasistida (*video-assisted thoracic surgery*, vats) a través de una toracoscopia no suele utilizarse para la resección curativa del cáncer pulmonar, pero es útil en las lesiones periféricas de pacientes con función pulmonar deficiente. Se ha recomendado esta última modalidad para reducir las alteraciones posoperatorias de la función pulmonar, el dolor, la duración de la hospitalización y el tiempo de recuperación. Sin embargo, estudios aleatorizados con grupo testigo no han confirmado las ventajas. La toracotomía abierta sigue siendo el método quirúrgico preferente para la resección curativa del cáncer pulmonar. Se puede utilizar la cirugía torácica videoasistida con fines de diagnóstico para examinar la superficie de la cavidad pleural y obtener muestras para biopsia de ganglios pulmonares periféricos o ganglios mediastínicos accesibles; su principal aplicación terapéutica está en la resección de nódulos pulmonares periféricos.

La magnitud de la resección es un problema de criterio quirúrgico que se fundamenta en los datos obtenidos durante la exploración. En general, una resección conservadora que comprende todo el tumor conocido consigue tasas de supervivencia iguales a las logradas mediante procedimientos más amplios; sin embargo, la lobectomía es superior a la resección en cuña en lo que se refiere a la disminución de la tasa de recidiva local. Por tanto, se prefiere la lobectomía a la neumonectomía y a la resección en cuña, mientras que la resección en cuña y la segmentectomía (posiblemente mediante VATS) se reservan para los pacientes con escasa reserva pulmonar y lesiones pequeñas periféricas. Cerca de 40% de todos los pacientes con cáncer de pulmón son intervenidos mediante toracotomía. De ellos, en 75% se efectúa resección definitiva, sólo 12% se exploran para evaluar la extensión de la enfermedad, y en 12% se realiza un procedimiento paliativo dejando sin extirpar parte de la lesión tumoral conocida. Cerca de 30% de todos los pacientes tratados con resección de intención curativa sobrevive cinco años, y 15% a 10 años (cuadro 75-3). La mortalidad hospitalaria a los 30 días tras la resección pulmonar en los centros importantes es también muy similar, y se cifra en un 3% para la lobectomía y en 6% para la neumonectomía. Por tanto, la mayoría de los pacientes en los que se considera haber realizado al principio una resección "curativa" termina por fallecer debido a una enfermedad metastásica (por lo general dentro de los cinco años siguientes a

la intervención quirúrgica).

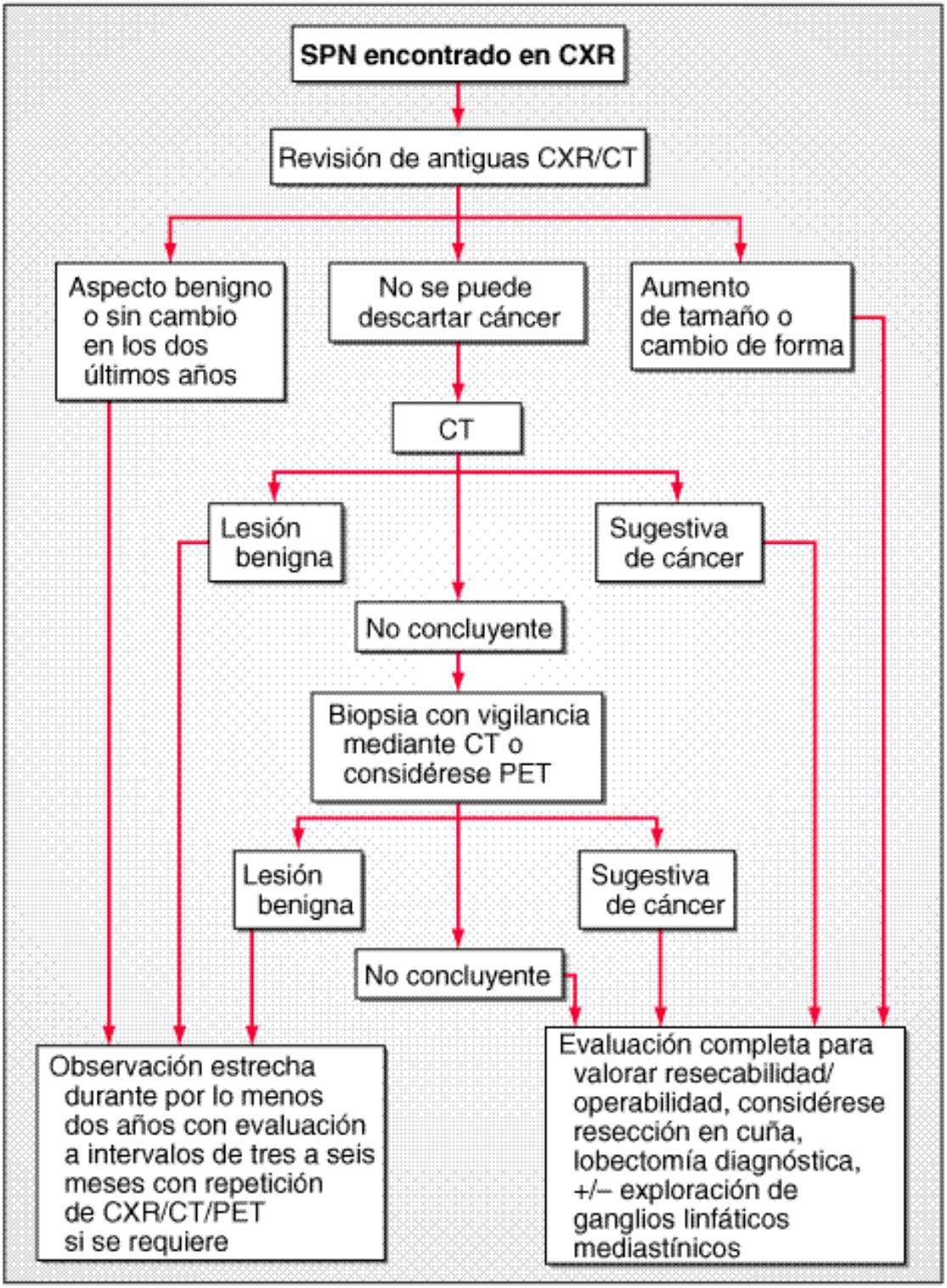
Tratamiento DE LOS CARCINOMAS OCULTOS Y EN ESTADIO 0

En la situación infrecuente en la que se detectan células malignas en un esputo o en una muestra de lavado bronquial pero la radiografía de tórax tiene un aspecto normal (estadio tumoral TX), la lesión debe localizarse. En más de 90% de los casos se puede detectar mediante una exploración meticulosa del árbol bronquial con fibrobroncoscopia bajo anestesia general y la obtención seriada de cepillados y muestras de biopsia. A menudo, se encuentra en estos pacientes carcinoma *in situ* o lesiones multicéntricas. Las recomendaciones actuales son realizar la resección quirúrgica más conservadora, permitiendo la extirpación del cáncer y la conservación del parénquima pulmonar, incluso cuando los bordes bronquiales son positivos para carcinoma *in situ.* La supervivencia global a los cinco años de estos cánceres ocultos es cercana a 60%. Está indicado seguir de cerca a estos pacientes, porque la incidencia de aparición ulterior de cánceres pulmonares primarios es alta (alrededor de 5% por paciente y año). Un método novedoso para el tratamiento de los carcinomas *in situ* o multicéntricos utiliza la hematoporfirina administrada por vía sistémica (que permite localizar los tumores y los sensibiliza a la luz) seguida de fototerapia broncoscópica.

NÓDULO PULMONAR SOLITARIO

Cuando un paciente presenta un nódulo pulmonar solitario asintomático (definido como una densidad radiológica completamente rodeada de pulmón con ventilación normal, de bordes circunscritos, de cualquier configuración, por lo general de 1 a 6 cm de diámetro mayor), se debe tomar la decisión de extirpar el nódulo o realizar seguimiento. Alrededor de 35% de todas estas lesiones son malignas en el adulto, siendo una gran parte cánceres primarios de pulmón; no obstante, menos de 1% son malignas en los pacientes no fumadores de menos de 35 años de edad. Se realiza una anamnesis completa, que incluya los antecedentes de consumo de tabaco, exploración física, análisis habituales, fibrobroncoscopia y estudio de radiografías y CT de tórax antiguas. La PET es útil para la detección de tumores mayores de 1 cm de diámetro. Si no se obtiene de forma inmediata un diagnóstico, los siguientes factores de riesgo abogarían en favor de proceder a la resección para establecer un diagnóstico histológico: antecedentes de tabaquismo; edad de 35 años o más; lesión relativamente grande; ausencia de calcificación; presencia de síntomas torácicos; atelectasia, neumonitis o adenopatía asociada; y crecimiento de la lesión puesto de manifiesto por la comparación con radiografías antiguas o por una PET positiva. En la actualidad, sólo dos criterios radiográficos predicen de forma fiable la naturaleza benigna de un nódulo pulmonar solitario: la ausencia de crecimiento a lo largo de un período superior a dos años y ciertos patrones característicos de calcificación. La calcificación por sí sola no excluye malignidad; sin embargo, las calcificaciones en forma de un núcleo central denso, la presencia de múltiples focos punteados, la calcificación en "ojo de buey" (granuloma) o en "palomitas de maíz" (hamartoma) son muy sugerentes de que se trata de una lesión benigna. En la figura 75-2 se muestra un algoritmo para evaluar un nódulo pulmonar solitario.

FIGURA 75-2.



Algoritmo para la evaluación de un nódulo pulmonar solitario (*solitary pulmonary nodule,* SPN). [CXR, radiografía torácica (*chest x-ray*); CT, tomografía computadorizada; PET, tomografía de emisión de positrones.]

Cuando no se cuenta con radiografías antiguas y no se observan estos patrones característicos de calcificación, es razonable el siguiente método: en los pacientes no fumadores de menos de 35 años de edad se pueden realizar CT de tórax seriadas cada tres meses durante un año y después anualmente. En caso de encontrar cualquier crecimiento relevante, es necesario un diagnóstico histológico. En los pacientes de más de 35 años de edad y en todos los pacientes con antecedentes

de tabaquismo, se debe realizar un diagnóstico histológico. La muestra para diagnóstico histológico puede obtenerse en el momento de la resección del nódulo o, cuando se trate de un paciente de alto riesgo quirúrgico, a través de VATS o de biopsia transtorácica con aguja fina. En algunos centros se utiliza preoperatoriamente la aspiración con aguja fina en todas estas lesiones; sin embargo, suele ser necesaria la extirpación de todas las lesiones positivas y confirmar por histología (en una muestra obtenida por resección) la mayor parte de los casos de datos citológicos negativos. Aunque se ha hecho mucho por ahorrar una operación a los pacientes, la alta probabilidad de encontrar un tumor maligno (en particular en los fumadores de más de 35 años de edad) y las excelentes posibilidades de curación quirúrgica cuando el tumor es pequeño, sugieren la idoneidad de un tratamiento radical de estas lesiones.

Se está investigando la aplicación de la CT espiral con dosis bajas a grupos de población de riesgo alto. Esta prueba permite identificar un gran número de nódulos pulmonares asintomáticos que requieren evaluación. Alrededor de 23% de los pacientes con riesgo alto estudiados mediante esta prueba presenta alguna anomalía, y cerca de 12% de las anomalías detectadas representan cáncer de pulmón. El American College of Radiology ha desarrollado una calificación de las lesiones detectadas mediante tomografía computadorizada y las ha designado como "benignas", "indeterminadas" o "anormales". Las lesiones >1 cm de diámetro suelen extirparse; las que tienen ≤1 cm se someten a evaluación de vigilancia para establecer si presentan cambio, a intervalos de tres a seis meses. Si bien de esta manera se detectan varios cánceres pulmonares en etapa temprana, todavía no está claro si se mejora la supervivencia.

RADIOTERAPIA DE INTENCIÓN CURATIVA

En los pacientes en estadio III, así como en aquéllos en estadio I o II que rechazan la intervención quirúrgica o que no parecen aptos para la resección pulmonar por razones de carácter médico, debe valorarse la aplicación de radioterapia con intención curativa. La decisión de administrar radioterapia potencialmente curativa en dosis altas se fundamenta en la extensión de la enfermedad y en el volumen del tórax que requiere irradiación. En general, no se consideran aptos para este tipo de radioterapia curativa a los pacientes con metástasis a distancia, ganglios linfáticos supraclaviculares positivos, derrame pleural o afección cardíaca. La supervivencia media de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico y resecable limitado al tórax sometidos a radioterapia primaria con intención curativa es inferior a un año. Sin embargo, 6% de estos pacientes están vivos a los cinco años y curan con radioterapia sola. Además de su capacidad curativa, la radioterapia, al controlar el tumor primario, puede aumentar la calidad de vida y la supervivencia en los pacientes no curados. El tratamiento implica por lo general dosis de 55 a 60 Gy en el plano medio; el principal motivo de preocupación es la cantidad de parénquima pulmonar y de otros órganos torácicos incluida en el volumen irradiado, como la médula espinal, el corazón y el esófago. En ocasiones, cuando existe una enfermedad pulmonar subyacente importante se requiere encontrar un término medio en el plan de tratamiento, debido al efecto perjudicial de la radiación en la función pulmonar. El desarrollo de neumonitis por radiación es proporcional a la dosis de

irradiación y al volumen de pulmón incluido el campo irradiado. El síndrome clínico completo (disnea, fiebre y un infiltrado radiográfico correspondiente al campo tratado) se observa en 5% de los casos. Durante el tratamiento se produce esofagitis aguda por radiación, pero suele resolverse por sí sola; es necesario evitar la lesión de la médula espinal mediante una planificación cuidadosa del tratamiento. La radioterapia acelerada hiperfraccionada continua (*continuous hyperfractionated accelerated radiation therapy*, CHART) implica la aplicación de 36 tratamientos de 1.5 Gy tres veces al día durante 12 días consecutivos, hasta una dosis total de 54 Gy. La técnica de CHART ha permitido aumentar la tasa de supervivencia a los dos años desde 20 a 29%, aunque con una mayor incidencia de esofagitis. La braquiterapia (radioterapia local suministrada colocando "semillas" radiactivas en un catéter en el lecho tumoral) es una manera de administrar una dosis local alta preservando el tejido normal circundante.

TERAPÉUTICA DE COMBINACIÓN CON FINES CURATIVOS

Después de una resección aparentemente completa, la radioterapia coadyuvante no mejora la supervivencia y puede ser nociva en pacientes con enfermedad en etapas N0 y N1.

Los carcinomas del surco pulmonar superior que producen *síndrome de Pancoast* se tratan por lo general mediante radioterapia combinada con cirugía. En estos pacientes se deberían realizar los procedimientos de estadificación preoperatoria acostumbrados, como la mediastinoscopia, CT y PET, para evaluar la extensión tumoral, así como una exploración neurológica (y a veces estudios de la velocidad de conducción nerviosa) para documentar los datos neurológicos. En ocasiones no se realiza un diagnóstico histológico, pero la combinación de la localización del tumor y la distribución del dolor permite una exactitud diagnóstica de cáncer superior a 90%. Si la mediastinoscopia es negativa, se pueden utilizar dos modalidades curativas en el tratamiento del tumor con síndrome de Pancoast. En la primera, se administra en la zona radioterapia preoperatoria (30 Gy en 10 sesiones de tratamiento), seguida de una resección en bloque del tumor y de la pared torácica afectada tres a seis semanas más tarde. A los tres años se han descrito tasas de supervivencia de 40% en los carcinomas escamosos y de 20% en los adenocarcinomas y carcinomas de células grandes. Otra modalidad consiste en la administración de radioterapia exclusivamente en dosis curativas con un fraccionamiento normalizado, que permite obtener tasas de supervivencia similares a las del tratamiento de combinación. La quimioterapia con etopósido y cisplatino más radioterapia en la zona produce altas tasas de resecabilidad tumoral y una supervivencia a cuatro años >50 por ciento.

Se ha realizado un metaanálisis de los beneficios de la quimioterapia en los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico utilizando datos actualizados procedentes de 9 387 pacientes tomados de 52 ensayos clínicos aleatorizados, tanto publicados como sin publicar, siendo la supervivencia el principal parámetro medido. Los regímenes con cisplatino fueron bastante más eficaces que la ausencia de tratamiento. Los ensayos clínicos con pacientes en estadio precoz de la enfermedad en los que se comparó la cirugía con la cirugía más quimioterapia arrojaron un cociente de riesgo de 0.87 (reducción del riesgo de muerte a los cinco años de 13%) en favor de la quimioterapia. Los intervalos de confianza de estos datos son amplios. Estudios aleatorizados que están en marcha

parecen mostrar beneficio de la quimioterapia coadyuvante contra la enfermedad en etapas I y II.

Los beneficios de mayor importancia clínica se obtienen cuando se añade la quimioterapia a la radioterapia en la enfermedad localmente avanzada (estadio IIIB y algunos casos en estadio IIIA), y cuando se administra la quimioterapia preoperatoriamente como tratamiento neocoadyuvante en el estadio IIIA. La quimioterapia neocoadyuvante prequirúrgica se utiliza con frecuencia en los casos en estadio IIIA. La terapéutica combinada prequirúrgica, seguida de resección quirúrgica, ha mostrado resultados preliminares promisorios. Todavía no se ha definido si la cirugía añade algún tipo de beneficio cuando se realiza tras la quimioterapia. Después de exponer adecuadamente al paciente cuál es el cociente riesgo/beneficio de la administración de quimioterapia, este tratamiento se puede aplicar en un contexto asistencial. En los casos de enfermedad en estadio IIIA, son posibles opciones terapéuticas la resección seguida de radioterapia y quimioterapia posquirúrgicas en los casos N2, la quimioterapia neocoadyuvante seguida de resección quirúrgica, y la quimiorradioterapia neocoadyuvante seguida de resección. En los casos en estadios IIIB y IIIA con tumor de gran tamaño, la quimioterapia neocoadyuvante (dos a tres ciclos de una combinación basada en el cisplatino) seguida de la radioterapia torácica (60 Gy) ha mejorado la supervivencia media desde 10 a 14 meses, y la tasa de supervivencia a los cinco años desde 7 a 17%, en comparación con los resultados obtenidos al administrar únicamente radioterapia. Se está investigando la administración de radioterapia y quimioterapia de manera simultánea; han aumentado los cuadros de mielotoxicosis y de esofagitis, pero todavía no se ha demostrado una mayor supervivencia. También son necesarios ensayos clínicos aleatorizados para evaluar la utilidad, tanto en el contexto coadyuvante como en el neocoadyuvante, de los nuevos agentes con actividad frente al cáncer pulmonar no microcítico, entre los cuales se encuentran los taxanos (paclitaxel y docetaxel), la vinorrelbina, la gemcitabina y las camptotecinas (topotecán e irinotecán).

Cáncer pulmonar no microcítico diseminado

Hasta 70% de los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico irresecable tienen mal pronóstico. Se observan medias de supervivencia de 34, 25, 17, ocho y cuatro semanas en los pacientes cuya clase funcional es 0 (asintomáticos), 1 (sintomáticos, completamente ambulantes), 2 (en cama menos de 50% del tiempo), 3 (en cama más de 50% del tiempo) y 4 (en cama todo el tiempo), respectivamente. En el tratamiento médico convencional, la utilización sensata de los medicamentos contra el dolor, y el empleo apropiado de la radioterapia, así como la quimioterapia ambulatoria, son la piedra angular del tratamiento. En general, los pacientes cuyo tumor primario causa síntomas como obstrucción bronquial con neumonitis, hemoptisis u obstrucción de la vía respiratoria superior o de la vena cava superior deben recibir radioterapia para el tumor primario. El argumento en favor del tratamiento profiláctico del paciente asintomático es evitar la aparición de síntomas torácicos importantes. Por lo general se administra un ciclo de tratamiento de 30 a 40 Gy a lo largo de dos a cuatro semanas sobre el tumor. Las frecuencias de alivio de los síntomas intratorácicos por la radioterapia son: hemoptisis, 84%; síndrome de la vena cava superior, 80%; disnea, 60%; tos, 60%; atelectasia, 23%; y parálisis de cuerdas vocales, 6%. Otros síntomas de

enfermedad metastásica tratados con radioterapia son el taponamiento cardíaco (que se trata con pericardiocentesis y radioterapia en la totalidad de la silueta cardíaca), las metástasis óseas dolorosas (con alivio en 66% de los casos), la compresión cerebral o medular y la afección del plexo braquial. Por lo general cuando existen metástasis cerebrales o compresión medular, se administra también dexametasona (en dosis de 25 a 100 mg/día repartidos en cuatro tomas), disminuyendo rápidamente la dosis hasta la más baja que alivie los síntomas.

Es frecuente que se detecten metástasis cerebrales como localización aislada de recidiva en los pacientes con adenocarcinoma pulmonar controlado por lo demás mediante cirugía o radioterapia. Sin embargo, no se ha demostrado el valor de la irradiación craneal profiláctica o de la realización de CT craneal en los pacientes asintomáticos.

Los derrames pleurales son frecuentes y por lo general se tratan con toracocentesis. Si recidivan y son sintomáticos, se utiliza drenaje mediante tubo torácico con administración de un agente esclerosante como doxiciclina intrapleural. En primer lugar se vacía por completo la cavidad torácica. Se instila lidocaína al 1% (15 ml), seguida de 50 ml de suero salino normal. Después se disuelven 10 g de talco estéril en 100 ml de suero salino normal, inyectando la solución a través del tubo torácico. Se ocluye el tubo durante 4 h si el paciente lo tolera, movilizando al paciente en distintas posiciones para distribuir el agente esclerosante. El tubo torácico se retira 24 a 48 h más tarde, una vez que el drenaje ha disminuido llamativamente (por lo general hasta menos de 100 ml/24 h). La VATS se ha utilizado para drenar y tratar grandes derrames malignos. Un catéter pleurex a permanencia equivale a una sonda torácica de drenaje y es mejor tolerado por el paciente. Es difícil el tratamiento convencional de las lesiones endobronquiales sintomáticas que recidivan después de la operación o la radioterapia, o que se desarrollan en los pacientes cuya función pulmonar está gravemente alterada. El tratamiento con láser de neodimio-YAG (itrio-aluminio-granate [*ytrium-aluminum-garnet*]) administrado a través de un fibrobroncoscopio flexible (por lo general bajo anestesia general), puede paliar los síntomas en 80 a 90% de los pacientes, incluso cuando el tumor ha recidivado después de la radioterapia. Otras medidas que pueden lograr el alivio de la obstrucción tumoral de las vías respiratorias son una radioterapia local administrada mediante braquiterapia, terapéutica fotodinámica con un agente fotosensibilizante y las endoprótesis bronquiales.

QUIMIOTERAPIA

La utilización de la quimioterapia en el cáncer pulmonar no microcítico requiere una toma de decisiones cuidadosa que sopese los beneficios potenciales y la toxicidad. Sin embargo, se pueden obtener beneficios discretos en cuanto a supervivencia (de uno a dos meses), la paliación de los síntomas y mejora de la calidad de vida con la quimioterapia combinada. En ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha comparado el tratamiento de apoyo con este tratamiento más la quimioterapia en casos de enfermedad avanzada se ha estimado un cociente de riesgo de 0.73 (disminución de 27% en el riesgo de muerte al cabo de un año) en favor de la inclusión de la quimioterapia. El análisis económico demuestra que la quimioterapia es una medida paliativa con

una buena rentabilidad. En 20 a 30% de los pacientes presenta una respuesta objetiva del tumor a la quimioterapia combinada; sin embargo, esta respuesta es completa en menos de 5% de los casos. El promedio de supervivencia de pacientes expuestos a quimioterapia es de nueve a 10 meses, y la tasa de supervivencia a un año es de 40%. Por tanto, en los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico que desean quimioterapia es razonable administrar este tratamiento si el paciente está en condiciones plenas de caminar, no ha recibido quimioterapia previa, y es capaz de comprender y aceptar los beneficios y efectos tóxicos potenciales de este tipo de tratamiento. La quimioterapia debe incluir uno de los protocolos normalizados publicados, como paclitaxel más cisplatino o vinorrelbina más cisplatino. Los antieméticos más recientes han hecho tolerable el tratamiento de manera ambulatoria. Los fármacos nuevos con actividad demostrada contra el cáncer pulmonar no microcítico son docetaxel, irinotecán y gemcitabina. El docetaxel mejora el tiempo de supervivencia en casos de recidiva tras la quimioterapia inicial. Por otra parte, están en evaluación agentes nuevos dirigidos a receptores del factor de crecimiento y a la angiogénesis, así como a las vías de señalación. El gefitinib (Iressa) inhibe el receptor a EGF y tiene actividad antitumoral. En ensayos clínicos se están investigando las combinaciones óptimas de agentes.

Cáncer pulmonar microcítico

La supervivencia media de los pacientes con cáncer pulmonar microcítico no tratado es sólo de seis a 17 semanas, mientras que en los pacientes tratados con quimioterapia combinada esta cifra es de 40 a 70 semanas. Por tanto, la quimioterapia con o sin radioterapia o cirugía puede prolongar la vida en estos pacientes. El objetivo del tratamiento es lograr una regresión clínica completa del tumor documentada por la repetición de los procedimientos realizados al principio para establecer el estadio y que resultaron positivos. La respuesta inicial, determinada a las seis a 12 semanas desde el comienzo del tratamiento, predice tanto la supervivencia media como la supervivencia a largo plazo, y la probabilidad de curación. Los pacientes que logran una regresión clínica completa sobreviven más tiempo que aquéllos que sólo experimentan una regresión parcial que, a su vez, sobreviven más que aquéllos que no muestran respuesta. Para la supervivencia a largo plazo (más de tres años) es necesaria una respuesta completa.

Después de la valoración inicial de la extensión, se clasifica a los pacientes como portadores de un tumor limitado o extenso y como fisiológicamente capaces o incapaces de tolerar la quimioterapia combinada o el tratamiento de quimioterapia y radioterapia. La mortalidad global con quimioterapia combinada inicial, incluso en estos pacientes seleccionados, es de 1 al 5%, comparable con la tasa de mortalidad operatoria de la resección pulmonar. Este tipo de tratamiento debe reservarse a los pacientes en condiciones de caminar, sin antecedentes de quimioterapia o radioterapia, sin más problemas médicos importantes, y con función cardíaca, hepática, renal y de médula ósea adecuadas. La Po_2 arterial con aire ambiente debe superar los 6.6 kPa (50 mmHg), y no debe haber retención de CO_2. En los pacientes con limitaciones en cualquiera de estos aspectos es necesario modificar el tratamiento combinado inicial o la quimioterapia para evitar una toxicidad excesiva. En todos los pacientes estos tratamientos deben ir acompañados de un apoyo apropiado contra las

complicaciones infecciosas y hemorrágicas, y otras complicaciones médicas.

QUIMIOTERAPIA

La combinación más utilizada es etopósido más cisplatino o carboplatino, administrados cada tres semanas de forma ambulatoria y en cuatro a seis ciclos. Otro régimen eficaz está constituido por etopósido, cisplatino y paclitaxel o la combinación de irinotecán y etopósido, que confiere una mayor mediana de supervivencia pero es más tóxica que la de etopósido y cisplatino. Son esenciales un tratamiento de apoyo apropiado (tratamiento antiemético, administración de líquido y emboladas de suero salino con cisplatino, vigilancia de los recuentos sanguíneos y de la bioquímica sanguínea, vigilancia de signos de sangrado o infección y, si es necesario, administración de eritropoyetina y de factor estimulante de colonias), así como ajustar la quimioterapia según los recuentos de granulocitos mínimos. La quimioterapia combinada inicial puede provocar una granulocitopenia entre moderada e intensa (p. ej., recuentos de granulocitos <500 a 1 500/μl) y trombocitopenia (recuentos plaquetarios <50 000 a 100 000/μl). Después de los cuatro a seis ciclos iniciales se debe volver a establecer el estadio para comprobar si el paciente ha entrado en remisión clínica completa, lo cual viene indicado por la desaparición total de todas las lesiones clínicamente evidentes y de los síndromes paraneoplásicos, en una remisión parcial, o si ha habido ausencia de respuesta o avance tumoral (que se observa en 10 a 20% de los pacientes). En los pacientes que responden se suspende entonces la quimioterapia. No se ha demostrado que tenga valor una quimioterapia más prolongada. Los pacientes cuyos tumores progresan o no responden deben recibir un régimen de quimioterapia nuevo o en fase experimental. El topotecán solo o combinado con paclitaxel es activo en tal tratamiento de segunda línea. Se ha demostrado que el etopósido oral en monoterapia produce un beneficio clínico en el tratamiento inicial de los pacientes ancianos o con una situación muy mala.

RADIOTERAPIA

Se debe administrar radioterapia en todo el cerebro en dosis altas (40 Gy) a los pacientes con metástasis cerebrales documentadas. Se puede administrar irradiación craneal profiláctica (*prophylactic cranial irradiation*, PCI) a aquellos pacientes con respuestas completas, puesto que disminuye en grado relevante el desarrollo de metástasis cerebrales (que se observan en 60 a 80% de los pacientes que sobreviven dos años o más y que no reciben esta irradiación profiláctica), aunque el efecto beneficioso sobre la supervivencia es pequeño (5%). Debido a que algunos estudios indican la existencia de posibles déficit en la capacidad cognoscitiva que podrían estar relacionados con la PCI, es necesario estudiar más detenidamente la calidad de vida a largo plazo tras la PCI. Debe informarse al paciente de los riesgos y beneficios. En caso de lesiones sintomáticas progresivas en el tórax o en otras localizaciones críticas, si estas zonas no han recibido todavía radioterapia, se puede administrar este tipo de tratamiento en dosis completas (p. ej., 40 Gy en la masa tumoral torácica).

Tratamiento COMBINADO

La mayoría de los pacientes con carcinoma microcítico pulmonar en estadio limitado deben recibir terapéutica de modalidad combinada con etopósido más cisplatino (o algún otro régimen con cisplatino) y radioterapia torácica simultánea que abarca sitios de enfermedad confirmada en el tórax. Existen efectos tóxicos agudos y crónicos con la quimiorradioterapia, ante todo cuando se administran simultáneamente. Sin embargo, la radioterapia en el tórax junto con la quimioterapia reduce la tasa de recidiva local y mejora la supervivencia. Se deben seleccionar los pacientes (enfermedad limitada y una clase funcional de cero a uno con buena función pulmonar inicial) de forma que sea posible administrar la radioterapia en dosis completas sin sacrificar demasiada función pulmonar. En algunos estudios se ha demostrado que el fraccionamiento de la radioterapia en dos dosis diarias produce una toxicidad menor y aumenta la supervivencia en comparación con los tratamientos de aplicación en una sola dosis diaria.

En el caso de enfermedad extensa, no se suele propugnar la radioterapia en el tórax. Sin embargo, en los pacientes en situación favorable (p. ej., aquéllos con una clase funcional de cero a uno, buena función pulmonar y sólo un lugar de diseminación), se puede considerar el añadir la radioterapia torácica a la quimioterapia. En pacientes que se encuentran en remisión completa inducida por quimioterapia, la radioterapia parece aumentar la supervivencia. En todos los casos, si la quimioterapia es insuficiente para aliviar los síntomas del tumor local, puede añadirse un régimen de radioterapia.

Se han descrito tasas de curación de 20 a 30% en los pacientes con enfermedad limitada y de 1 a 5% en aquéllos con enfermedad extendida. En conjunto, cerca de 50% de los pacientes con enfermedad limitada y 30% de aquéllos con enfermedad extendida entran en remisión completa, y de 90 a 95% de todos los pacientes experimentan una respuesta completa o parcial. Estas respuestas elevan la supervivencia media hasta 10 a 12meses en los pacientes con enfermedad extendida y hasta 14 a 18 meses en la enfermedad limitada, a diferencia de los dos a cuatro meses que sobreviven los pacientes no tratados. Además, la mayoría de los pacientes experimentan alivio de los síntomas relacionados con el tumor y mejoría del estado funcional. Sin embargo, la conservación de una buena situación en un paciente que recibe quimioterapia ambulatoria requiere criterio y destreza por parte del oncólogo médico que administra la quimioterapia para evitar una toxicidad indebida secundaria al tratamiento. Sólo en el contexto de un protocolo clínico aprobado se deberían administrar los nuevos tratamientos como, por ejemplo, nuevas combinaciones de fármacos, un tratamiento inicial muy intensivo o una terapéutica de "reinducción" con autotrasplante de médula ósea, y formas novedosas de combinar la quimioterapia, la radioterapia y la cirugía.

Aunque no se recomienda de forma sistemática la resección quirúrgica en el cáncer pulmonar microcítico, ocasionalmente algunos pacientes con este tipo de cáncer cumplen los criterios habituales de resecabilidad (enfermedad en estadio I o II con ganglios mediastínicos negativos). Además, en algunos pacientes este diagnóstico histológico sólo se establece después de revisar la pieza de extirpación quirúrgica. Se han señalado tasas altas de curación (superiores a 25%) en este

tipo de pacientes si se utiliza quimioterapia coadyuvante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Prevención del cáncer de pulmón

Probablemente, impedir que los niños se inicien en el consumo de cigarrillos y ayudar a los adultos jóvenes a que dejen de fumar constituye la medida preventiva más eficaz para el cáncer de pulmón. Los programas para la interrupción en el hábito de fumar tienen éxito en 5 a 20% de los voluntarios; esta baja eficacia se debe a la naturaleza de la adicción a la nicotina.

La quimioprevención es un método experimental propuesto para reducir el riesgo de cáncer pulmonar. Sin embargo, hasta la fecha no se ha demostrado beneficio de estas medidas, y en la actualidad por lo menos dos agentes de quimioprevención putativos, la vitamina E y el caroteno beta, en realidad aumentan el riesgo de cáncer pulmonar en fumadores inveterados.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neoplasias pulmonares benignas

Entre las neoplasias pulmonares benignas, que representan <5% de todos los tumores primarios, destacan adenomas bronquiales y hamartomas (90% de tales lesiones), así como un grupo de neoplasias benignas muy raras (tumores epiteliales como los papilomas bronquiales, los pólipos fibroepiteliales; tumores mesenquimatosos como condromas, fibromas, lipomas, hemangiomas, leiomiomas, seudolinfomas; tumores de origen mixto como teratomas, y otras enfermedades, como endometriosis). El diagnóstico y el tratamiento primario (cirugía) son básicamente idénticos en todas estas neoplasias. Se pueden presentar en forma de tumoraciones centrales que provocan obstrucción de la vía respiratoria, tos, hemoptisis y neumonitis. Las masas pueden ser visibles o no en las radiografías, pero en general son accesibles a la fibrobroncoscopia. Otras veces se pueden presentar sin síntomas, en forma de nódulos pulmonares solitarios y, por tanto, su estudio formará parte de la evaluación de un nódulo pulmonar solitario. En todos los casos, la amplitud de la cirugía debe establecerse en el momento de la intervención, y normalmente se realiza un procedimiento conservador con la reconstrucción adecuada.

Adenomas bronquiales

Los adenomas bronquiales (el 80% de los cuales son centrales) son lesiones endobronquiales de crecimiento lento; representan 50% de todas las neoplasias pulmonares benignas. Entre 80 y 90% son carcinoides, 10 a 15% tumores adenoquísticos (o cilindromas) y 2 a 3% tumores mucoepidermoides. Los adenomas aparecen en pacientes de 15 a 60 años de edad (edad promedio de 45 años) en forma de lesiones endobronquiales que a menudo producen síntomas durante varios años. Los pacientes pueden tener una tos crónica, hemoptisis recurrente u obstrucción con atelectasia, colapso lobar, o neumonitis y formación de abscesos. Los carcinoides bronquiales, que por lo general tienen una evolución benigna, y los cánceres pulmonares microcíticos, de gran malignidad, expresan un fenotipo neuroendocrino. Los carcinoides, al igual que los carcinomas microcíticos pulmonares, pueden segregar otras hormonas como la ACTH o la arginina-vasopresina y, por tanto, pueden producir síndromes paraneoplásicos que se resuelven con la resección. En raras ocasiones, las metástasis de carcinoides bronquiales (por lo general hepáticas) producen el síndrome carcinoide, con rubefacción cutánea, broncoconstricción, diarrea y lesiones valvulares cardíacas (cap. 329), mientras que esto no ocurre con el cáncer microcítico pulmonar. Ocasionalmente, los anatomopatólogos pueden encontrar dificultades para diferenciar los carcinoides de los cánceres pulmonares microcíticos. Los tumores carcinoides con aspecto

histológico inusitadamente agresivo (denominados *carcinoides atípicos*) dan lugar a metástasis en 70% de los casos en los ganglios linfáticos regionales, el hígado o el hueso, en comparación con la tasa de 5% de metástasis en los carcinoides de histología típica.

Los adenomas bronquiales de todos los tipos, por su localización endobronquial a menudo central, suelen ser visibles mediante la fibrobroncoscopia, y es por este procedimiento como se obtiene tejido para el diagnóstico histológico. Debido a que están muy vascularizados, pueden sangrar profusamente tras la biopsia broncoscópica, y es preciso estar preparados para afrontar este problema. Es necesario tratar los adenomas bronquiales como potencialmente malignos, de manera que se requiere su extirpación, no sólo para aliviar los síntomas, sino también porque pueden ser localmente invasores, establecer metástasis y producir síndromes paraneoplásicos. El tratamiento primario de todos los tipos de adenomas bronquiales es la extirpación quirúrgica. La extensión de la cirugía se determina en el momento de la intervención, que debe ser lo más conservadora posible. A menudo, basta la broncotomía con extirpación local, resección en manguito, resección segmentaria o lobectomía. La supervivencia a los cinco años después de la resección es de 95%, y disminuye a 70% si existe afección de los ganglios regionales. No está claro el tratamiento de los carcinoides pulmonares metastásicos, puesto que pueden ser de evolución indolente, creciendo lentamente a lo largo de muchos años, o comportarse de una forma análoga al carcinoma pulmonar microcítico. Es necesario evaluar el ritmo de crecimiento y la histología del proceso en cada paciente, para establecer si son necesarias, y cuándo, la quimioterapia o la radioterapia.

Hamartomas

La incidencia máxima de los hamartomas pulmonares se produce a los 60 años de edad, y son más frecuentes en los varones. Histológicamente contienen componentes normales del tejido pulmonar (músculo liso y colágena) de forma desorganizada. Suelen ser periféricos, clínicamente silenciosos (asintomáticos) y de comportamiento benigno. A menos que los datos radiográficos sean patognomónicos de hamartoma, con calcificaciones en "palomitas de maíz", será necesaria su extirpación para el diagnóstico, en especial si se trata de un paciente fumador. La VATS puede reducir las complicaciones quirúrgicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Metástasis pulmonares

El pulmón es un lugar frecuente de metástasis de tumores primarios extrapulmonares. Por lo general, esta forma de enfermedad metastásica se considera incurable. Sin embargo, es preciso considerar dos situaciones especiales. La primera de ellas es la observación de una sombra pulmonar solitaria en la radiografía de tórax en un paciente portador de una neoplasia extrapulmonar. Esta sombra puede representar una metástasis o un nuevo tumor maligno pulmonar primario. Debido a que la evolución natural del cáncer de pulmón es peor que la de la mayor parte de los otros tumores primarios, en un paciente con un tumor extratorácico diagnosticado es útil enfocar el diagnóstico de un nódulo pulmonar único como si se tratara de un cáncer pulmonar primario, en especial si se trata de un fumador mayor de 35 años. Esto implica una valoración diagnóstica activa en busca del cáncer en otras localizaciones y, en caso de no encontrarlo, la resección quirúrgica del nódulo. La segunda es que en algunos casos es posible extirpar con intención curativa múltiples nódulos pulmonares. Se suele recomendar esta táctica si después de una valoración cuidadosa del estadio se encuentra que: 1) el paciente puede tolerar la resección pulmonar que se contempla, 2) el tumor primario ha sido tratado de forma definitiva y con éxito (ausencia de enfermedad por más de un año) y 3) todas las metástasis conocidas quedan incluidas en la resección pulmonar prevista. La clave es la selección y el estudio de los pacientes con el fin de excluir a aquéllos con tumores primarios no controlados y con metástasis extrapulmonares. Entre los tumores primarios en los que se ha tenido éxito realizando resecciones de metástasis pulmonares figuran el osteosarcoma y los sarcomas de partes blandas; los tumores de colon, recto, útero, cuello uterino y del cuerpo uterino; el cáncer de cabeza y cuello, mama, testículo y glándula salival; el melanoma; y los tumores de vejiga y riñón. Se han registrado tasas de supervivencia de 20 a 30% a los cinco años en pacientes cuidadosamente seleccionados, y los resultados más espectaculares se han obtenido en los sarcomas osteógenos, en los cuales la resección de metástasis pulmonares (que en ocasiones requiere varias toracotomías) se está convirtiendo en un método de tratamiento curativo habitual.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

American College of Chest Physicians: Diagnosis and management of lung cancer: ACCP evidence-based guidelines. Chest, 123:1S, 2003

Dy GK, Adjei AA: Novel targets for lung cancer therapy: Part I, Part II. J Clin Oncol 20:2881, 3016, 2002

Karnath B: Smoking cessation. Am J Med 112:399, 2002 [PMID: 11904115]

Keller SM et al: A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small cell lung cancer. N Engl J Med 343:1217, 2000 [PMID: 11071672]

Minna JD et al: Focus on lung cancer. Cancer Cell 1:49, 2002 [PMID: 12086887]

Mountain CF, Dresler CM: Regional lymph node classification for lung cancer staging. Chest 111:1718, 1997 [PMID: 9187199]

Mountain CF: Revisions in the international system for staging lung cancer. Chest 111:1710, 1997 [PMID: 9187198]

Mulshine JL: Screening for lung cancer: In pursuit of pre-metastatic disease. Nat Rev Cancer 3:65, 2003 [PMID: 12509768]

Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. BMJ 311:899, 1996

Pao W et al: Targeting the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase with gefitinib in non-small–cell lung cancer. Semin Cancer Biol 14:33, 2004 [PMID: 14757534]

Peto R et al: Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: Combination of national statistics with two case-control studies. BMJ 321:323, 2000 [PMID: 10926586]

Pieterman RM et al: Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 346:92, 2002

Sekido Y et al: Molecular genetics of lung cancer. Annu Rev Med 54:73, 2003 [PMID: 12471176]

Special issue dealing with all aspects of the diagnosis and treatment of small cell lung cancer. Semin Oncol 30:3, 2003

Spira A, Ettinger DS: Drug therapy: Multidisciplinary management of lung cancer. N Engl J Med 350:379, 2004 [PMID: 14736930]

Stroobants S et al: Value of FDG-PET in the management of non-small cell lung cancer. Eur J Radiol 45:49, 2003 [PMID: 12499064]

Tyczynski JE et al: Lung cancer in Europe in 2000: Epidemiology, prevention, and early detection. Lancet Oncol 4:45, 2003 [PMID: 12517539]

Zochbauer-Muller S et al: Molecular pathogenesis of lung cancer. Annu Rev Physiol 64:681, 2002 [PMID: 11826285]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer de mama: introducción

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama. En el año 2004, en Estados Unidos se produjeron aproximadamente 216 000 casos de carcinoma infiltrante de mama y 40 000 muertes por esta causa. Las neoplasias epiteliales de la mama constituyen la causa más frecuente de tumor maligno en la mujer (excepto el cáncer de piel), y representan cerca de 33% de los tumores malignos en este grupo de población. Gracias al refinamiento de la detección y al tratamiento más oportuno, la mortalidad por cáncer de mama ha comenzado a disminuir sustancialmente en Estados Unidos. En el presente capítulo no se considerarán los cánceres raros de la mama, como sarcomas y linfomas, pero se abordarán los cánceres epiteliales. El cáncer de mama humano es una enfermedad clonal; una célula individual transformada (el producto de una serie de mutaciones somáticas [adquiridas] o de línea germinal) acaba por alcanzar la capacidad para expresar su potencial maligno completo. En consecuencia, el cáncer de mama puede existir por un período largo como enfermedad no invasora o una enfermedad invasora pero no metastásica. Estos hechos tienen repercusiones clínicas muy importantes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones genéticas

Sólo 10% de los casos de cáncer de mama en el ser humano guardan relación directa con mutaciones de la línea germinal. Existen varios genes que participan en los casos familiares. El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por mutaciones hereditarias en el gen supresor de tumores p53, con aumento en la incidencia de cáncer de mama, osteosarcomas y otros tumores malignos. También se ha informado sobre mutaciones hereditarias en el gen *PTEN*.

Otro gen supresor de tumores, el *BRCA-1* (*breast cancer*), se ha identificado en el locus cromosómico 17q21; este gen codifica una proteína de dedo de cinc, y su producto puede por tanto actuar como factor de transcripción. El gen está implicado en la reparación de genes. Las mujeres que heredan un alelo mutado de este gen a partir de cualquiera de sus progenitores tienen un riesgo aproximado de 60 a 80% de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida, así como un riesgo aproximado de 33% de presentar cáncer de ovario. El riesgo es mayor en mujeres nacidas después de 1940, lo cual probablemente se debe a los efectos favorecedores que tienen los factores hormonales. Los varones que portan un alelo mutante del gen tienen mayor frecuencia de cáncer prostático y de mama. Un cuarto gen, denominado *BRCA-2*, que se ha ubicado en el cromosoma 13q12, también se vincula con una alta frecuencia de cáncer de mama en varones y mujeres.

BRCA-1 y *BRCA-2* han sido secuenciados y se han detectado mutaciones en la línea germinal; las pacientes con estas mutaciones pueden recibir asesoramiento genético. Todas las mujeres con antecedentes familiares intensos de cáncer de mama deben remitirse a programas de detección sistemática genética siempre que sea posible, en particular las mujeres de origen asquenazí que poseen una probabilidad muy alta de una mutación *BRCA-1* específica (deleción de adenina y guanina en la posición 185).

Más importante todavía que la participación que tengan estos genes en las formas hereditarias de cáncer de mama es su implicación en el cáncer de mama esporádico. Cerca de 40% de los cánceres de mama en el ser humano presenta una mutación de p53 como defecto adquirido. Ocurren mutaciones adquiridas en *PTEN* en casi 10% de los casos. No se ha informado mutación de *BRCA-1* en el cáncer de mama primario. No obstante, en algunos cánceres de mama esporádicos aparece una menor expresión del mRNA del *BRCA-1* así como una alteración en la localización intracelular de la proteína *BRCA-1*. Por otro lado, en casos esporádicos de cáncer de mama parecen haberse perdido otros tipos de actividad supresora de tumores, como se pone de manifiesto por la pérdida

de heterocigosidad de *BRCA-1* y *BRCA-2*. Por último, un oncogén dominante está implicado en 25% de los casos de cáncer de mama en el ser humano. El producto de este gen, un miembro de la superfamilia de receptores del factor de crecimiento epidérmico denominado *erbB2* (HER-2, neu), se hiperexpresa en estos cánceres de mama por amplificación génica, y esta hiperexpresión puede transformar el epitelio mamario del ser humano.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Epidemiología

El cáncer de mama es una enfermedad hormonodependiente. Las mujeres sin ovarios funcionantes que nunca reciben tratamiento restitutivo de estrógeno no padecen cáncer de mama. La proporción mujeres:varones en esta enfermedad es cercana a 150 a uno. En la mayor parte de los tumores epiteliales malignos, cuando se hace una gráfica logarítmica de la incidencia con respecto a la edad, aparece una línea recta de incremento con cada año de vida que transcurre. Una gráfica similar realizada para el cáncer de mama muestra el mismo incremento en línea recta, pero la pendiente disminuye comenzando en la edad de la menopausia. Las tres fechas de la vida de la mujer que ejercen un impacto importante sobre la incidencia del cáncer de mama son la edad de la menarca, la edad del primer embarazo a término y la edad de la menopausia. Las mujeres que presentan la menarca a los 16 años de edad tienen sólo 50 a 60% del riesgo de sufrir cáncer de mama a lo largo de la vida con respecto a las mujeres cuya menarca aparece a los 12 años de edad; el riesgo menor persiste toda la vida. De forma similar, la menopausia 10 años antes de su mediana de edad (52 años), sea de forma natural o inducida quirúrgicamente, disminuye cerca de 35% el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida. Las mujeres que tienen el primer embarazo a término a los 18 años de edad presentan un riesgo de cáncer de mama de 30 a 40% respecto al de las nulíparas. Por tanto, la duración de la vida menstrual (en especial de la fracción anterior a la primera gestación a término) es un componente sustancial del riesgo total de cáncer de mama. Estos tres factores (menarca, edad del primer embarazo a término y menopausia) pueden ser responsables de 70 a 80% de la variabilidad de la frecuencia del cáncer de mama que se observa en países diferentes. Un metaanálisis ha demostrado que la duración de la lactación materna se correlaciona con reducción sustancial del riesgo, independientemente de la paridad y de la edad a la que ocurrió el primer embarazo de término.

La variación internacional de la incidencia ha suministrado algunos de los datos más importantes respecto a la carcinogénesis hormonal. Una mujer que vive en Norteamérica hasta los 80 años de edad tiene una posibilidad entre nueve de padecer cáncer de mama infiltrante. Las mujeres asiáticas tienen un riesgo de cáncer de mama equivalente a la quinta a décima partes del de las mujeres norteamericanas y europeas occidentales. Las mujeres asiáticas tienen concentraciones sustancialmente más bajas de estrógenos y de progesterona. Estas diferencias no se pueden explicar por un fundamento genético, debido a que las mujeres asiáticas que viven en un entorno occidental tienen unas concentraciones de hormonas esteroideas sexuales y un riesgo idénticos al

de las mujeres occidentales. Estas mujeres inmigrantes y más notablemente sus hijas también difieren en gran medida en altura y peso respecto a las mujeres asiáticas que viven en Asia; la estatura y el peso son reguladores críticos de la edad de la menarca y ejercen efectos sustanciales sobre las concentraciones plasmáticas de estrógenos.

La participación de la alimentación en la etiología del cáncer de mama es objeto de controversia. Aunque existen vínculos que relacionan la ingestión calórica total y el contenido de grasa de la dieta con el riesgo de cáncer de mama, no se ha demostrado la participación precisa que tenga la grasa de la alimentación. La mayor ingesta calórica contribuye de múltiples formas al riesgo de cáncer de mama: menarca más temprana, menopausia a una edad más tardía y mayores concentraciones de estrógeno en la posmenopausia, que refleja mayores actividades de aromatasa en los tejidos adiposos. La ingesta moderada de alcohol también incrementa el riesgo por un mecanismo desconocido. Las recomendaciones sobre la abstinencia de alcohol deben ponderarse considerando otras presiones sociales y el posible efecto cardioprotector del consumo moderado de alcohol.

Entender la participación potencial de las hormonas exógenas en el cáncer de mama tiene una importancia extraordinaria porque millones de mujeres estadounidenses utilizan regularmente anticonceptivos orales y reciben hormonoterapia restitutiva (*hormone replacement therapy*, HT) durante la menopausia. Los metaanálisis más fiables respecto a la utilización de anticonceptivos orales sugieren que estos agentes apenas aumentan el riesgo de cáncer de mama, si es que lo hacen. Por lo contrario, los anticonceptivos orales tienen un efecto protector contra los tumores epiteliales ováricos y los cánceres endometriales. Mucho más controvertidos son los datos en torno a la HT en las mujeres posmenopáusicas. Datos de la Women's Health Initiative (WHI) demostraron en un diseño prospectivo y aleatorizado que los estrógenos equinos conjugados, más progestina, aumentaban el riesgo de cáncer de mama e incidentes cardiovasculares adversos, pero con disminuciones en fracturas óseas y cáncer colorrectal. En el equilibrio hubo más incidentes negativos con el tratamiento restitutivo. Sigue en marcha un ensayo de la WHI paralelo, con participación de más de 12 000 mujeres, en el que se ponen a prueba los estrógenos conjugados solos (en mujeres sometidas a histerectomía). Un metaanálisis de estudios de tratamiento restitutivo no aleatorizados sugiere que la mayor parte del beneficio que solía atribuirse al tratamiento restitutivo se explica por el estrato socioeconómico más alto de las usuarias, lo cual parece implicar un mejor acceso a los servicios médicos y conductas más sanas. Ciertos beneficios potenciales de la hormonoterapia restitutiva, como el efecto protector putativo sobre el conocimiento con la edad, no fueron valorados en la WHI. La hormonoterapia restitutiva es un campo de reevaluación rápida, pero parece (por lo menos por los puntos de ventaja del cáncer de mama y la enfermedad cardiovascular) que hay buenas razones para preocuparse del uso a largo plazo de la hormonoterapia restitutiva.

Aparte de otros factores, la radiación puede ser un factor de riesgo en las mujeres jóvenes. Las mujeres que se han expuesto antes de los 30 años a radiación en forma de múltiples radioscopias (200 a 300 cGy) o a tratamiento de la enfermedad de Hodgkin (>3 600 cGy) tienen un incremento

sustancial del riesgo de cáncer de mama, mientras que la exposición a la radiación después de los 30 años de edad parece tener un efecto cancerígeno mínimo sobre la mama.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

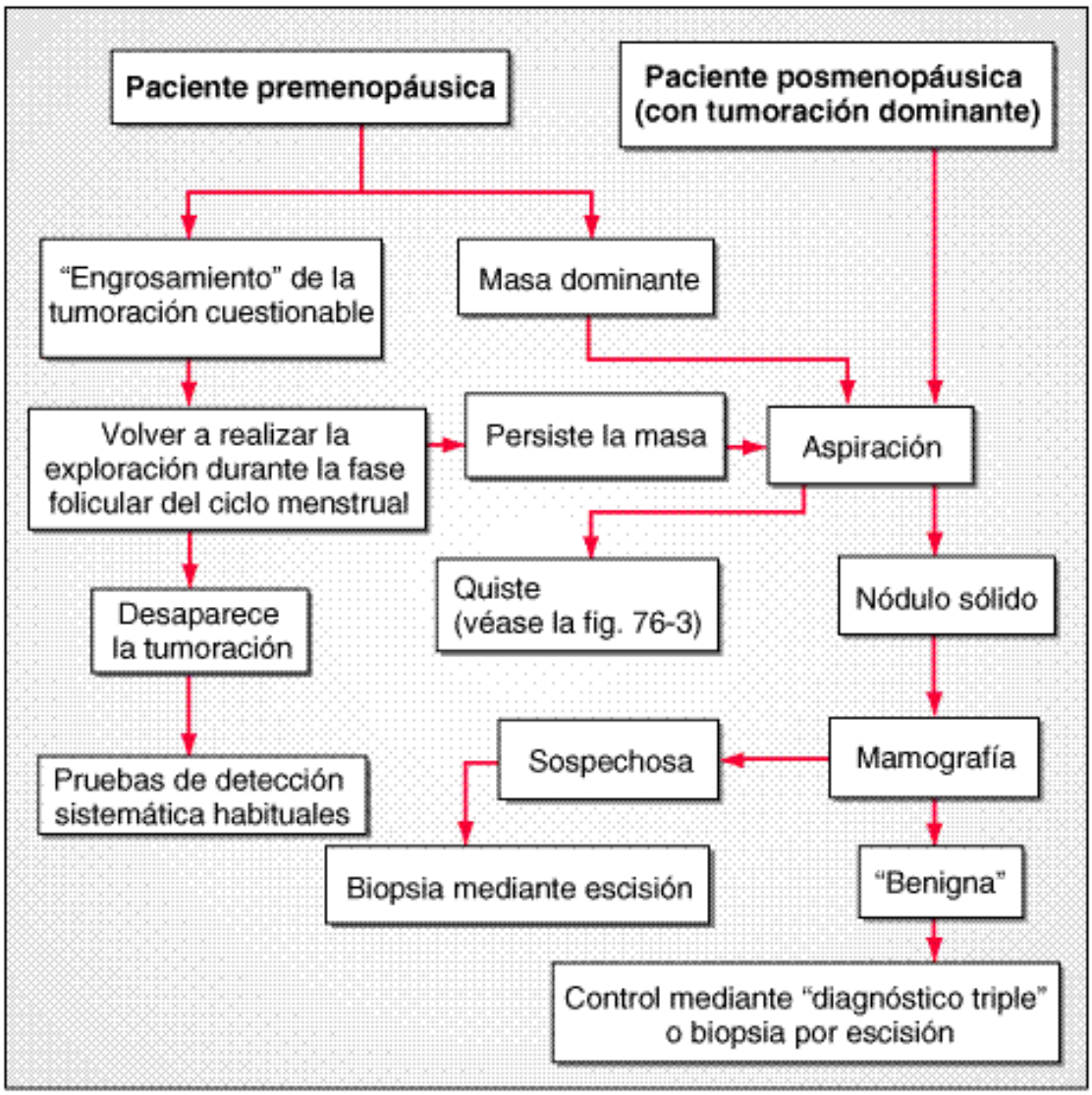
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Evaluación de los nódulos de mama en varones y mujeres

Debido a que la mama es un órgano en el que con frecuencia aparecen tumores malignos en la mujer, y debido a que a menudo proporciona datos de enfermedades sistémicas subyacentes tanto en los varones como en las mujeres, la evaluación de la mama constituye una parte esencial de la exploración física. Por desgracia, los internistas no suelen explorar las mamas en el varón y, en las mujeres, consideran apropiado que esta evaluación la realicen los ginecólogos. Debido a la vinculación entre detección precoz y buenos resultados, es importante que el médico detecte las alteraciones mamarias en la fase más precoz posible para iniciar un estudio diagnóstico definitivo en este momento. Por esta razón, se debe enseñar a todas las mujeres a realizar la autoexploración de las mamas (*breast self-examination*, BSE). Aunque el cáncer de mama es infrecuente en el varón, las lesiones unilaterales deben ser estudiadas de la misma manera que en las mujeres, teniendo en cuenta que la ginecomastia en el varón puede iniciarse en ocasiones como una lesión unilateral y que suele ser asimétrica.

Casi todos los cánceres de mama se diagnostican a través de la biopsia de un nódulo detectado en la mamografía o mediante palpación. Se han desarrollado algoritmos para aumentar la probabilidad del diagnóstico del cáncer de mama y de esa manera reducir la frecuencia de biopsias innecesarias (fig. 76-1).

FIGURA 76-1.



Método de diagnóstico en casos de tumoración mamaria palpable.

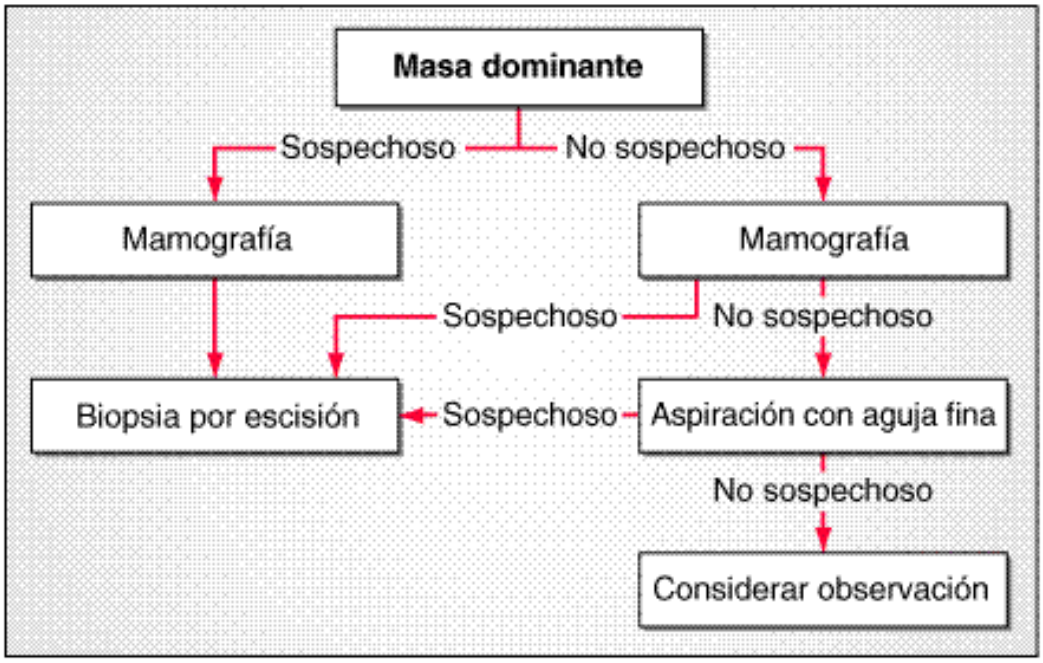
Tumoración mamaria palpable

Se debe recomendar encarecidamente a las mujeres que se hagan un examen de mama cada mes. Si bien un estudio ciertamente imperfecto efectuado en China sugirió que la BSE no modifica la supervivencia, por simples razones de seguridad es recomendable realizar el procedimiento. El beneficio mínimo de esta práctica es el aumento en la probabilidad de detección de una tumoración pequeña que puede tratarse con una cirugía más limitada. La exploración de las mamas por parte del médico se debe realizar con luz adecuada para poder observar la presencia de retracción y de otros cambios cutáneos. Es necesaria la inspección del pezón y la areola, y se debe intentar provocar la secreción a través del pezón. Se deben explorar todos los grupos ganglionares linfáticos regionales, realizando la medición de cualquier lesión observada. Aunque las lesiones que presentan ciertas características tienen más probabilidades de ser malignas (lesiones duras, irregulares, adheridas o fijas, indoloras), la exploración física por sí misma no puede excluir la malignidad. Además, la negatividad en la mamografía en casos de un bulto persistente en la mama no excluye la posibilidad de un tumor maligno.

En las mujeres premenopáusicas, las lesiones de carácter equívoco o que no levantan sospecha en la exploración física deben estudiarse de nuevo a las dos a cuatro semanas, durante la fase folicular

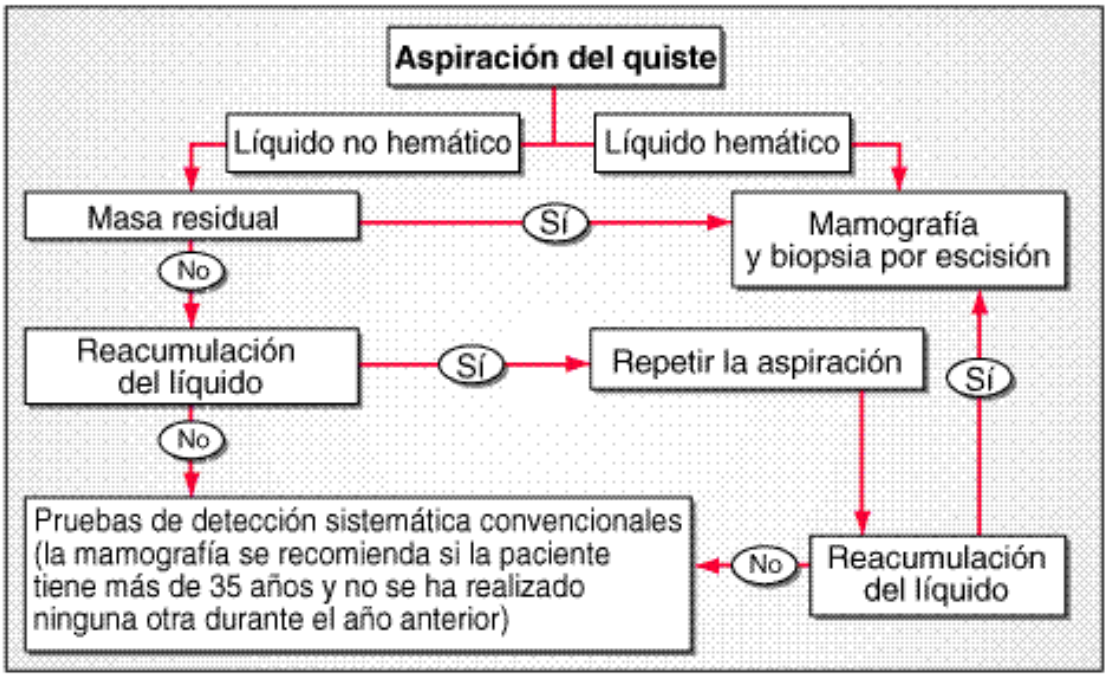
del ciclo menstrual. El mejor momento para la exploración de las mamas es entre los días cinco y siete del ciclo. La detección de una tumoración dominante en una mujer posmenopáusica, o de una dominante que persiste a lo largo del ciclo menstrual en una mujer premenopáusica, obliga a la punción-aspiración con aguja fina de la misma, o bien, a la remisión de la paciente al cirujano. En los casos en que se aspira fluido no hemático y que, por tanto, la lesión se considera curada, el diagnóstico (quiste) y el tratamiento se llevan a cabo de manera simultánea. Las lesiones sólidas persistentes, recurrentes, complejas o correspondientes a quistes con contenido hemático requieren estudio mediante mamografía y biopsia, aunque en las pacientes seleccionadas se puede aplicar la técnica del diagnóstico triple (palpación, mamografía, aspiración) para evitar la biopsia (figs. 76-1, 76-2, y 76-3). Para diferenciar los quistes de las lesiones sólidas se puede realizar ecografía en vez de punción-aspiración con aguja fina. La ecografía no permite detectar todas las masas sólidas; por tanto, una tumoración palpable que no se ve en la ecografía debe considerarse presumiblemente sólida.

FIGURA 76-2.



Técnica del "diagnóstico triple".

FIGURA 76-3.



Tratamiento del quiste de mama.

Es esencial considerar varios puntos al poner en práctica estos algoritmos de tratamiento. En primer término, el análisis del factor de riesgo no es parte de la estructura de decisiones. No hay una gama de factores de riesgo cuya presencia o ausencia pueda utilizarse para descartar la biopsia. En segundo lugar, la punción-aspiración con aguja fina sólo se debe llevar a cabo en centros hospitalarios en los que se haya demostrado experiencia en la obtención y el análisis de estas muestras. Aunque la probabilidad de cáncer es baja cuando se obtiene una "negatividad triple" (bulto de palpación benigna, mamografía negativa y negatividad en la punción-aspiración con aguja fina), todavía no es in-existente y la paciente y el médico deben tener en cuenta el riesgo aproximado de 1% de resultados falsamente negativos. En tercer lugar, diversas técnicas tradicionales como la resonancia magnética, la ecografía y las técnicas de imagen sestamibi no permiten excluir la necesidad de la biopsia, aunque en ocasiones pueden motivarla.

Mamografía patológica

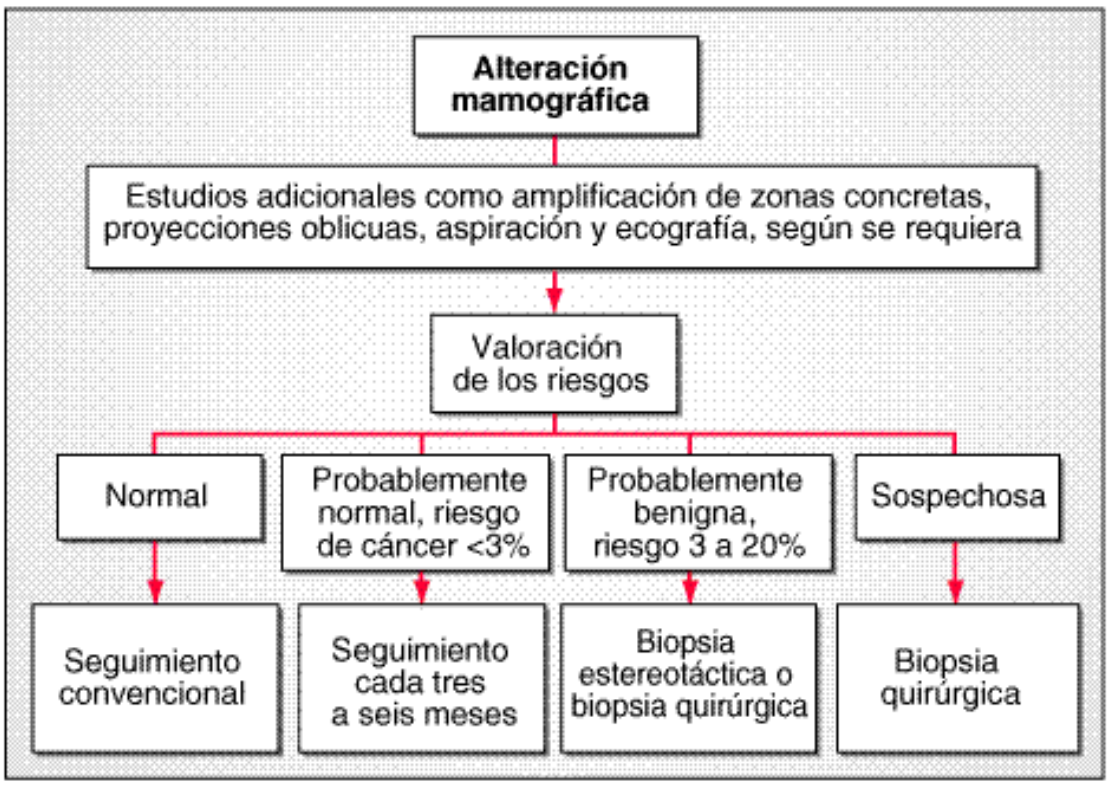
La mamografía de detección sistemática no se debe confundir con la mamografía diagnóstica, que se realiza tras la detección de una anomalía palpable. La mamografía diagnóstica tiene como objetivo la evaluación del resto de la mama antes de que se realice la biopsia, y en ocasiones forma parte de la estrategia de la triple prueba para excluir una biopsia inmediata.

Las alteraciones sutiles que se detectan al principio en la mamografía de detección sistemática deben evaluarse con cuidado mediante compresión o proyecciones amplificadas. Estas alteraciones son los grupos de microcalcificaciones, las zonas de densidad aumentada (en particular si tienen un patrón espiculado) y las zonas de distorsión de la arquitectura de reciente aparición o de agrandamiento progresivo. En algunas lesiones no palpables la ecografía puede ser útil para identificar los quistes o guiar la biopsia. Cuando no existe una lesión palpable y los estudios mamográficos detallados son inequívocamente benignos, se debe realizar un seguimiento

sistemático apropiado para la edad de la paciente.

Cuando en una lesión mamográfica no palpable existe un bajo índice de sospecha, es razonable realizar el seguimiento mediante mamografía a los tres a seis meses. El estudio diagnóstico de las lesiones indeterminadas y sospechosas ha aumentado en complejidad tras la aparición de la biopsia estereotáctica. Morrow et al. han sugerido que estos procedimientos están indicados en las lesiones que requieren biopsia pero que quizá son benignas, es decir, en los casos en los que el procedimiento probablemente va a eliminar la necesidad de cirugía adicional. Cuando la lesión es probable que sea maligna, se debe realizar biopsia de escisión, con técnica de localización con arpón. Otros autores han propuesto una aplicación más frecuente de la biopsia estereotáctica en las lesiones no palpables teniendo en cuenta aspectos económicos y debido a que el diagnóstico permite una planificación terapéutica más rápida. Sin embargo, el diagnóstico de lesión maligna en una biopsia estereotáctica no elimina la necesidad de un procedimiento quirúrgico definitivo, particularmente si se va a intentar la conservación de la mama. Por ejemplo, tras una biopsia de mama con localización mediante arpón (es decir, una escisión local) después de un diagnóstico de malignidad en la biopsia estereotáctica, todavía puede requerirse la reescisión para que los bordes quirúrgicos de la pieza no estén infiltrados por el tumor. Hasta cierto punto, estas cuestiones se deciden según el patrón de remisión de las pacientes y la disponibilidad de los recursos necesarios para la realización de biopsias estereotácticas. En la figura 76-4 se reseña un criterio razonable para atender el problema.

FIGURA 76-4.



Consideraciones respecto a las alteraciones detectadas en la mamografía.

Tumefacciones mamarias en mujeres embarazadas o lactantes

Durante el embarazo, las mamas crecen por efecto de los estrógenos, la progesterona, la prolactina y el lactógeno placentario humano. La lactación es suprimida por la progesterona, que bloquea los efectos de la prolactina. Tras el parto, la lactación se estimula por la disminución de las concentraciones de progesterona, que hace que los efectos de la prolactina no se contrarresten. La aparición de una tumoración o tumefacción dominante durante el embarazo o la lactancia nunca debe atribuirse a cambios hormonales, y tampoco se debe realizar nunca biopsia bajo anestesia local en estas circunstancias. El cáncer de mama afecta a una de cada 3 000 a 4 000 embarazadas. Estadio por estadio, el cáncer de mama en este período es diferente del que se observa en mujeres premenopáusicas ingrávidas. Sin embargo, las embarazadas a menudo tienen enfermedad más avanzada, en virtud de que no se consideró por completo la importancia de la tumoración mamaria. Los tumores mamarios persistentes en mujeres gestantes o lactantes *no pueden* atribuirse a cambios benignos a partir de los datos físicos; en estos casos es necesaria la remisión inmediata a valoración diagnóstica.

Tumoraciones mamarias benignas

Aproximadamente sólo una de cada cinco a 10 biopsias de mama lleva al diagnóstico de cáncer, aunque la tasa de positividad de las biopsias presenta variaciones en los distintos países. (Estas variaciones pueden estar relacionadas con la interpretación y con la disponibilidad de la mamografía.) La inmensa mayoría de las masas mamarias benignas se deben a enfermedad "fibroquística", un término descriptivo de la presencia de pequeños quistes repletos de líquido con hiperplasia epitelial y del tejido fibroso de grado leve. No obstante, el término de enfermedad fibroquística es un diagnóstico histológico y no clínico, y en las mujeres en las que se ha realizado biopsia con resultados de benignidad existe un riesgo mayor de cáncer de mama que en las mujeres que nunca se han sometido a biopsia. El subgrupo de mujeres con hiperplasia ductal o lobulillar (cerca de 30% de las pacientes), en particular el pequeño porcentaje (3%) con hiperplasia atípica, presenta un riesgo cuatro veces mayor de cáncer de mama que las mujeres en las que no se realiza biopsia, y este aumento del riesgo es de nueve veces en las mujeres de esta categoría que además tienen algún familiar en primer grado con cáncer de mama. Por tanto, es necesario un seguimiento cuidadoso de estas pacientes. Por lo contrario, las pacientes en las que el diagnóstico de la biopsia es de benignidad y sin hiperplasia atípica, el riesgo es escaso y pueden controlarse mediante un seguimiento estándar.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pruebas de detección sistemática

El cáncer de mama es exclusivo dentro del grupo de tumores epiteliales del adulto debido a que se ha demostrado que las pruebas para su detección sistemática (en forma de mamografías anuales) mejoran la supervivencia. Los metaanálisis en los que se ha estudiado la evolución de todos los ensayos clínicos aleatorizados en los que se ha utilizado mamografía demuestran de manera concluyente una reducción de 25 a 30% de la posibilidad de fallecer debido a un cáncer de mama cuando se realizan mamografías de detección sistemática anuales después de los 50 años de edad; los datos obtenidos en las mujeres con una edad comprendida entre 40 y 50 años son casi tan buenos como los anteriores. Si bien persiste la controversia en torno a la valoración mamográfica con fines de detección, la preponderancia de los datos, al igual que la evaluación de la bibliografía por parte de este autor, sigue apoyando firmemente los beneficios positivos de la mamografía de detección. Nuevos análisis de estudios aleatorizados antiguos han sugerido que la detección puede no funcionar. Si bien no es posible corregir los defectos en algunos estudios, la mayoría de los expertos, incluidos los grupos de la American Society of Clinical Oncology y la American Cancer Society, siguen considerando que los estudios de detección confieren un beneficio sustancial. Por otra parte, el gran descenso en la mortalidad del cáncer de mama que se observó en el último decenio es poco probable que deba atribuirse únicamente a los adelantos en el tratamiento. Parece prudente recomendar la mamografía anual en las mujeres después de los 40 años de edad. Aunque en ningún ensayo clínico aleatorizado sobre la autoexploración de la mama (BSE) se ha demostrado una mejoría en la supervivencia, su mayor efecto beneficioso parece ser la identificación de los tumores que se prestan a un tratamiento local conservador. Los adelantos en la tecnología mamográfica, como la mamografía digital, la utilización sistemática de proyecciones con amplificación y una mayor experiencia en la interpretación mamográfica en combinación con las nuevas técnicas diagnósticas (resonancia magnética, espectroscopia con resonancia magnética, tomografía con emisión de positrones, etc.) pueden hacer que sea posible identificar el cáncer de mama con mayor fiabilidad y precocidad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estadificación

La determinación correcta del estadio en los pacientes con cáncer de mama reviste una extraordinaria importancia. No sólo permite un pronóstico exacto, sino que en muchos casos la toma de decisiones terapéuticas se basa en gran medida en la clasificación TNM (cuadro 76-1). Es necesario interpretar con cautela la comparación con series históricas, puesto que en los últimos 20 años se ha modificado la clasificación en estadios.

Cuadro 76-1. Estadificación del cáncer de mama

TUMOR PRIMARIO (T)	
T0	Ausencia de signos de tumor primario
TIS	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor ≤2 cm
Actualización--> T1a	≤0.5 cm de diámetro máximo
T1b	>0.5 pero ≤1 cm de diámetro máximo
T1c	>1 cm pero ≤2 cm de diámetro máximo <--Actualización
T2	Tumor >2 cm pero ≤5 cm
T3	Tumor >5 cm
T4	Extensión a la pared torácica, inflamación, lesiones satélite, ulceraciones
Actualización--> T4a	Extensión a la pared torácica
T4b	Edema (incluyendo piel de naranja) o ulceración de la piel de la mama o nódulos cutáneos satélite limitados a la misma mama
T4c	Ambos (T4a y T4b)
T4d	Carcinoma inflamatorio <--Actualización
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
N0	Ausencia de tumor en los ganglios regionales
N1	Metástasis en los ganglios homolaterales, móviles
N2	Metástasis en los ganglios homolaterales en conglomerado o fijos
N3	Metástasis en los ganglios mamarios internos homolaterales

METÁSTASIS A DISTANCIA (M)			
M0	Ausencia de metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia (comprende la diseminación a los ganglios supraclaviculares homolaterales)		
AGRUPACIÓN DE ESTADIOS			
Estadio 0	TIS	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

Fuente: Con la autorización del American Joint Committee on Cancer (AJCC), 1992, Chicago, IL. La fuente original de este material es el *AJCC Manual for Staging of Cancer,* 4th ed, publicado por Lippincott-Raven Publisher, PA.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

CÁNCER DE MAMA PRIMARIO

En una serie de ensayos clínicos aleatorizados, realizados tanto en Estados Unidos como en otros países, se ha demostrado que los tratamientos conservadores de la mama, que consisten en la extirpación del tumor primario mediante alguna forma de tumorectomía con o sin irradiación mamaria, tienen como resultado una supervivencia tan buena como la obtenida tras procedimientos extensos, como la mastectomía o la mastectomía radical modificada, con o sin radioterapia posterior. La radiación mamaria poslumpectomía reduce en gran medida el riesgo de recurrencia en la mama. Aunque la conservación de este órgano supone una posibilidad de recidiva local, la supervivencia a 10 años continúa siendo tan buena como la obtenida tras cirugía más radical. De forma análoga, la radioterapia posquirúrgica en los ganglios linfáticos tras la mastectomía también mejora la supervivencia. Debido a que la radioterapia puede disminuir la tasa de recidiva local o regional, y, en mujeres con tumores primarios de alto riesgo (es decir, de tamaño T2, con bordes quirúrgicos positivos, ganglios positivos), puede considerarse su utilización después de la mastectomía. En el momento actual, cerca de la tercera parte de las pacientes estadounidenses son tratadas mediante tumorectomía. Sin embargo, la cirugía conservadora de la mama no es adecuada para todas las pacientes. Por ejemplo, no permite tumores de más de 5 cm (o menores si la mama es pequeña), en el caso de tumores que afectan al complejo pezón-areola, para tumores con enfermedad intraductal extensa que afectan a múltiples cuadrantes de la mama, en mujeres con antecedentes de enfermedad vascular de la colágena, y en mujeres que no tienen la motivación de conservar la mama o con dificultades de acceso a la radioterapia. Sin embargo, estos grupos probablemente no constituyan más de 33% de los casos que se tratan con mastectomía. Por consiguiente, un gran número de mujeres se someterá a mastectomía, aun cuando con seguridad se podría evitar este procedimiento y probablemente esto se haría si se les asesorara en forma apropiada.

Un componente intraductal extenso es un índice de predicción de recidiva en la mama, al igual que otras variables clínicas. La afección ganglionar linfática axilar y la afección de vasos sanguíneos o linfáticos por un tumor mamario metastásico suponen una mayor tasa de recidiva local, pero no constituyen contraindicaciones del tratamiento conservador del órgano. Cuando se excluye a estas pacientes, y cuando se logra una tumorectomía con bordes quirúrgicos negativos en cuanto a

tumor, la conservación de la mama conlleva una tasa de recidivas en el propio órgano de menos de 10%. La supervivencia de las pacientes que sufren recidiva en la mama es algo peor que las que no presentan esta complicación. Por tanto, la recidiva en la mama es una variable pronóstica negativa respecto a la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, la recidiva en la mama no es la *causa* de la metástasis a distancia. Si la recidiva en la mama causara la enfermedad metastásica, las mujeres tratadas con tumorectomía, que sufren una tasa más alta de recidivas en la mama, deberían tener una supervivencia menor que las tratadas con mastectomía, y no es así. La mayoría de las pacientes debe consultar con un oncólogo radioterapeuta antes de tomar la decisión respecto al tratamiento local. Sin embargo, ha ganado una amplia aceptación un método de consulta multidisciplinaria en el cual el cirujano, el oncólogo radioterapeuta, el oncólogo médico, y otros profesionales colaboran en la evaluación y desarrollan un plan terapéutico, de manera que en general las pacientes lo consideran muy provechoso.

Tratamiento coadyuvante

El empleo de un tratamiento sistémico después de tratamiento local del cáncer de mama, mejora la supervivencia. Más de 33% de las mujeres que por lo demás morirían de cáncer mamario metastásico se mantienen libres de enfermedad cuando se tratan con el régimen sistémico apropiado.

Variables pronósticas

Las variables pronósticas más importantes derivan de la *estadificación del tumor.* El tamaño de éste y las características de los ganglios linfáticos axilares ofrecen una información razonablemente precisa de la probabilidad de recidiva tumoral. En el cuadro 76-2 se muestra la relación entre el estadio anatomopatológico y la supervivencia a los cinco años. En la mayoría de las mujeres, sólo estos datos definen fácilmente la necesidad de un tratamiento complementario. En ausencia de metástasis ganglionares, la afección de microvasos (sean sanguíneos o linfáticos) en los tumores se considera por muchos autores como casi equivalente a la afección ganglionar linfática. La máxima controversia se refiere a las mujeres de pronóstico intermedio. *Rara vez se justifica la quimioterapia coadyuvante en la mayoría de las mujeres con tumores <1 cm de tamaño cuyos ganglios linfáticos axilares son negativos.* El adelanto más interesante en este campo consiste en analizar los patrones de expresión génica de los tumores a partir de los ordenamientos generales de expresión génica.

Cuadro 76-2. Supervivencia a cinco años en cáncer de mama, según estadio

Estadio	Supervivencia a los cinco años (porcentaje de pacientes)
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

Fuente: Modificado del National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER).

Se han investigado otras variables de utilidad para el pronóstico, algunas de las cuales parecen influir en la supervivencia libre de enfermedad y en la global. Lo que está menos claro es si añaden información a la que ofrece la estadificación mediante el examen patológico.

El *estado referente a receptores de estrógeno y progesterona* es de importancia para el pronóstico. Los tumores que carecen de alguno de estos receptores, o de ambos, tienen mayor probabilidad de recurrencia que los tumores que los tienen.

Varias *medidas de la tasa de crecimiento del tumor* se correlacionan con recidivas tempranas. El análisis de fase S, que utiliza la citometría de flujo, es el método de medición más preciso. También son útiles las evaluaciones indirectas de la fase S en las que se utilizan antígenos rela-cionados con el ciclo celular, como PCNA (Ki67). Diversos estudios sugieren que los tumores con una alta proporción (más que la mediana) de células en la fase S conllevan mayor riesgo de recidiva y que la quimioterapia ofrece el máximo beneficio para la supervivencia en pacientes con estos tumores. Por esta razón, algunos clínicos utilizan la valoración de la fase S como un factor decisivo para instaurar tratamiento coadyuvante cuando no están claras otras características patológicas. La valoración del contenido de DNA en la forma de haploidía es de valor modesto, y los tumores no diploides tienen un pronóstico un poco peor.

También la *clasificación histológica* se ha utilizado para establecer el pronóstico. Los tumores con un grado nuclear deficiente tienen un mayor riesgo de recurrencia que aquéllos con un grado nuclear satisfactorio. Medidas semicuantitativas como la calificación de Elston mejoran la reproducibilidad de este parámetro.

También son útiles los *cambios moleculares en el tumor.* Los tumores que sobreexpresan *erbB2 (*HER-2/neu) o que tienen un gen p53 mutado conllevan un peor pronóstico. Se ha enfocado especial interés a la sobreexpresión de *erbB2* según se mide mediante histoquímica o mediante hibridación *in situ* con fluorescencia. En manos expertas cualquiera de los dos métodos es aceptable. Los tumores que sobreexpresan *erbB2* tienen mayor probabilidad de responder a dosis más altas de regímenes que contienen doxorrubicina. Por esta razón, la expresión de *erbB2* por lo general vale la pena medirla como recurso para decidir sobre el tratamiento. Se esperan con gran

interés los resultados de los ensayos de tratamiento coadyuvante que se están realizando para evaluar la participación de los anticuerpos monoclonales HER-2/neu (trastuzumab).

Para crecer, un tumor debe generar una nueva vasculatura (cap. 69). Un mayor número de microvasos en un tumor, ante todo cuando están situados en los llamados "puntos calientes", conlleva peor pronóstico.

Otras variables que se han utilizado para evaluar el pronóstico incluyen las proteínas relacionadas con invasividad, como la colagenasa de tipo IV, la catepsina D, el activador de plasminógeno, el receptor al activador de plasminógeno y el gen supresor de metástasis *nm23.* Ninguno de éstos se ha aceptado ampliamente como variable de importancia para el pronóstico en la toma de decisiones terapéuticas. Un problema inherente a la interpretación de estas variables para el pronóstico es que la mayor parte de ellas no se han analizado en un estudio en que se utilice una cohorte importante de pacientes.

Regímenes coadyuvantes

El término tratamiento coadyuvante se refiere al empleo de modalidades de tratamiento sistémico en pacientes cuya enfermedad conocida ha recibido tratamiento local pero que tienen riesgo de recidivas. La selección de la quimioterapia u hormonoterapia complementaria adecuada es objeto de una intensa controversia en algunas situaciones. Los metaanálisis han ayudado a definir los límites generales del tratamiento, pero no permiten elegir pautas óptimas o seleccionar la pauta en ciertos subgrupos de pacientes. En el cuadro 76-3 se ofrece un resumen general de recomendaciones. En general, las mujeres premenopáusicas en las cuales está indicada alguna forma de tratamiento general deberían recibir quimioterapia con multifarmacia. El tratamiento antiestrogénico (tamoxifén) mejora la supervivencia en las pacientes premenopáusicas con presencia de receptores de estrógenos en el tejido tumoral, y se debe administrar tras la finalización de la quimioterapia. También la castración profiláctica puede acompañarse de un beneficio sustancial en términos de supervivencia (principalmente en las pacientes con receptores de estrógenos positivos), pero este tratamiento no se ha empleado mucho en este país.

Cuadro 76-3. Modalidades propuestas de tratamiento complementario

Grupo de edad	Situación de los ganglios linfáticos[a]	Situación de receptores hormonales endocrinos	Tumor	Recomendaciones
Premenopáusica	Positivos	Cualquiera	Cualquiera	Quimioterapia con múltiples fármacos + tamoxifén si existe positividad para receptores hormonales

Premenopáusica	Negativos	Cualquiera	>2 cm o de 1 a 2 cm con otras variables de mal pronóstico	Quimioterapia con múltiples fármacos + tamoxifén si existe positividad para receptores hormonales
Posmenopáusica	Positivos	Negativos	Cualquiera	Quimioterapia con múltiples fármacos
Posmenopáusica	Positivos	Positivos	Cualquiera	Tamoxifén con o sin quimioterapia
Posmenopáusica	Negativos	Positivos	>2 cm o 1 a 2 cm con otras variables de mal pronóstico	Tamoxifén
Posmenopáusica	Negativos	Negativos	>2 cm o 1 a 2 cm con otras variables de mal pronóstico	Considerar la quimioterapia con múltiples fármacos

[a] Determinada por anatomía patológica.

Los datos respecto a las mujeres posmenopáusicas son también controvertidos. El impacto de la quimioterapia complementaria es cuantitativamente menos claro que en las mujeres premenopáusicas, aunque se ha demostrado cierta ventaja en la supervivencia. La primera decisión a tomar es la de si se debe administrar quimioterapia o tamoxifén. Si bien el tratamiento complementario con tamoxifén mejora la supervivencia, sea cual sea la situación ganglionar axilar, la mejoría es discreta en aquellas pacientes en las cuales están afectados muchos ganglios linfáticos. Por esta razón, lo habitual es administrar quimioterapia a las mujeres posmenopáusicas sin contraindicaciones médicas y con más de un ganglio linfático positivo; es frecuente administrar tamoxifén simultáneamente o después de la quimioterapia. En mujeres posmenopáusicas en las cuales está justificado el tratamiento general, pero cuyo pronóstico es más favorable, se puede utilizar el tamoxifén en forma de monoterapia. Datos provenientes del ensayo ATAC, en el cual se asignaron al azar más de 9 000 mujeres a la administración de tamoxifén, anastrazol (un inhibidor de aromatasa) o la combinación de ambos, demostró que el anastrazol era mejor que el tamoxifén o la combinación para prevenir la recurrencia en un seguimiento de 32 meses. Se requiere mayor tiempo para definir si estas observaciones persistirán en un seguimiento más prolongado y establecer si serán problema otros efectos en las enfermedades cardiovasculares.

La mayor parte de las comparaciones entre las pautas de quimioterapia complementaria muestran escasas diferencias entre ellas. Sin embargo, los protocolos que contienen doxorrubicina parecen

presentar ligeras ventajas.

Una modalidad (denominada también quimioterapia neocomplementaria) implica administrar el tratamiento complementario antes de la cirugía y la radioterapia definitivas. Debido a que la tasa de respuesta objetiva de las pacientes con cáncer de mama al tratamiento general en esta situación supera un valor de 75%, muchas pacientes "son rebajadas de estadio", por lo cual pueden convertirse en candidatas al tratamiento conservador de la mama. En por lo menos un gran ensayo clínico aleatorizado no se han observado diferencias en la mejora de la supervivencia con este método.

Otros tratamientos complementarios que están siendo investigados comprenden la utilización de nuevos fármacos como paclitaxel y docetaxel y el tratamiento basado en modelos cinéticos y biológicos alternativos. En estos protocolos, se administran por separado dosis altas de agentes en monoterapia en ciclos con una intensidad de dosis relativamente alta. En un ensayo clínico aleatorizado y de gran tamaño efectuado en pacientes con metástasis ganglionares se sugiere que las pacientes tratadas con doxorrubicina-ciclofosfamida durante cuatro ciclos, seguido de cuatro ciclos de paclitaxel, presentan una supervivencia considerablemente mejor que las tratadas únicamente con doxorrubicina-ciclofosfamida; este resultado no ha sido confirmado por otro estudio grande. El uso de taxano sigue siendo tema de controversia. El tratamiento con dosis muy altas y trasplante de células progenitoras en el contexto complementario no ha demostrado ser superior al tratamiento con dosis estándares, motivo por el cual no debe usarse de manera sistemática.

Tratamiento general en la enfermedad metastásica

Casi 50% de las pacientes tratadas por cáncer de mama aparentemente circunscrito presentan metástasis. Si bien algunas de ellas pueden salvarse por combinaciones de tratamiento general y local, la mayoría termina por sucumbir. Las metástasis en tejidos blandos, huesos y órganos sólidos (pulmón e hígado) son responsables cada una de ellas de 33% de las recidivas iniciales. Sin embargo, en el momento de la muerte la mayoría de las pacientes presenta afección ósea. Las recidivas pueden aparecer en cualquier momento después del tratamiento primario. De hecho, cerca de 50% de todas las recidivas iniciales de cáncer de mama se producen más de cinco años después del tratamiento inicial.

Debido a que este diagnóstico de enfermedad metastásica altera tan drásticamente la perspectiva del paciente, no debe hacerse sin una biopsia. Todo oncólogo ha visto pacientes con tuberculosis, litiasis biliar, hiperparatiroidismo primario u otra enfermedad no maligna diagnosticadas y tratadas erróneamente de cáncer de mama metastásico. Se trata de un error catastrófico que justifica realizar la biopsia en todas las pacientes en el momento de la sospecha inicial de la enfermedad metastásica.

La elección del tratamiento óptimo requiere la consideración de las necesidades de tratamiento local, de la situación médica global de la paciente y del estado de los receptores hormonales del tumor, y también requiere el juicio clínico. Debido a que el tratamiento de la enfermedad general es

paliativo, es necesario ponderar la toxicidad potencial de los tratamientos y las tasas de respuesta. Un cierto número de variables influyen en la respuesta al tratamiento general. Por ejemplo, la presencia de receptores de estrógenos y de progesterona constituye indicaciones de mucho peso en favor de utilizar un tratamiento endocrino, debido a que la tasa de respuesta de los tumores que expresan ambos receptores se puede aproximar a 70%. Por otra parte, es improbable que las pacientes con un intervalo sin enfermedad de corta duración, con enfermedad visceral de rápido avance, con linfangitis pulmonar o con enfermedad intracraneal respondan al tratamiento endocrino.

En muchos casos, se puede reservar el tratamiento general mientras la paciente recibe un tratamiento local apropiado. No está de más insistir en la eficacia de la radioterapia y ocasionalmente de la cirugía para aliviar los síntomas de las metástasis, ante todo cuando están implicadas localizaciones óseas. Muchas pacientes con enfermedad ósea exclusiva o dominante tienen una evolución relativamente indolente. En estas circunstancias, la quimioterapia general tiene un efecto discreto, mientras que la radioterapia puede ser eficaz durante largos períodos. Otros tratamientos generales, como el estroncio-89 con o sin bisfosfonatos pueden aportar beneficios paliativos sin inducir una respuesta objetiva. La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica y ciertamente todos los que presentan afección ósea deben recibir bisfosfonatos de manera simultánea. Dado que el objetivo del tratamiento es mantener el bienestar durante el mayor tiempo posible, se debe hacer hincapié en evitar las complicaciones más peligrosas de la enfermedad metastásica, entre las cuales figura la fractura patológica del esqueleto axial y la compresión medular. La aparición de un dolor de espalda nuevo en los pacientes con cáncer debe explorarse de forma detallada y urgente; esperar a la aparición de síntomas neurológicos puede resultar catastrófico. También la afección metastásica de los órganos endocrinos puede provocar una profunda disfunción, como la insuficiencia suprarrenal y el hipopituitarismo. De forma similar, la obstrucción del árbol biliar u otra afección de la función de un órgano se puede aliviar mejor con tratamiento local que con una modalidad general.

Tratamiento endocrino

El tejido mamario normal presenta dependencia de los estrógenos. Tanto el cáncer de mama primario como el metastásico pueden retener este fenotipo. El mejor método de establecer si un cáncer de mama es hormonodependiente es la evaluación de la presencia de receptores de estrógenos y de progesterona en el tumor. Los tumores positivos para receptores de estrógenos y negativos para receptores de progesterona presentan una tasa de respuesta cercana a 30%. Los tumores que tienen ambos receptores poseen una tasa de respuesta que se aproxima a 70%. Si no existe ninguno de los receptores, las tasas de respuesta objetiva son inferiores a 10%. Los análisis de receptores ofrecen información para la prescripción correcta de los tratamientos endocrinos. Debido a la ausencia de toxicidad y a que algunas pacientes cuyos análisis de receptores han sido informados como negativos responden al tratamiento endocrino, se debería intentar un tratamiento endocrino en algún momento de la evolución en todas las pacientes con cáncer de mama metastásico. En el cuadro 76-4 se resumen los tratamientos endocrinos posibles. La elección del

tratamiento endocrino suele basarse en el perfil de toxicidad y la disponibilidad. En la mayoría de las pacientes, el tratamiento endocrino inicial es el antiestrógeno tamoxifén. Están en fase de ensayo clínico antiestrógenos más novedosos carentes de efectos agonistas. Se han descrito casos en los cuales los tumores se redujeron de tamaño por reacción a la supresión del tamoxifén (así como tras la supresión de dosis farmacológicas de estrógenos). La formación de estrógenos endógenos puede bloquearse por análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante en mujeres premenopáusicas. También pueden ensayarse tratamientos endocrinos aditivos, como el tratamiento con gestágenos, estrógenos y andrógenos en las pacientes que responden al tratamiento endocrino inicial; se desconoce el mecanismo de acción de estas formas de tratamiento. Sin embargo, las pacientes que responden a un primer tratamiento endocrino tienen una probabilidad de por lo menos 50% de responder a un segundo tratamiento de ese tipo. No es infrecuente que las pacientes respondan a dos o tres tratamientos endocrinos secuenciales; sin embargo, los tratamientos endocrinos combinados no parecen ser superiores a los fármacos en monoterapia, y las combinaciones de quimioterapia y tratamiento endocrino no son útiles. La mediana de supervivencia de las pacientes con enfermedad metastásica es cercana a dos años, y muchas de ellas, en especial las personas de edad avanzada o con enfermedad hormonodependiente, responden al tratamiento endocrino durante tres a cinco años o más.

Cuadro 76-4. Tratamientos endocrinos del cáncer de mama

Tratamiento	Comentarios
Castración	Para mujeres premenopáusicas
Quirúrgica	
Agonistas de la LHRH	
Antiestrógenos	
Tamoxifén	Útil en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas
Antiestrógenos "puros"	Ensayos clínicos iniciales promisorios; respuestas de pacientes a resistencia con tamoxifén
Suprarrenalectomía quirúrgica	Tratamiento de segunda línea rara vez utilizado
Inhibidores de la aromatasa	Toxicidad baja; superiores al tratamiento hormonal de adición; ahora primera elección para metástasis
Progestágenos en dosis altas	Frecuente tratamiento de tercera línea
Hipofisectomía	Rara vez empleada
Adición de andrógenos o estrógenos	Tratamientos admisibles de tercera línea, potencialmente tóxicos

Abreviatura: LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone*).

Quimioterapia

A diferencia de otros tumores malignos de origen epitelial, el cáncer de mama responde a varios agentes quimioterapéuticos como las antraciclinas, los agentes alquilantes, los taxanos y los

antimetabolitos. Se han encontrado múltiples combinaciones de estos agentes que mejoran hasta cierto punto las tasas de respuesta, pero han ejercido un escaso impacto sobre la duración de la respuesta o la supervivencia. La elección entre las combinaciones de poliquimioterapia depende con frecuencia de si se administró quimioterapia complementaria y, en caso afirmativo, de qué tipo. Aunque las pacientes tratadas con los protocolos complementarios con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (protocolos CMF) pueden responder más tarde a la misma combinación en un contexto de enfermedad metastásica, la mayoría de los oncólogos utilizan fármacos a los cuales las pacientes no se han expuesto anteriormente. Una vez que las pacientes progresan después de un tratamiento con poliquimioterapia, lo más frecuente es continuar tratándolas con monoterapia. Dada la importante toxicidad de gran parte de los fármacos, el uso de un único agente minimiza este efecto y evita a la paciente la exposición a fármacos que tendrían escaso valor. Desgraciadamente, no se ha demostrado útil ninguna forma de estudio de la sensibilidad *in vitro* a los fármacos para seleccionar los más útiles en una paciente determinada.

La mayoría de los oncólogos utiliza una antraciclina o paclitaxel tras el fracaso de la pauta inicial. Sin embargo, la elección debe equilibrarse con las necesidades individuales.

El uso de un anticuerpo humanizado frente a *erbB2* (trastuzumab [Herceptina]) combinado con paclitaxel puede mejorar la tasa de respuesta y la supervivencia en las mujeres cuyos tumores metastásicos expresan cantidades excesivas de *erbB2*. La magnitud del incremento de la supervivencia es escasa en las pacientes con enfermedad metastásica. Su aplicación como terapéutica complementaria puede ser más beneficiosa. En los últimos años ha surgido un grupo de agentes más modernos que son útiles para inducir respuestas objetivas en pacientes previamente tratados, entre ellos gemcitabina, capecitabina, navelbina y etopósido por vía oral.

Quimioterapia con dosis altas más autotrasplante de médula ósea

El autotrasplante de médula ósea combinado con dosis altas de fármacos en monoterapia puede lograr mejorías incluso en las pacientes intensamente tratadas con anterioridad. Sin embargo, estas respuestas rara vez son duraderas, si es que lo son en alguna ocasión, y es improbable que modifiquen de forma sustancial el curso clínico de la mayoría de las pacientes con enfermedad metastásica avanzada. Los ensayos clínicos aleatorizados no han arrojado resultados promisorios a este respecto, lo que impide recomendar este método terapéutico como parte de la asistencia clínica estándar.

Cáncer de mama en estadio III

Entre 10 y 25% de las pacientes presentan en el momento del diagnóstico la denominada enfermedad localmente avanzada o cáncer de mama en estadio III. Muchos de estos cánceres son técnicamente operables, mientras que otros, en especial los tumores con afección de la pared torácica, los cánceres de mama inflamatorios o los cánceres con masas adenopáticas axilares de gran tamaño, no pueden tratarse al principio con cirugía. Aunque en ningún ensayo clínico aleatorizado se ha demostrado la eficacia de la quimioterapia de inducción, este método ha alcanzado una amplia aceptación. Más de 90% de las pacientes con cáncer de mama localmente

avanzado muestra una respuesta parcial o mejor a protocolos de poliquimioterapia que incluyen una antraciclina. La administración precoz de este tratamiento reduce la masa tumoral y frecuentemente permite que la paciente sea elegible para tratamiento de rescate quirúrgico o radioterapéutico. En lo posible, estas pacientes deben tratarse en centros de tratamiento interdisciplinar con el fin de coordinar la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia general. Estos métodos terapéuticos permiten la supervivencia a largo plazo sin enfermedad en 30 a 50% de las pacientes.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Las mujeres que han sufrido cáncer en una mama tienen un riesgo de presentar cáncer en la mama contralateral a un ritmo aproximado de 0.5% cada año. Cuando se administra tamoxifén complementario a estas pacientes, disminuye la tasa de desarrollo de cánceres de mama contralaterales. En otros tejidos del cuerpo, el tamoxifén posee efectos análogos a los estrógenos, que son potencialmente beneficiosos. Entre ellos figuran la preservación de la densidad mineral ósea y el descenso del colesterol a largo plazo. Sin embargo, el tamoxifén posee efectos en el útero análogos a los de los estrógenos, lo cual incrementa el riesgo de cáncer uterino (incidencia de 0.75% tras el tratamiento con tamoxifén durante cinco años). Dicho fármaco también aumenta el riesgo de cataratas. En el Breast Cancer Prevention Trial (BCPT) se ha observado una reducción mayor de 49% en la incidencia de cáncer de mama en las mujeres con un riesgo de por lo menos 1.66% y que tomaron tamoxifén durante cinco años. El raloxifén ha dado lugar a cifras similares en la prevención del cáncer de mama, pero puede producir efectos diferentes sobre el hueso y el corazón. Ambos fármacos están siendo comparados en un ensayo clínico de prevención prospectivo y aleatorizado (el ensayo clínico STAR).

CÁNCER DE MAMA NO INFILTRANTE

El cáncer de mama se desarrolla a través de una serie de alteraciones moleculares de las células epiteliales que inducen un comportamiento cada vez más agresivo. La mayor utilización de la mamografía y la mejora del diagnóstico mamográfico han aumentado la frecuencia del diagnóstico de cáncer de mama no infiltrante. Estas lesiones se encuadran en dos grupos: carcinoma ductal *in situ* (*ductal carcinoma* in situ, DCIS) y carcinoma lobulillar *in situ* (neoplasia lobulillar). El "abordaje" diagnóstico y terapéutico de ambas entidades es objeto de controversia.

Carcinoma ductal *in situ*

Se denomina *DCIS* a la proliferación de células epiteliales mamarias citológicamente malignas en el interior de los conductos. Puede existir una notable discordancia entre los anatomopatólogos en la diferenciación entre la hiperplasia atípica y el DCIS. Por lo menos 33% de los casos de DCIS no tratados progresan en el plazo de cinco años a cáncer de mama infiltrante. Durante muchos años, el tratamiento convencional de esta enfermedad era la mastectomía. Sin embargo, debido a que el tratamiento de esta enfermedad con tumorectomía y radioterapia permite supervivencias tan buenas como las del cáncer de mama tratado mediante mastectomía, parece paradójico

recomendar un tratamiento más drástico para una enfermedad "menos maligna". En un ensayo clínico aleatorizado, la combinación de resección amplia más irradiación en el DCIS produjo una disminución sustancial de la tasa de recidiva local cuando se comparó con la extirpación amplia con bordes quirúrgicos negativos. Hasta la fecha, la supervivencia es idéntica en las dos ramas del ensayo. Desgraciadamente, en ningún estudio se ha comparado ninguno de estos dos procedimientos con la mastectomía. La adición de tamoxifén a cualquiera de las formas de tratamiento quirúrgico o radioterapéutico del DCIS mejora los resultados.

Varias características pronósticas pueden ayudar a identificar a las pacientes con alto riesgo de recidiva local tras la tumorectomía sola o la tumorectomía con radioterapia. Entre ellas se cuentan la enfermedad extensa, una edad inferior a los 40 años, características citológicas como la presencia de necrosis, un alto grado nuclear, y el subtipo de comedocarcinoma con hiperexpresión de *erbB2*. Algunos datos sugieren que una extirpación adecuada, asegurándose con todo cuidado de que los bordes no presentan infiltración tumoral en el estudio anatomopatológico, conlleva una baja tasa de recidiva. Cuando esta intervención se combina con radioterapia, la recidiva (que suele producirse en el mismo cuadrante) se observa con una frecuencia de 10% o menos. Dado que 50% de estas recidivas son infiltrantes, cerca de 5% terminarán por evolucionar a cáncer de mama infiltrante. En estas pacientes es de esperar una mortalidad cercana a 1%, cifra que se aproxima a la del DCIS tratado mediante mastectomía. Aunque no se ha demostrado formalmente la validez de este razonamiento, en la actualidad parece prudente recomendar que aquellas pacientes que se deciden por la preservación de la mama y en las cuales el DCIS parece estar razonablemente circunscrito sean tratadas mediante la cirugía adecuada, con una valoración anatomopatológica meticulosa, seguida de irradiación de la mama y tamoxifén. En las pacientes con DCIS confinado no es necesaria la disección de los ganglios linfáticos axilares. La decisión del tratamiento es más controvertida cuando existe algún grado de infiltración. Debido a que hay una probabilidad importante (10 a 15%) de afección de los ganglios linfáticos axilares incluso cuando la lesión primaria sólo muestra infiltración microscópica, es prudente realizar una disección de los ganglios linfáticos axilares de nivel 1 y 2 en todas las pacientes que muestran algún grado de infiltración; no obstante, este método puede ser sustituido por la biopsia del ganglio centinela en aquellos centros con experiencia en la misma. El tratamiento posterior viene dictado por la presencia de diseminación ganglionar.

Neoplasia lobulillar

La proliferación de células citológicamente malignas en el interior de los lobulillos se denomina *neoplasia lobulillar.* Alrededor de 30% de las pacientes que han sido sometidas a una extirpación local adecuada de la lesión padecen cáncer de mama infiltrante (por lo común carcinoma ductal infiltrante) a lo largo de los 15 a 20 años siguientes. Son igual de frecuentes la enfermedad homolateral y la contralateral. Por tanto, la neoplasia lobulillar puede ser una lesión premaligna que sugiere la existencia de un riesgo alto de cáncer mamario posterior, más que una forma de tumor maligno en sí misma, y parece que no es razonable un tratamiento local radical. La mayoría de las

pacientes deben recibir tamoxifén durante cinco años y someterse a un seguimiento con mamografía anual cuidadosa y exploraciones físicas cada seis meses; se desconoce si deben recibir tamoxifén. El análisis molecular adicional de estas lesiones puede diferenciar a las pacientes con riesgo de avance, que requieren tratamiento adicional de aquéllas en las que es apropiado un simple seguimiento.

CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN

La frecuencia relativa de cáncer de mama en los varones respecto de las mujeres es de 1:150. Se suele presentar en forma de un nódulo unilateral en la mama y es frecuente que no se diagnostique pronto. Dada la menor cantidad de tejidos blandos y la naturaleza inesperada del problema, son algo más comunes las presentaciones localmente avanzadas. Cuando se compara el cáncer de mama del varón y de la mujer según la edad y el estadio, el pronóstico global es idéntico. Aunque la ginecomastia puede ser al principio unilateral o asimétrica, cualquier tumoración unilateral en un varón de más de 40 años debería ser objeto de un estudio cuidadoso que incluya la biopsia. Por otra parte, el desarrollo mamario bilateral y simétrico rara vez representa un cáncer de mama, y casi invariablemente es consecuencia de una enfermedad endocrina o de un efecto farmacológico. Sin embargo, es necesario tener presente que el riesgo de cáncer es mucho más alto en los varones con ginecomastia; en este tipo de pacientes, una asimetría macroscópica de las mamas debe suscitar la sospecha de cáncer. El cáncer de mama del varón se trata más adecuadamente mediante mastectomía y disección ganglionar axilar (mastectomía radical modificada). Los pacientes con enfermedad localmente avanzada deben recibir también radioterapia. Cerca de 90% de los cánceres de mama del varón son portadores de receptores de estrógenos, y en torno a 60% de los casos con metástasis responde a tratamiento endocrino. No existen estudios clínicos aleatorizados que analicen el tratamiento complementario en el cáncer de mama en el varón. Dos experiencias históricas sugieren que la enfermedad responde bien al tratamiento complementario general y, si no está contraindicado médicamente, se deberían aplicar en los varones los mismos criterios de tratamiento complementario que en las mujeres.

Los lugares de recidiva y el espectro de respuesta a los fármacos quimioterapéuticos son prácticamente idénticos en el cáncer de mama de ambos sexos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Seguimiento de las pacientes con cáncer de mama

A pesar de la existencia de técnicas de imagen caras y refinadas, y de una amplia gama de marcadores tumorales séricos, en ningún estudio se ha demostrado que la supervivencia esté influida por el diagnóstico precoz de la recidiva. Las líneas básicas del seguimiento se recogen en el cuadro 76-5.

Cuadro 76-5. Líneas básicas para la vigilancia del cáncer de mama

Prueba	Frecuencia
RECOMENDADO	
Anamnesis; provocación de síntomas; exploración física	Cada tres a seis meses durante tres años; cada seis a 12 meses durante dos años; después, anualmente
Autoexploración de la mama	Mensualmente
Mamografía	Anualmente
Exploración pélvica	Anualmente
Instrucción de la paciente acerca de los síntomas de recidiva	Progresivamente
Coordinación de la asistencia	Progresivamente
NO RECOMENDADO	
Hemograma completo	
Bioquímica sérica	
Radiografías de tórax	
Gammagrafía ósea	
Ecografía hepática	
Tomografía computadorizada torácica, abdominal o pélvica	
Marcador tumoral CA 15-3	
Marcador tumoral CEA	

Fuente: *Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines*, ASCO Education Book, Fall, 1997.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Benichou J et al: Graphs to estimate an individualized risk of breast cancer. J Clin Oncol 14:103, 1996 [PMID: 8558184]

Berry DA: Benefits and risks of screening mammography for women in their forties: A statistical appraisal. J Natl Cancer Inst 90:1431, 1998 [PMID: 9776408]

Brodie AMH, Njar VCO: Aromatase inhibitors in advanced breast cancer: Mechanism of clinical implications. J Steroid Biochem Mol Biol 66:1, 1998 [PMID: 9712406]

Dickson RB, Lippman ME: Growth factors in breast cancer. Endocr Rev 16:559, 1995 [PMID: 8529572]

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: An overview of the randomized trials. Lancet 352:930, 1998

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. Lancet 339:1, 71, 1992

Fisher B et al: Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol 16:2672, 1998 [PMID: 9704717]

Fisher B et al: Lumpectomy and radiation therapy for the treatment of intraductal breast cancer: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-17. J Clin Oncol 16:441, 1998 [PMID: 9469327]

Fisher B et al: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med 347:1233, 2002 [PMID: 12393820]

Giordano S et al: Breast cancer in men. Ann Intern Med 137:678, 2002 [PMID: 12379069]

Harris J et al (eds): *Diseases of the Breast*. 2d ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999

Layfield LJ et al: Fine needle aspiration in the management of breast masses. Pathol Annu 24:23, 1989 [PMID: 2671883]

Lopez-Otin C, Diamandis EP: Breast and prostate cancer: An analysis of common epidemiological, genetic, and biochemical features. Endocr Rev 19(4):365, 1998

Matloff ET, Peshkin MS: Complexities in cancer genetic counseling: Breast and ovarian cancer, in *Cancer: Principles & Practice of Oncology Updates*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 12(1): 1998

Morrow M et al: Local control following breast-conserving surgery for invasive cancer: Results of clinical trials. J Natl Cancer Inst 87(22):1669, 1995

Morrow M et al: Preoperative evaluation of abnormal mammographic findings to avoid unnecessary breast biopsies. Arch Surg 129:1091, 1994 [PMID: 7944941]

Olopade OI, Weber RL: Breast cancer genetics: Toward molecular characterization of individuals at increased risk for breast cancer: Part I, in *Cancer: Principles & Practice of Oncology Updates*. Philadelphia, Lippincott-Raven, 12(10): 1998

Roussouw JE et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. JAMA 288:321, 2002

Shapiro CL, Winer EL (eds): Late effects of treatment and survivorship issues in early-stage breast cancer. Sem Oncol 30:729, 2003

Stockler M et al: Systematic reviews of chemotherapy and endocrine therapy for metastatic breast cancer. Cancer Treat Rev 26:151, 2000 [PMID: 10814559]

Van De Vijver M et al: A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 347:1999, 2002

Veronesi U et al: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. N Engl J Med 347:1227, 2002 [PMID: 12393819]

Wong ZW, Ellis MJ: First-line endocrine treatment of breast cancer: Aromatase inhibitor or antiestrogen? Br J Cancer 90:20, 2004 [PMID: 14710200]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer del aparato digestivo: introducción

En Estados Unidos, el aparato digestivo es el segundo lugar más habitual no cutáneo del cáncer, así como también la segunda causa de muerte por cáncer.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer de esófago

Incidencia y etiología

El cáncer de esófago es un proceso maligno relativamente infrecuente pero de una letalidad extrema. Esta afección se diagnosticó en 14 250 estadounidenses en el año 2004, con un resultado de 13 300 muertes. La incidencia del cáncer de esófago varía notablemente en las distintas partes del mundo. Se observa con frecuencia en una región geográfica que se extiende desde la costa meridional del mar Caspio por el oeste hasta el norte de China hacia el este, comprendiendo partes de Irán, Asia Central, Afganistán, Siberia y Mongolia. Existen "bolsas" de incidencia alta de la enfermedad en lugares tan dispares como Finlandia, Islandia, Cura_ao, el sudeste de África, y el noroeste de Francia. En Norteamérica y Europa occidental la enfermedad es mucho más común en las personas de raza negra que en los blancos y en los varones que en las mujeres, se observa con mayor frecuencia después de los 50 años de edad y parece estar vinculada a un bajo nivel socioeconómico.

La aparición de la enfermedad se ha relacionado con diversos factores causales (cuadro 77-1). En Estados Unidos, los casos de cáncer de esófago corresponden a carcinoma escamoso o a adenocarcinoma. La etiología del cáncer de esófago se relaciona con el consumo excesivo de alcohol, con una historia prolongada de tabaquismo, o con ambos factores. El riesgo relativo se incrementa con la cantidad de cigarrillos o de alcohol consumidos, y estos factores actúan de manera sinérgica. El consumo de whisky parece estar relacionado con una incidencia más alta que el de vino o cerveza. El carcinoma escamoso de esófago se ha relacionado también con la ingestión de nitritos, opiáceos fumados, toxinas de hongos en verduras y hortalizas en conserva, así como con la lesión de la mucosa producida por agresiones de naturaleza física, como la exposición prolongada a té extremadamente caliente, la ingestión de lejía, las estenosis inducidas por radiación y la acalasia crónica. La presencia de un anillo esofágico, aunada a glositis y ferropenia (es decir, el síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly) y a hiperqueratosis congénita con callosidad de las palmas y plantas (es decir, la tilosis palmoplantar), se ha relacionado con el cáncer de esófago, al igual que los déficit alimentarios de molibdeno, cinc y vitamina A.

Cuadro 77-1. Factores a los que se atribuye relación con el cáncer de esófago

Consumo excesivo de alcohol
Tabaquismo
Otros cancerígenos ingeridos
Nitratos (convertidos en nitritos)
Opiáceos fumados
Toxinas micóticas en verduras y hortalizas en conserva
Lesión de la mucosa por agentes físicos
Té caliente
Ingestión de lejía
Estenosis inducidas por radiación
Acalasia crónica
Predisposición del hospedador
Membrana esofágica con glositis y ferropenia (es decir, Plummer-Vinson o Paterson-Kelly)
Hiperqueratosis congénita y callosidad de palmas y plantas (es decir, tilosis palmoplantar)
¿Déficit alimentarlo de molibdeno, cinc, vitamina A?
¿Esprue celiaco?
Reflujo gástrico crónico (es decir, esófago de Barrett) en el adenocarcinoma

Por razones que no han sido aclaradas, la incidencia del carcinoma escamoso de esófago ha disminuido en las poblaciones de razas negra y blanca de Estados Unidos durante los últimos 25 años, mientras que la incidencia de adenocarcinoma ha aumentado de manera espectacular, ante todo en personas de raza blanca. Los adenocarcinomas se originan en el tercio distal del esófago y se vinculan con reflujo gástrico crónico y a metaplasia gástrica del epitelio esofágico (esófago de Barrett), que son más comunes en las personas obesas. Los adenocarcinomas se originan en el epitelio cilíndrico displásico del esófago distal. Incluso antes de que sea detectable la propia neoplasia, es posible demostrar que las células que constituyen el epitelio displásico son aneuploides y presentan mutaciones de p53. Estos adenocarcinomas se comportan clínicamente como adenocarcinomas gástricos y representan en la actualidad más de 50% de los tumores del esófago.

Manifestaciones clínicas

Cerca de 15% de los cánceres de esófago se producen en el tercio superior de este órgano (el esófago cervical), 35% en el tercio medio y 50% en el tercio distal. Los carcinomas epidermoides y los adenocarcinomas de esófago no se pueden diferenciar radiográfica o endoscópicamente.

Los síntomas iniciales en la inmensa mayoría de los pacientes son disfagia progresiva y pérdida de peso de corta duración. La disfagia es al principio para sólidos y progresa gradualmente a semisólidos y líquidos. Para el momento en que se desarrollan estos síntomas, la enfermedad suele

ser incurable, debido a que no se producen problemas al tragar hasta que está infiltrada por el cáncer >60% de la circunferencia esofágica. La disfagia puede acompañarse de dolor con la deglución (odinofagia), dolor irradiado al pecho o a la espalda, insuficiencia o vómito, y neumonía por aspiración. La enfermedad se disemina con mayor frecuencia a los ganglios linfáticos vecinos y a los supraclaviculares, al hígado, los pulmones y la pleura. Pueden producirse fístulas traqueoesofágicas con avance de la enfermedad, lo cual causa un intenso sufrimiento. Como ocurre en otros carcinomas epidermoides, ocasionalmente puede producirse hipercalcemia en ausencia de metástasis óseas, probablemente por efecto de la secreción por las células tumorales de un péptido relacionado con la parathormona (cap. 86).

Diagnóstico

Las pruebas de detección sistemática del carcinoma esofágico mediante métodos endoscópicos y citológicos en los pacientes con esófago de Barrett no han permitido mejorar el pronóstico de las personas que tienen un carcinoma, aunque sí son eficaces para detectar lesiones de displasia intensa. Las radiografías habituales con contraste son eficaces en la identificación de las lesiones esofágicas de tamaño suficiente como para provocar síntomas. A diferencia de los leiomiomas esofágicos benignos, que producen una estenosis esofágica conservando el patrón normal de la mucosa, los carcinomas provocan de forma característica alteraciones desestructuradas y ulceradas de la mucosa, vinculadas a una infiltración más profunda, originando un cuadro semejante al de la acalasia. Los tumores de menor tamaño, potencialmente resecables, a menudo se observan mal incluso en esofagogramas técnicamente apropiados. Por ello se debe realizar esofagoscopia en todos los pacientes en los que se sospecha una anomalía esofágica, con el fin de ver el tumor y obtener la confirmación histopatológica del diagnóstico. Dado que la población de personas con riesgo de carcinoma esofágico epidermoide (es decir, fumadores y bebedores) también sufre una alta incidencia de cáncer de pulmón y de la región de la cabeza y el cuello, debe realizarse también una inspección endoscópica de la laringe, la tráquea y los bronquios. Es obligada una exploración cuidadosa del fundus gástrico (mediante retroflexión del endoscopio). En cerca de 33% de los casos las biopsias endoscópicas de los tumores esofágicos no logran obtener tejido maligno porque la pinza de biopsia no consigue penetrar a la profundidad suficiente a través de la mucosa normal desplazada por delante del carcinoma. El examen citológico de los cepillados del tumor frecuentemente complementa las biopsias convencionales y debe realizarse de forma sistemática. La extensión del tumor al mediastino y los ganglios linfáticos paraaórticos debe estudiarse mediante tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del tórax y el abdomen, y mediante ecografía endoscópica. La tomografía de emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET) también suele ser útil para valorar la resecabilidad.

Tratamiento

El pronóstico de los pacientes con carcinoma de esófago es malo. Menos de 5% de los pacientes están vivos a los cinco años del diagnóstico inicial, lo que induce a muchos médicos a centrar los esfuerzos terapéuticos en el control de los síntomas. La resección quirúrgica de todo el tumor

macroscópico (es decir, la resección total) sólo es posible en 45% de los casos, y es frecuente la presencia de células tumorales residuales en los bordes quirúrgicos. Estas esofagectomías conllevan una mortalidad posoperatoria de 5 a 10% a causa de fístulas anastomóticas, abscesos subfrénicos y complicaciones respiratorias. Alrededor de 20% de los pacientes que sobreviven a la resección total están vivos a los cinco años. El resultado terapéutico tras la administración de radioterapia primaria (5 500 a 6 000 cGy) del carcinoma escamoso es semejante al de la cirugía radical, ahorrando a los pacientes la morbilidad perioperatoria, pero a menudo con una paliación menos satisfactoria de los síntomas obstructivos. La valoración de los agentes quimioterapéuticos en los pacientes con carcinoma esofágico se ha visto obstaculizada por la ambigüedad en la definición de "respuesta" (es decir, beneficio) y por la situación física debilitada de muchos de los pacientes tratados. Sin embargo, se ha señalado disminución relevante del volumen tumoral en 15 a 25% de los pacientes tratados con monoterapia y en 30 a 60% de los tratados con combinaciones de fármacos que incluyen el cisplatino. El tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia como modalidad terapéutica inicial, solo o seguido de un intento de resección quirúrgica, puede ser beneficioso. Cuando se administra junto con la radioterapia, la quimioterapia logra una supervivencia superior a la de la radioterapia aislada. La utilización de quimioterapia y radioterapia preoperatorias seguidas de la resección esofágica parece prolongar la supervivencia cuando se compara con testigos históricos, pero en los ensayos clínicos aleatorizados se han obtenido resultados contradictorios.

Los principales problemas que presenta el paciente incurable en el que no es posible la extirpación quirúrgica son la disfagia, la malnutrición y el tratamiento de las fístulas traqueoesofágicas. El tratamiento paliativo de estas complicaciones relacionadas con el cáncer comprende la dilatación endoscópica repetida, la implantación quirúrgica de una gastrostomía o una yeyunostomía para hidratar y alimentar al enfermo, y la implantación endoscópica de una endoprótesis metálica expansible para eliminar la obstrucción tumoral. La electroterapia endoscópica con láser de las masas tumorales obstructivas parece ser la más promisoria de estas técnicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores del estómago

Adenocarcinoma gástrico

Incidencia y epidemiología

Por razones no aclaradas, la incidencia y las tasas de mortalidad por cáncer gástrico han disminuido notablemente a lo largo de los últimos 65 años. La tasa de mortalidad por cáncer de estómago ha disminuido en Estados Unidos desde 28 a 5.0 fallecimientos por 100 000 habitantes en los varones, mientras que en las mujeres ha descendido desde 27 a 2.3 por 100 000. Sin embargo, en el año 2004 se diagnosticaron 22 710 nuevos casos de cáncer de estómago en Estados Unidos, y 11 780 estadounidenses murieron por la enfermedad. La disminución de la incidencia de cáncer gástrico se observa en todo el mundo, aunque sigue siendo comparativamente alta en Japón, China, Chile e Irlanda.

El riesgo de cáncer gástrico es más alto en los niveles socioeconómicos inferiores. Los emigrantes de países de gran incidencia a lugares de menor incidencia mantienen su predisposición al cáncer gástrico, mientras que el riesgo de sus descendientes se aproxima más al del país de inmigración. Estos datos sugieren que la aparición de cáncer gástrico se relaciona con la exposición a un factor ambiental, comenzando probablemente en etapas tempranas de la vida, y se considera que los productos cancerígenos del alimento son el factor o los factores más probables.

Anatomía patológica

Cerca de 85% de los cánceres de estómago son adenocarcinomas, mientras que el 15% restante son linfomas y tumores del estroma gastrointestinal ([*gastrointestinal stromal tumors*, GIST], antes llamados *leiomiosarcomas*). Los adenocarcinomas gástricos pueden subdividirse en dos grupos: un *tipo difuso* en el cual no existe cohesión celular, de forma que las células aisladas infiltran y aumentan el grosor de la pared del estómago sin formar una tumoración bien delimitada; y un *tipo intestinal* que se caracteriza por células neoplásicas cohesivas que forman estructuras tubulares similares a glándulas. Los carcinomas difusos son más frecuentes en los pacientes más jóvenes, se forman por todo el estómago, incluido el cardias, provocan una pérdida de distensibilidad de la pared gástrica (la denominada linitis plástica, o aspecto de "botella de cuero"), y tienen un pronóstico peor. Las lesiones de tipo intestinal suelen ser ulceradas, son más frecuentes en el antro y en la curvatura menor del estómago, y a menudo vienen precedidas de un proceso precanceroso prolongado. Aunque la incidencia de carcinomas difusos es similar en gran parte de las poblaciones,

el tipo intestinal tiende a predominar en las regiones geográficas de alto riesgo mencionadas anteriormente y es menos probable en las zonas en las que está disminuyendo la frecuencia de cáncer gástrico. Por tanto, en la etiología de estos dos subtipos pueden participar uno o varios factores causales diferentes. En Estados Unidos, la porción distal del estómago es el lugar de origen de alrededor de 30% de los cánceres gástricos. Alrededor de 20% de estos tumores surgen en la parte media del es-tómago, mientras que 37% de los cánceres gástricos se originan en la actualidad en el tercio proximal. El 13% restante afecta a todo el estómago.

Etiología

La ingestión prolongada de concentraciones altas de nitratos en los alimentos desecados, ahumados y salados parece acompañarse de un riesgo mayor. Se considera que los nitratos se convierten en nitritos cancerígenos por las bacterias (cuadro 77-2). Estas bacterias pueden proceder de una fuente exógena a través de la ingestión de alimentos parcialmente descompuestos, que se consumen mucho en todo el mundo por las clases de nivel socioeconómico más bajo. También las bacterias como *Helicobacter pylori* pueden contribuir a este efecto al dar lugar a gastritis crónica, disminución de la acidez gástrica y sobrecrecimiento bacteriano en el estómago. Se está investigando el efecto de la erradicación de *H. pylori* en el riesgo ulterior de cáncer gástrico en zonas de alta frecuencia. Se puede perder la acidez cuando las células productoras de ácido del antro gástrico se han eliminado quirúrgicamente para controlar una enfermedad ulcerosa péptica benigna o cuando se desarrollan aclorhidria, gastritis atrófica o incluso anemia perniciosa en el anciano. Las endoscopias repetidas del estómago de los pacientes con gastritis atrófica han demostrado la sustitución de la mucosa gástrica habitual por células de tipo intestinal. Este proceso de metaplasia intestinal puede dar lugar a atipia celular y al final a neoplasia. Debido a que la disminución de la incidencia del cáncer gástrico en Estados Unidos refleja primariamente una reducción de los tumores distales y ulcerados, de tipo intestinal, es concebible que una mejor conservación de los alimentos y la disponibilidad de refrigeración en todas las clases socioeconómicas haya disminuido la ingestión alimentaria de bacterias exógenas.

Cuadro 77-2. Bacterias convertidoras de nitratos como factor en la génesis del carcinoma gástrico[a]

Fuentes exógenas de bacterias convertidoras de nitratos:
Alimentos contaminados por bacterias (más frecuentes en las clases socioeconómicas inferiores, que tienen una incidencia mayor de la enfermedad; disminuye con la mejor conservación y refrigeración de los alimentos)
¿Infección por *Helicobacter pylori*?
Factores endógenos que favorecen el crecimiento intragástrico de las bacterias convertidoras de nitratos:
Disminución de la acidez gástrica
Cirugía gástrica previa (antrectomía) (período de latencia de 15 a 20 años)

Gastritis atrófica y anemia perniciosa
¿Exposición prolongada a antagonistas del receptor H_2 de la histamina?

[a] Hipótesis: los nitratos de la dieta se convierten por las bacterias en nitritos cancerígenos.

Con el cáncer gástrico se han relacionado otros factores causales. Las neoplasias gástricas malignas se han vinculado ocasionalmente con las úlceras gástricas y los pólipos adenomatosos, pero los datos de la relación causa-efecto no resultan convincentes. Parte de esta supuesta vinculación puede explicarse por una deficiente distinción clínica entre las úlceras gástricas benignas y los carcinomas ulcerados pequeños. La presencia de una hipertrofia extrema de los pliegues gástricos (es decir, la enfermedad de Ménétrier), que da la impresión de lesiones polipoides, se ha relacionado con una frecuencia llamativa de transformación maligna; sin embargo, esta hipertrofia no representa la presencia de verdaderos pólipos adenomatosos. Las personas del grupo sanguíneo A tienen una incidencia mayor de cáncer gástrico que las personas con el grupo sanguíneo O; es posible que esta observación esté en relación con diferencias en la secreción de la mucosa, que altera la protección de la mucosa a los cancerígenos. Una mutación de línea germinal en el gen de la E-caderina, heredada mediante un patrón autosómico dominante y que codifica una proteína de adhesión celular, se ha relacionado con la alta frecuencia de cánceres gástricos ocultos que se observa en portadores asintomáticos jóvenes. Las úlceras duodenales no se relacionan con el cáncer gástrico.

Manifestaciones clínicas

Los cánceres gástricos, cuando son superficiales y curables quirúrgicamente, no suelen producir síntomas. Cuando el tumor se hace más extenso, los pacientes pueden quejarse de una molestia abdominal superior insidiosa cuya intensidad varía entre una sensación vaga de plenitud posprandial y un dolor intenso persistente. Es muy frecuente la anorexia, a menudo con náuseas leves, aunque no es el síntoma de presentación habitual. Puede terminar por observarse pérdida de peso, y la náusea y el vómito son especialmente llamativos en los tumores del píloro; las lesiones del cardias pueden provocar disfagia como síntoma principal. No existen datos exploratorios precoces de la enfermedad, y el descubrimiento de una tumoración abdominal palpable indica en general un crecimiento prolongado y la extensión regional.

Los carcinomas gástricos se diseminan por extensión directa a través de la pared gástrica a los tejidos perigástricos, a veces adhiriéndose a órganos vecinos como el páncreas, el colon o el hígado. La enfermedad se disemina también a través de los linfáticos o por siembra de las superficies peritoneales. Son frecuentes las metástasis intraabdominales y en los ganglios supraclaviculares, al igual que los nódulos metastásicos en el ovario (tumor de Krukenberg), en la región periumbilical ("nódulo de la hermana Mary Joseph") o en el fondo de saco peritoneal (cresta de Blumer, palpable mediante tacto rectal o vaginal); también puede desarrollarse ascitis maligna. El hígado es el lugar más frecuente de diseminación hematógena del tumor.

La presencia de anemia ferropénica en los varones y de sangre oculta en heces en ambos sexos obliga a buscar una lesión oculta en el tubo digestivo. Tiene especial importancia esta valoración cuidadosa en los pacientes con gastritis atrófica o anemia perniciosa. Datos clínicos infrecuentes vinculados a los adenocarcinomas gástricos son la tromboflebitis migratoria, la anemia hemolítica microangiopática y la acantosis nigricans.

Diagnóstico

El procedimiento diagnóstico más simple para evaluar un paciente con molestias epigástricas es un examen radiográfico con doble contraste. La utilización de las técnicas de doble contraste ayuda a detectar lesiones de pequeño tamaño, al mejorar la definición de los detalles de la mucosa. El estómago debe haberse distendido en algún momento durante cada exploración radiográfica, debido a que la disminución de la distensibilidad puede ser la única indicación de la existencia de un carcinoma infiltrativo difuso. Aunque es posible detectar bastante precozmente las úlceras gástricas, puede ser imposible diferenciar las lesiones benignas de las malignas. La localización anatómica de una úlcera no constituye por sí misma un indicio de la presencia o ausencia de cáncer.

Las úlceras gástricas de aspecto radiográfico benigno representan un problema especial. Algunos médicos creen que la gastroscopia no es obligada cuando las características radiográficas son típicamente benignas, si se puede demostrar la curación completa mediante estudio radiológico en el plazo de seis semanas, y un estudio radiográfico con contraste obtenido varios meses más tarde muestra un aspecto normal. Sin embargo, nosotros recomendamos la biopsia gastroscópica y la citología por cepillado en todos los pacientes con úlcera gástrica con el fin de excluir un tumor maligno. Resulta crucial identificar las úlceras gástricas malignas antes de que infiltren en los tejidos circundantes, puesto que la tasa de curación de las lesiones precoces limitadas a la mucosa o la submucosa supera 80%. Dado que es difícil diferenciar clínica o radiológicamente los carcinomas gástricos de los linfomas gástricos, se debe hacer biopsia endoscópica a la mayor profundidad posible, puesto que los tumores linfoides son de localización submucosa.

En el cuadro 77-3 se muestra la clasificación en estadios del carcinoma gástrico.

Cuadro 77-3. Sistema de estadificación del carcinoma gástrico

			Datos del American College of Surgeons	
Estadio	**TNM**	**Características**	**Número de casos, %**	**Supervivencia a los cinco años, %**
0	TisN0M0	Ganglios negativos; limitado a la mucosa	1	90
IA	T1N0M0	Ganglios negativos; invasión de la lámina propia o la submucosa	7	59
IB	T2N0M0	Ganglios negativos; invasión de la muscular propia	10	44

II	T1N2M0 T2N1M0	Ganglios positivos; invasión más allá de la mucosa pero en el interior de la pared	17	29
		o bien		
	T3N0M0	Ganglios negativos; extensión a través de la pared		
IIIA	T2N2M0 T3N1-2M0	Ganglios positivos; invasión de la muscular propia o a través de la pared	21	15
IIIB	T4N0-1M0	Ganglios negativos; adherencia a los tejidos vecinos	14	9
IV	T4N2M0	Ganglios positivos: adherencia al tejido circundante	30	3
		o bien		
	T1-4N0-2MI	Metástasis a distancia		

Tratamiento

La resección quirúrgica completa del tumor, con extirpación de los ganglios linfáticos vecinos, ofrece la única posibilidad de curación. Sin embargo, esto sólo es posible en menos de 33% de los pacientes. En general, el tratamiento más apropiado en los pacientes con carcinomas distales es una gastrectomía subtotal, mientras que en los tumores más proximales son necesarias gastrectomías totales o casi totales. La realización de una disección ganglionar en estos procedimientos parece añadir riesgo para la aparición de complicaciones sin aumento de la supervivencia de los pacientes. El pronóstico después de la resección quirúrgica completa depende del grado de infiltración del tumor en la pared gástrica y también resulta influido de forma adversa por la afección de los ganglios linfáticos regionales, por la invasión vascular y por un contenido anómalo de DNA (es decir, aneuploidia), características que se observan en la inmensa mayoría de los pacientes estadounidenses. Como consecuencia, en 25 a 30% de los pacientes a los que puede realizarse una resección completa de un cáncer gástrico, la probabilidad de supervivencia a los cinco años es alrededor de 20% en los tumores distales e inferior a 10% en los tumores proximales; las recidivas continúan produciéndose por lo menos durante ocho años tras la intervención quirúrgica. Sin embargo, en ausencia de ascitis o de metástasis hepáticas o peritoneales extensas, se debe ofrecer un intento de resección quirúrgica de la lesión primaria, incluso a los pacientes que se consideran incurables quirúrgicamente, puesto que la disminución del volumen tumoral es la mejor forma de tratamiento paliativo y puede mejorar la probabilidad de obtener beneficios de la quimioterapia, la radioterapia o ambas.

El adenocarcinoma gástrico es un tumor relativamente radiorresistente, y el control apropiado del tumor primario requiere dosis de irradiación externa que superan la tolerancia de las estructuras circundantes, como la mucosa intestinal y la médula espinal. Por tanto, la aplicación principal de la

radioterapia en los pacientes con cáncer gástrico se ha limitado a paliar el dolor. La radioterapia sola tras la resección completa no prolonga la supervivencia. En una situación de enfermedad quirúrgicamente irresecable limitada al epigastrio, los pacientes tratados con 3 500 a 4 000 cGy no viven más tiempo que otros comparables no irradiados; sin embargo, la supervivencia se prolonga ligeramente cuando se administra 5-fluorouracilo (5-FU) combinado con la radioterapia. En esta situación clínica, es perfectamente posible que el 5-FU actúe como radiosensibilizante.

La administración de combinaciones de fármacos citotóxicos a los pacientes con carcinoma gástrico avanzado se ha acompañado de respuestas parciales en 30 a 50% de los casos, ofreciendo beneficio significativo en aquellas personas que responden al tratamiento. Las combinaciones de medicamentos por lo general incluyen 5-FU y doxorrubicina junto con mitomicina C o cisplatino. A pesar de esta alentadora tasa de respuestas, siguen siendo infrecuentes las desapariciones completas de las masas tumorales; las respuestas parciales son transitorias, y el impacto global de este tratamiento con múltiples fármacos sobre la supervivencia ha sido objeto de debate. El empleo de quimioterapia coadyuvante sola después de la resección completa de un cáncer gástrico sólo ha mejorado en grado mínimo la supervivencia. Sin embargo, la quimioterapia posquirúrgica combinada con la radioterapia ha dado lugar a una disminución de la tasa de recidiva y a un incremento de la supervivencia.

Linfoma gástrico primario

El linfoma primario del estómago es relativamente infrecuente, y supone menos de 15% de todos los tumores malignos del estómago y cerca de 2% de todos los linfomas. Sin embargo, el estómago es la localización extraganglionar más común de los linfomas, y la frecuencia del linfoma gástrico se ha incrementado en el transcurso de los últimos 25 años. Es difícil distinguir clínicamente este trastorno del adenocarcinoma gástrico; ambos tumores se detectan con mayor frecuencia durante el sexto decenio de la vida; se presentan con dolor epigástrico, saciedad precoz y fatiga generalizada; y en las radiografías con contraste se suelen caracterizar por la presencia de úlceras con un patrón mucoso desflecado y engrosado. El diagnóstico de linfoma gástrico se puede realizar de forma ocasional por cepillados citológicos de la mucosa gástrica, pero habitualmente requiere una biopsia obtenida por gastroscopia o laparotomía. El hecho de que la biopsia gastroscópica no detecte un linfoma en un caso determinado no debe considerarse concluyente, puesto que las biopsias superficiales pueden pasar por alto el infiltrado linfoide más profundo. La anatomía patológica macroscópica del linfoma gástrico puede simular también la del adenocarcinoma, y consiste en una lesión ulcerada voluminosa localizada en el cuerpo o el antro, o bien en un proceso difuso que se disemina por toda la submucosa gástrica extendiéndose incluso al duodeno. Microscópicamente, la inmensa mayoría de los tumores linfoides gástricos son linfomas no hodgkinianos de estirpe celular B; es extremadamente infrecuente la enfermedad de Hodgkin con afección gástrica. Histológicamente, estos tumores pueden ser linfomas superficiales bien diferenciados [del tejido linfoide asociado a mucosas (*mucosa-associated lymphoid tissue,* MALT)] y linfomas de alto grado de células grandes. La infección por *H. pylori*, la misma bacteria relacionada

con la aparición de adenocarcinoma gástrico, parece aumentar el riesgo de linfoma gástrico en general y de los linfomas MALT en particular. Los linfomas gástricos se extienden al principio a los ganglios linfáticos regionales (a menudo al anillo de Waldeyer) y después pueden diseminarse. Los linfomas gástricos se clasifican en estadios de la misma manera que los restantes linfomas (cap. 97).

Tratamiento

El linfoma gástrico primario es una enfermedad mucho más tratable que el adenocarcinoma gástrico, un hecho que subraya la necesidad de realizar correctamente el diagnóstico. El tratamiento antibiótico de erradicación de la infección por *H. pylori* ha provocado una regresión cercana a 75% de los linfomas MALT, y debe considerarse su realización antes de emprender cirugía, radioterapia o quimioterapia en los pacientes que presentan este tipo de tumores. Una falta de respuesta a este tratamiento antimicrobiano se ha relacionado con una anormalidad cromosómica específica, es decir, t(11;18). Los pacientes que responden deberán someterse a una vigilancia endoscópica periódica en virtud de que sigue sin aclararse si la clona neoplásica se elimina o simplemente se suprime. La gastrectomía subtotal, por lo general complementada con quimioterapia combinada, ha permitido lograr tasas de supervivencia a cinco años de 40 a 60% en pacientes con linfomas circunscritos de grado avanzado. La necesidad de un procedimiento quirúrgico mayor no está clara, ante todo en pacientes con datos radiográficos preoperatorios de afección ganglionar, en quienes la quimioterapia por sí sola (CHOP [ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona] más rituximab) constituye un tratamiento eficaz. No está definida la utilidad de la radioterapia, ya que casi todas las recurrencias se desarrollan en sitios distantes al epigastrio. Si se descubre enfermedad generalizada al momento de la laparotomía, se utilizará quimioterapia combinada.

Sarcoma gástrico (no linfoide)

Los leiomiosarcomas y GIST representan entre 1 y 3% de todas las neoplasias gástricas. Afectan con mayor frecuencia a las paredes anterior y posterior del fundus gástrico y a menudo se ulceran y sangran. Incluso aquellas lesiones de aspecto histológicamente benigno pueden comportarse de forma maligna. Es raro que los leiomiosarcomas invadan las vísceras adyacentes y es característico que no produzcan metástasis en los ganglios linfáticos, pero pueden diseminarse al hígado y a los pulmones. El tratamiento más adecuado es la resección quirúrgica. La poliquimioterapia debe reservarse para los pacientes con enfermedad metastásica. Todos estos tumores deberán analizarse para investigar si hay una mutación en el receptor de c-*kit*. Los GIST no responden a la quimioterapia estándar; no obstante, aproximadamente 50% de los pacientes con estos tumores experimentan una respuesta objetiva cuando se tratan con mesilato de imatinib (Gleevec), un inhibidor selectivo de la cinasa de tirosina de c-*kit.*

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer colorrectal

Frecuencia

Después del cáncer pulmonar, el cáncer de colon es la segunda causa de muerte por cáncer en Estados Unidos; en 2004 ocurrieron 146 940 casos nuevos, y 56 730 decesos se debieron a cáncer colorrectal. La incidencia se ha mantenido relativamente constante durante los últimos 30 años, mientras que la mortalidad se ha reducido, ante todo en mujeres. El cáncer colorrectal por lo general se presenta en individuos de 50 años o más de edad.

Pólipos y patogenia molecular

La mayor parte de los cánceres colorectales, sea cual sea su causa, derivan de pólipos adenomatosos. Un pólipo es una protuberancia, visible al microscopio en la superficie de la mucosa, que anatomopatológicamente puede clasificarse en: hamartoma no neoplásico (*pólipo juvenil*), proliferación hiperplásica de la mucosa (*pólipo hiperplásico*) o pólipo adenomatoso. Sólo los adenomas son claramente premalignos, y nada más una minoría de ellos se transforman en cáncer. Los estudios de detección sistemática en la población y las necropsias han revelado que los pólipos adenomatosos en el colon se pueden encontrar en >30% de las personas de edad mediana o avanzada; sin embargo, menos de 1% de los pólipos llegan a hacerse malignos. Una gran parte de los pólipos no producen síntomas y permanecen sin ser detectados clínicamente. En menos de 5% de los pacientes con estas lesiones se puede encontrar sangre oculta en heces.

En el DNA obtenido de los pólipos adenomatosos, las lesiones displásicas y los pólipos con focos microscópicos de células tumorales (carcinoma *in situ*) se han descrito cierto número de alteraciones moleculares que, se piensa, representan un proceso de múltiples etapas en la evolución de la mucosa del colon normal al carcinoma invasor que pone en peligro la vida. Estos escalones hacia la carcinogenia comprenden mutaciones puntuales en el protooncogén K-*ras*; hipometilación del DNA, que origina la activación de genes; pérdida de DNA ("pérdida de alelos") en el lugar de un gen supresor de tumores [el gen de la poliposis adenomatosa del colon (*adenomatous polyposis coli*, APC)] ubicado en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21); pérdida de alelos en el lugar del gen supresor de tumores ubicados en el cromosoma 18q [llamado también gen eliminado del cáncer colorrectal (*deleted in colorectal cancer*, DCC)]; y pérdida de alelos en el cromosoma 17p, que se vincula con mutaciones en el gen supresor de tumores p53 (fig. 68-2). Así, el patrón proliferativo alterado de la mucosa del colon, que evoluciona a pólipo y después a

carcinoma, puede implicar la activación de un oncogén por mutación, seguida y aunada a la pérdida de genes que normalmente suprimen la génesis tumoral. No se sabe si las aberraciones genéticas ocurren siempre en un orden definido. No obstante, según este modelo, la neoplasia debe de desarrollarse sólo en aquellos pólipos en los que tienen lugar todas estas mutaciones.

Clínicamente, la probabilidad de que un pólipo adenomatoso llegue a ser un cáncer depende del aspecto macroscópico de la lesión, sus características histológicas y su tamaño. Los pólipos adenomatosos pueden ser pediculados (con tallo) o sésiles (de base ancha). Los cánceres se desarrollan con mayor frecuencia en los pólipos sésiles. Histológicamente, los pólipos adenomatosos pueden ser tubulares, vellosos (es decir, papilares) o tubulovellosos. Los adenomas vellosos, en su mayoría sésiles, se malignizan con una frecuencia tres veces superior a la de los adenomas tubulares. La probabilidad de que una lesión polipoidea en el intestino grueso evolucione a un cáncer guarda relación con el tamaño del pólipo, siendo insignificante (<2%) en las lesiones menores de 1.5 cm, intermedia (2 a 10%) en las lesiones de 1.5 a 2.5cm de tamaño y alta (10%) en las lesiones mayores de 2.5 centímetros.

Tras la detección de un pólipo adenomatoso, se debe estudiar, por endoscopia o por métodos radiográficos, todo el intestino grueso, ya que en 33% de los casos hay lesiones coexistentes. La colonoscopia se debe repetir periódicamente, incluso cuando antes no se haya demostrado malignidad, porque estos pacientes tienen una probabilidad de un 30 a 50% de presentar otro adenoma, y su riesgo de padecer un cáncer colorrectal es superior a la media. Se piensa que los pólipos adenomatosos necesitan más de cinco años de crecimiento antes de alcanzar expresión clínica; no es necesario repetir las colonoscopias con una frecuencia superior a los tres años.

Etiología y factores de riesgo

En el cuadro 77-4 se enumeran los factores de riesgo del cáncer colorrectal.

Cuadro 77-4. Factores de riesgo del cáncer colorrectal
Alimentación: grasa animal
Síndromes hereditarios (herencia autosómica dominante)
Poliposis del colon
Síndrome sin poliposis (síndrome de Lynch)
Enfermedad inflamatoria intestinal
Bacteriemia por *Streptococcus bovis*
Ureterosigmoidostomía
¿Consumo de tabaco?

Alimentación

La causa de gran parte de los cánceres de intestino grueso parece estar relacionada con factores ambientales. La enfermedad es más frecuente en las personas de clase social alta que viven en

zonas urbanas. Existe una relación directa entre la mortalidad por cáncer colorrectal y el consumo per cápita de calorías, de proteínas de la carne, de grasa y aceite del alimento, así como con las elevaciones de la concentración de colesterol en suero y la mortalidad por coronariopatía. Las variaciones geográficas en la incidencia no parecen relacionarse con las diferencias genéticas, ya que los grupos de emigrantes tienden a tener una incidencia de cáncer de intestino grueso similar a la de los países que los acogen. Además, los grupos como los Mormones o los Adventistas del Séptimo Día, cuyo modo de vida y hábitos alimentarios difieren algo de los de la población general, presentan una incidencia y una mortalidad por cáncer colorrectal significativamente más bajas de las esperadas, mientras que en Japón el cáncer colorrectal ha aumentado debido a que este país ha adoptado una dieta más "occidental". Se han propuesto por lo menos dos hipótesis para explicar esta relación, ninguna de las cuales es totalmente satisfactoria.

Grasas animales

Una hipótesis es que la ingestión de grasas animales origina una mayor proporción de anaerobios en la microflora intestinal que producen la transformación de los ácidos biliares normales en cancerígenos. Esta hipótesis estimulante se apoya en varios trabajos sobre el aumento de la cantidad de anaerobios fecales en las heces de los pacientes con cáncer colorrectal. Las alimentaciones con gran contenido de grasa animal (pero no vegetal) se vinculan con concentración alta de colesterol en suero que también conllevan riesgo de que se desarrollen adenomas colorrectales y carcinomas.

Resistencia a la insulina

La cantidad mayor de calorías que caracteriza a la alimentación occidental, junto con la inactividad física, se ha relacionado con una mayor prevalencia de obesidad. Las personas con este problema desarrollan resistencia a la insulina, con niveles crecientes de ésta en la circulación sanguínea, lo cual origina mayores concentraciones de factor de crecimiento insuliniforme de tipo I (*insulin-like growth factor type I*, IGF-I). Este factor de crecimiento parece estimular la proliferación de la mucosa intestinal.

Fibra

En contraposición a cierta hipótesis, resultados de estudios aleatorizados y con casos y testigos no han logrado demostrar alguna utilidad de la fibra alimentaria o de las dietas ricas en frutas y vegetales para la prevención de recurrencias de adenomas colorrectales o del desarrollo de cáncer colorrectal. Sin embargo, el peso de las pruebas epidemiológicas implica a la alimentación como el factor causal más importante del cáncer colorrectal, en particular a los regímenes ricos en grasas animales y en calorías.

Factores y síndromes hereditarios

Hasta 25% de los pacientes con cáncer colorrectal pueden tener antecedentes familiares de esta enfermedad, lo que sugiere una predisposición genética. Estos cánceres hereditarios del intestino

grueso se pueden dividir en dos grupos principales: los síndromes de poliposis, bien estudiados pero poco frecuentes, y los síndromes sin poliposis, más frecuentes y cada vez mejor conocidos (cuadro 77-5).

Cuadro 77-5. Síndromes hereditarios de poliposis gastrointestinal (herencia autosómica dominante)

Síndrome	Distribución de los pólipos	Tipo histológico	Potencial maligno	Lesiones asociadas
Poliposis adenomatosa familiar	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Ninguna
Síndrome de Gardner	Intestino delgado y grueso	Adenoma	Frecuente	Osteomas, fibromas, lipomas, quistes epidermoides, cánceres de la ampolla de Vater, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina
Síndrome de Turcot	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Tumores cerebrales
Síndrome sin poliposis (síndrome de Lynch)	Intestino grueso (a menudo proximal)	Adenoma	Frecuente	Tumores endometriales y ováricos
Síndrome de Peutz-Jeghers	Intestino delgado y grueso, estómago	Hamartoma	Raro	Pigmentación mucocutánea; tumores del ovario, mama, páncreas y endometrio
Poliposis juvenil	Intestino grueso y delgado, estómago	Hamartoma, rara vez evoluciona a adenoma	Raro	Diversas anomalías congénitas

Poliposis del colon

La poliposis del colon (poliposis familiar del colon) es un trastorno infrecuente que se caracteriza por la presencia de miles de pólipos adenomatosos en todo el intestino grueso. Se transmite de forma autosómica dominante; se piensa que los escasos pacientes que no tienen antecedentes familiares han contraído la enfermedad por mutaciones espontáneas. Los estudios moleculares han

relacionado la poliposis del colon con una pérdida en el brazo largo del cromosoma 5 (que incluye el gen *APC*) tanto en las células neoplásicas (mutación somática) como en las células normales (mutación de la línea germinal). Se ha propuesto que la pérdida de este material genético (es decir, la pérdida alélica) es responsable de la ausencia de genes supresores de tumores cuyos productos proteínicos inhibirían normalmente el crecimiento neoplásico. La presencia de tumores de tejidos blandos y tumores óseos, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, desmoides mesentéricos y ampulomas vinculados a los pólipos del colon caracterizan a una subclase de la poliposis del colon denominada *síndrome de Gardner*, mientras que la aparición de tumores malignos del sistema nervioso central acompañando a los pólipos del colon define el *síndrome de Turcot.* En todos estos trastornos los pólipos del colon rara vez aparecen antes de la pubertad, pero suelen ser evidentes en las personas afectadas en torno a los 25 años de edad. Si la poliposis no se trata quirúrgicamente, aparecerá un cáncer colorrectal en casi todos los pacientes antes de los 40 años de edad. La poliposis colónica se produce por un defecto en la mucosa del colon que origina un patrón de proliferación anormal y una capacidad menor para la reparación del DNA tras la exposición a la radiación o a la luz ultravioleta. Una vez que se detectan los múltiples pólipos que constituyen la poliposis colónica, los pacientes deben someterse a una colectomía total. La técnica de anastomosis ileoanal permite la extirpación de todo el intestino con retención del esfínter anal, y parece constituir la mejor forma de tratamiento. El tratamiento médico con antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) como el sulindac y con inhibidores de la ciclooxigenasa-2 como celecoxib disminuye el número y el tamaño de los pólipos en los pacientes con poliposis del colon, aunque este efecto es sólo temporal. La colectomía continúa siendo el tratamiento más apropiado en los pacientes con poliposis del colon. Los hijos de los pacientes con poliposis del colon, que suelen estar en la etapa anterior a la pubertad cuando se diagnostica al padre, tienen un 50% de riesgo de padecer esta enfermedad premaligna y se les debe hacer anualmente una sigmoidoscopia flexible de detección sistemática hasta los 35 años de edad. La proctosigmoidoscopia es un procedimiento de detección suficiente porque los pólipos tienden a estar distribuidos de forma regular del ciego al ano, lo que hace innecesario el uso de otras técnicas más invasoras y caras como la colonoscopia o la enema con bario. El análisis de sangre oculta en heces es una técnica de detección deficiente. Un método alternativo para identificar a los portadores de este rasgo hereditario es analizar el DNA de las células mononucleares de la sangre periférica para detectar la presencia de un gen *APC* mutante. El descubrimiento de esta mutación en la línea germinal puede llevar al diagnóstico definitivo antes de que aparezcan los pólipos.

Cáncer de colon hereditario sin poliposis

El cáncer de colon hereditario sin poliposis (*hereditary nonpolyposis colon cancer*, HNPCC), llamado también *síndrome de Lynch*, es otro trastorno que se hereda de forma autosómica dominante. Tiene las siguientes características: presencia de tres o más familiares con diagnóstico histológico de cáncer colorrectal, uno de los cuales es un familiar de primer grado de los otros dos; uno o más casos en la familia de cáncer colorrectal antes de los 50 años de edad; y cáncer colorrectal que

afecta por lo menos a dos generaciones. A diferencia de la poliposis del colon, el HNPCC se vincula con una frecuencia extremadamente alta de cáncer en la parte proximal del intestino grueso. La mediana de edad de aparición de un adenocarcinoma está por debajo de los 50 años, 10 a 15 años antes que la mediana de edad para la población general. A pesar de su aspecto histológico pobremente diferenciado, los tumores colónicos proximales en el HNPCC tienen un pronóstico mejor que los tumores esporádicos en los pacientes con edad similar. Las familias con HNPCC con frecuencia tienen miembros con cánceres primarios múltiples; la asociación de cáncer colorrectal con carcinomas de ovario o de endometrio es especialmente significativa en las mujeres. Se recomienda que los miembros de estas familias, a partir de los 25 años de edad, se sometan a una colonoscopia cada dos años, y que se ofrezca a las mujeres potencialmente afectadas ecografía de la pelvis y biopsia endometrial periódicas; no obstante, esta estrategia de detección todavía no ha sido validada. El HNPCC se vincula con mutaciones en la línea germinal de varios genes, ante todo *hMSH2* en el cromosoma 2 y *hMLH1* en el cromosoma 3. Estas mutaciones producen errores en la replicación del DNA y se piensa que provocan inestabilidad del DNA por reparación defectuosa del DNA con errores de emparejamiento, lo que se traduce en un crecimiento celular anormal y la aparición de tumores. El estudio de las células tumorales para detectar "inestabilidad de microsatélites" (cambios en la secuencia que reflejan reparaciones defectuosas de los malapareamientos) en los pacientes menores de 50 años de edad con cáncer colorrectal y antecedentes familiares de esta neoplasia o de cáncer endometrial puede facilitar la identificación de los probandos con cáncer de colon hereditario sin poliposis.

Enfermedad inflamatoria intestinal

(Véase también el cap. 276) El cáncer de intestino grueso presenta una incidencia aumentada en los pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal (*inflammatory bowel disease*, IBD) de larga evolución. Las neoplasias parecen ser más frecuentes en los pacientes con colitis ulcerosa que en los que padecen colitis granulomatosa, pero esta impresión puede deberse en parte a las dificultades ocasionales que existen para diferenciar ambas enfermedades. El riesgo de cáncer colorrectal en un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal es relativamente pequeño durante los 10 primeros años de la enfermedad, pero después parece aumentar a razón de 0.5 a 1% por año. El cáncer puede aparecer en 8 a 30% de los pacientes después de transcurridos 25 años. El riesgo es mayor en los pacientes más jóvenes con pancolitis.

La vigilancia del cáncer en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal resulta insatisfactoria. Los síntomas como la diarrea sanguinolenta, el dolor abdominal cólico y la obstrucción, que pueden indicar la presencia de un tumor, son similares a las manifestaciones que produce una reactivación de la enfermedad subyacente. En las personas con antecedentes de enfermedad inflamatoria intestinal de 15 o más años de evolución que continúan teniendo exacerbaciones, la extirpación quirúrgica del colon puede reducir en grado considerable el riesgo de cáncer y eliminar también el órgano efector de la enfermedad digestiva crónica subyacente. No está claro el valor de las técnicas de vigilancia como la colonoscopia con cepillados y biopsias de la mucosa en los pacientes menos sintomáticos con enfermedad inflamatoria intestinal. La falta de

uniformidad en los criterios anatomopatológicos que caracterizan la displasia y la ausencia de datos de que esta vigilancia reduce el desarrollo de cánceres letales han puesto en duda el valor de esta práctica costosa.

Otras situaciones de alto riesgo

Bacteriemia por *Streptococcus bovis*

Por razones desconocidas, las personas que padecen una endocarditis o una septicemia por esta bacteria fecal parecen tener una incidencia alta de tumores colorrectales ocultos y, posiblemente, también de tumores digestivos proximales. Parece aconsejable la detección sistemática mediante endoscopia o radiografía.

Ureterosigmoidostomía

Los pacientes en los que se realiza una ureterosigmoidostomía para corregir una extrofia congénita de la vejiga tienen una incidencia de cáncer colorrectal, 15 o 30 años después, de un 5 a 10%. De forma característica, las neoplasias se encuentran en situación distal al implante ureteral, donde la mucosa colónica está expuesta de forma crónica tanto a la orina como a las heces.

Consumo de tabaco

El tabaquismo se relaciona con el desarrollo de adenomas colorrectales, ante todo en las personas que han fumado durante más de 35 años. No se ha propuesto ninguna explicación biológica al respecto.

Prevención primaria

Se han estudiado como posibles agentes inhibidores del cáncer de colon varias sustancias, naturales y sintéticas, de administración oral. Los más eficaces de estos agentes quimioprotectores son la aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos, ya que se piensa que suprimen la proliferación celular al inhibir la síntesis de prostaglandinas. El uso regular de aspirina reduce el riesgo de adenomas y carcinomas del colon, así como el de muerte por cáncer del intestino grueso; se piensa que también disminuye la probabilidad de que se desarrollen nuevos adenomas premalignos después de haber tratado un carcinoma del colon. Este efecto de inhibición del desarrollo de cáncer de colon parece aumentar con la duración de la toma del fármaco. Se ha observado en estudios de casos y testigos que los suplementos orales de ácido fólico y de calcio reducen el riesgo de pólipos adenomatosos y de cáncer colorrectal. Sin embargo, las vitaminas antioxidantes como el ácido ascórbico, los tocoferoles y carotenos beta, presentes en las alimentaciones con abundantes frutas, verduras y hortalizas, que se han vinculado con tasas más bajas de cáncer colorrectal, no han resultado eficaces a la hora de reducir la incidencia de adenomas recurrentes en los pacientes a los que se había extirpado un adenoma de colon. El tratamiento sustitutivo con estrógenos se ha relacionado con una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en las mujeres, posiblemente por un efecto en la síntesis y composición de los ácidos biliares o por un decremento en la síntesis de IGF-I. La disminución de la mortalidad por cáncer colorrectal observada en las mujeres, para la cual no

se ha encontrado otra explicación, puede deberse al uso generalizado de este tratamiento en las mujeres posmenopáusicas.

Detección sistemática

El fundamento de un programa de detección sistemática de cáncer colorrectal es el diagnóstico precoz de neoplasias superficiales y circunscritas en las personas asintomáticas para aumentar la tasa de curación quirúrgica. Estos programas parecen estar especialmente indicados en las personas que tienen antecedentes de esta enfermedad en familiares de primer grado. En estas personas, el riesgo relativo de padecer cáncer colorrectal aumenta a 1.75 y puede incluso ser mayor si la edad del familiar cuando se diagnosticó la enfermedad era inferior a los 60 años. Las estrategias de detección sistemática se han basado en el supuesto de que más de 60% de las lesiones precoces se localizan en el rectosigma. Sin embargo, por razones desconocidas, en los últimos decenios se ha producido una disminución constante de la proporción de cánceres de intestino grueso que se localizan al principio en el recto, con el correspondiente aumento de los que lo hacen en la zona proximal del colon descendente. Por tanto, se ha puesto en duda la capacidad de la proctosigmoidoscopia rígida para detectar un número suficiente de neoplasias ocultas y ser una técnica eficaz. La disponibilidad de sigmoidoscopios de fibra óptica flexibles que permiten al explorador observar hasta 60 cm de colon mejora la detección de este cáncer. No obstante, esta técnica todavía deja sin examinar la mitad proximal del intestino grueso.

La mayor parte de los programas dirigidos al diagnóstico precoz del cáncer colorrectal se han basado en el tacto rectal y la prueba de detección de sangre oculta en heces. El tacto rectal debe formar parte de cualquier exploración física habitual en los adultos mayores de 40 años, ya que sirve como prueba de detección sistemática del cáncer de próstata en los varones y es parte de la exploración de la pelvis en las mujeres, así como una maniobra barata para detectar masas en el recto. El desarrollo de la prueba Hemoccult ha facilitado mucho la detección de sangre oculta en heces. Pero, por desgracia, incluso cuando se realiza en condiciones ideales, la prueba Hemoccult tiene limitaciones importantes como técnica de detección sistemática. En cerca de 50% de los pacientes con cáncer colorrectal demostrado la prueba de sangre oculta en heces resulta negativa, un hecho congruente con el patrón de hemorragias intermitentes de estos tumores. Cuando se analizan cohortes aleatorias de personas asintomáticas, entre 2 y 4% tienen una prueba de Hemoccult positivo en las heces. Pero sólo <10% de estos pacientes tiene cáncer colorrectal, y en 20 a 30% se encuentran sólo pólipos benignos. Por tanto, en la mayoría de las personas asintomáticas con la prueba de sangre oculta en heces positiva no se encontrará una neoplasia colorrectal. No obstante, las personas con Hemoccult positivo deben someterse, de forma sistemática, a más estudios médicos que incluyen sigmoidoscopia, enema de bario y colonoscopia, técnicas que no sólo son incómodas y caras, sino que también se asocian con un riesgo bajo pero real de complicaciones importantes. El coste añadido de estos estudios se justificaría si el número pequeño de pacientes con neoplasia oculta que se descubren por presentar un Hemoccult positivo tuvieran un pronóstico mejor y una mayor supervivencia. Estudios clínicos prospectivos con grupo

testigo demostraron una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad por cáncer colorrectal entre individuos sometidos a estudios de detección anuales. Sin embargo, este beneficio no se hizo patente hasta después de 13 años de seguimiento y fue demasiado costoso, ya que todas las pruebas positivas (en su mayor parte positivas falsas) fueron objeto de seguimiento con examen colonoscópico. Es más, estos estudios colonoscópicos probablemente brindaron la oportunidad para prevenir el cáncer mediante la resección de pólipos adenomatosos potencialmente premalignos, ya que el desarrollo final de cáncer se redujo 20% en la cohorte sometida a reconocimiento de detección anual.

Las técnicas de detección para el cáncer del intestino grueso en personas asintomáticas siguen siendo insatisfactorias. La observancia de cualquier estrategia de detección en la población general es deficiente. En la actualidad, la American Cancer Society sugiere estudios de detección anual mediante la prueba de Hemoccult en heces y sigmoidoscopia flexible cada cinco años a partir de los 50 de edad en individuos asintomáticos que no presentan factores de riesgo de cáncer colorrectal. La American Cancer Society ha propuesto un "examen de todo el colon" (es decir, colonoscopia o estudio con enema de bario de doble contraste) cada 10 años, como sustitutivo de las pruebas con Hemoccult y sigmoidoscopia flexible periódica. Está demostrado que la colonoscopia es mejor que el estudio con enema de doble contraste y, también, que tiene mayor sensibilidad para detectar adenomas vellosos o displásicos o cáncer, que la estrategia en que se utilizan pruebas de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia flexible. Todavía queda por esclarecer si el examen colonoscópico realizado cada 10 años a partir de los 50 de edad resultará costeable y si será sustituido como maniobra de detección por técnicas radiográficas refinadas ("colonoscopia virtual"). Se requieren más técnicas eficaces para detección, que tal vez aprovechen los cambios moleculares que se han observado en estos tumores. Se está ensayando el análisis de las heces para detectar mutación en el gen supresor del tumor de poliposis adenomatosa del colon.

Manifestaciones clínicas

Síntomas de presentación

Los síntomas varían según la localización anatómica del tumor. Como el contenido intestinal es relativamente líquido cuando atraviesa la válvula ileocecal y pasa al colon derecho, las neoplasias del ciego y del colon ascendente pueden llegar a ser bastante grandes, produciendo una estenosis importante de la luz intestinal, sin provocar síntomas obstructivos o alteraciones notables del hábito intestinal. Las lesiones del colon derecho suelen ulcerarse, causando una pérdida de sangre crónica e insidiosa sin modificar el aspecto de las heces. Por tanto, los pacientes con tumores en el colon ascendente por lo general presentan síntomas como fatiga, palpitaciones e incluso angina de pecho y se les descubre una anemia microcítica e hipocrómica que indica un déficit de hierro. Sin embargo, como el cáncer puede sangrar de forma intermitente, una prueba realizada al azar para detectar sangre oculta en heces puede ser negativa. En consecuencia, la presencia inexplicada de anemia ferropénica en cualquier adulto (con la posible excepción de una mujer multípara pre-menopáusica) obliga a hacer un cuidadoso estudio endoscópico y radiológico que permita ver todo

el intestino grueso (fig. 77-1).

FIGURA 77-1.



Enema con doble contraste de aire y bario que muestra un tumor sésil en el ciego en un paciente con anemia ferropénica y una prueba de sangre oculta en heces positiva. En la intervención resultó ser un adenocarcinoma en estadio B.

Como las heces se van concentrando a medida que atraviesan el colon transverso y el colon descendente, los tumores situados a este nivel tienden a impedir su paso, lo que origina dolor abdominal de tipo cólico, a veces obstrucción e incluso perforación intestinal. Las radiografías de abdomen suelen revelar lesiones anulares constrictivas (en "corazón de manzana" o en "servilletero") (fig. 77-2).

FIGURA 77-2.



Adenocarcinoma anular constrictivo del colon descendente. Este aspecto radiográfico recibe el nombre de lesión "en corazón de manzana" y siempre resulta muy sospechoso de malignidad.

Las neoplasias situadas en el rectosigmoide se asocian frecuentemente con hematoquezia, tenesmo y disminución del diámetro de las heces; no obstante, la anemia es un dato infrecuente. Aunque estos síntomas pueden despertar en el paciente y el médico la sospecha de hemorroides, la aparición de rectorragia o de alteraciones en el hábito intestinal obliga a realizar de forma inmediata tacto rectal y una proctosigmoidoscopia.

Estadificación, factores de pronóstico y patrones de diseminación

El pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal guarda relación con el grado de penetración del tumor en la pared del intestino y la presencia de afección de ganglios linfáticos regionales y metástasis distantes. Estas variables están recogidas en la clasificación por estadios propuesta por Dukes y se ha aplicado al método de clasificación TNM, donde la T significa el grado de penetración del tumor, la N la presencia o ausencia de afección de ganglios (*nodes*) linfáticos y la M la presencia o ausencia de metástasis distantes (cuadro 77-6). Los pacientes con lesiones superficiales que no penetran en la capa muscular o que no afectan a los ganglios linfáticos se clasifican como

enfermedad en *estadio A* (T1N0M0); los que tienen tumores que han penetrado más profundamente pero no presentan diseminación a los ganglios linfáticos se clasifican como *estadio B* [se hacen dos subclases: estadio B_1 (T2N0M0) si las lesiones se limitan a la capa muscular, y estadio B_2 (T3N0M0) si afectan a la serosa o la atraviesan]; la afección de los ganglios linfáticos regionales define el *estadio C* (TxN1M0); y la diseminación metastásica en localizaciones como el hígado, el pulmón o el hueso significa *estadio D* (TxNxM1). A no ser que existan signos evidentes de enfermedad metastásica, resulta imposible clasificar con exactitud el estadio de la enfermedad antes de la resección quirúrgica y el análisis anatomopatológico de la pieza operatoria. No está claro si la detección de metástasis ganglionares mediante técnicas especiales de inmunohistoquímica o técnicas moleculares tiene las mismas implicaciones pronósticas que la detección de estas metástasis mediante microscopia óptica convencional.

Cuadro 77-6. Clasificación en estadios y pronóstico del cáncer de colon

Estadio				
Dukes	**TNM**	**Numérico**	**Descripción anatomopatológica**	**Supervivencia aproximada a los cinco años, %**
A	T1N0M0	I	Cáncer limitado a la mucosa y submucosa	>90
B_1	T2N0M0	I	El cáncer se extiende a la muscular	85
B_2	T3N0M0	II	El cáncer se extiende hasta la serosa o la atraviesa	70 a 80
C	TxN1M0	III	El cáncer afecta a los ganglios linfáticos regionales	35 a 65
D	TxNxM1	IV	Metástasis distantes (es decir, hepáticas, pulmonares)	5

La mayor parte de las recidivas tras la extirpación quirúrgica de un cáncer de intestino grueso ocurren en los cuatro años siguientes a la operación; esto determina que el límite de cinco años sea un indicador fiable de curación. La probabilidad de supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal a los cinco años guarda relación estrecha con el estadio (cuadro 77-6). Esa probabilidad parece haber mejorado en los últimos decenios al comparar estadios quirúrgicos similares. La explicación más verosímil de esta mejoría parece ser una estadificación transoperatoria y anatomopatológica más minuciosa. En especial, una atención rigurosa a los detalles anatomopatológicos ha revelado que el pronóstico después de la resección de un cáncer colorrectal se relaciona no sólo con la presencia o ausencia de afección de ganglios linfáticos regionales. El pronóstico adquiere más precisión según el número de ganglios linfáticos afectados (de uno a cuatro ganglios linfáticos frente a cinco o más). Otros factores de mal pronóstico después de una resección quirúrgica total son: penetración del tumor a través de la pared del intestino llegando a la grasa pericólica, escasa diferenciación histológica, perforación o adherencia del tumor a órganos

adyacentes (que aumenta el riesgo de una recidiva en la zona anatómica adyacente) e invasión venosa por el tumor (cuadro 77-7). Con independencia del estadio clinicopatológico, una elevación preoperatoria de la concentración de antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*, CEA) en el plasma sugiere que se producirá una recidiva. La presencia de aneuploidia y de pérdida de alelos en el cromosoma 18q (afectando al gen *DCC*), en las células tumorales parecen ser factores que indican un riesgo mayor de diseminación metastásica, ante todo en los pacientes con la enfermedad en estadio B_2 (T3N0M0). Por otra parte, la detección de inestabilidad de microsatélites en el tejido tumoral se ha vinculado a una evolución más favorable. Al contrario de lo que ocurre en la mayor parte de los otros cánceres, el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal no está influido por el tamaño de la lesión primaria cuando éste se ajusta según la afección ganglionar y la diferenciación histológica.

Cuadro 77-7. Parámetros de predicción de mal pronóstico después de la resección quirúrgica total del cáncer colorrectal

Diseminación del tumor a los ganglios linfáticos regionales
Número de ganglios linfáticos regionales afectados
Tumor que atraviesa la pared intestinal
Escasa diferenciación histológica
Perforación
Adherencia del tumor a los órganos vecinos
Invasión venosa
Elevación preoperatoria del título de CEA (>5.0 ng/ml)
Aneuploidia
Deleción cromosómica específica (es decir, pérdida alélica en el cromosoma 18q)

Nota: CEA, antígeno carcinoembrionario.

Los cánceres del intestino grueso suelen diseminarse a los ganglios linfáticos regionales o al hígado a través de la circulación venosa porta. El hígado es la localización visceral más frecuente de las metástasis; es el asiento inicial de metástasis de 33% de los cánceres colorrectales recidivantes, y llega a estar afectado en más de 64% de los pacientes al momento de la muerte. En general, el cáncer colorrectal rara vez establece metástasis en pulmones, ganglios linfáticos supraclaviculares, hueso o cerebro sin antes haberlo hecho en el hígado. Una excepción importante a esta regla se observa en los pacientes que tienen tumores primarios en la zona distal del recto, desde donde las células tumorales pueden diseminarse a través de los plexos venosos paravertebrales, escapando del sistema venoso porta, y así alcanzar los pulmones o los ganglios linfáticos supraclaviculares sin estar el hígado afectado. La mediana de la supervivencia después de la detección de las metástasis distantes puede variar entre seis y nueve meses (hepatomegalia, pruebas químicas hemáticas anómalas) y 24 a 30 meses (nódulo hepático pequeño identificado inicialmente por elevación de la

concentración de CEA y CT posterior).

Tratamiento

La extirpación total del tumor es el tratamiento óptimo cuando se detecta, por endoscopia o por radiología, una lesión maligna en el intestino grueso. Antes de la operación debe realizarse una valoración extensa en busca de metástasis, mediante exploración física completa, radiografía de tórax, pruebas funcionales hepáticas y medición de la concentración de CEA en plasma. Si es posible, también se debe hacer una colonoscopia de todo el intestino grueso para identificar otras neoplasias y pólipos sincrónicos. La detección de metástasis no debe impedir el tratamiento quirúrgico en los pacientes que tienen síntomas relacionados con el tumor como una hemorragia digestiva u obstrucción, pero se suelen utilizar técnicas quirúrgicas menos drásticas. En la laparotomía, se debe examinar toda la cavidad peritoneal, con inspección minuciosa del hígado, la pelvis y el hemidiafragma, y la palpación cuidadosa de todo el intestino grueso. Tras el período de recuperación después de una extirpación total, hay que vigilar estrechamente al paciente durante cinco años con exploraciones físicas cada seis meses y análisis bioquímicos anuales. Si no se hizo una colonoscopia completa antes de la operación, se debe realizar en los primeros meses del período posoperatorio. Algunos especialistas recomiendan determinaciones de las concentraciones de CEA en plasma cada tres meses debido a la sensibilidad de esta prueba como marcador de recidiva tumoral indetectable por otros procedimientos. Está indicada la vigilancia posterior del intestino grueso con endoscopia o radiografía, probablemente en intervalos de tres años, porque los pacientes que se han curado de un cáncer colorrectal tienen una probabilidad de 3 a 5% de presentar otro cáncer de intestino durante su vida, y riesgo de padecer pólipos adenomatosos que supera 15%. Las recidivas en la anastomosis (en la "línea de sutura") son infrecuentes en los pacientes operados por cáncer colorectal con márgenes de resección quirúrgicos apropiados y sin tumor. La realización periódica de estudios de CT, radiografía de tórax o exploraciones colonoscópicas más frecuentes no influye en el pronóstico y añade un coste económico innecesario al programa de vigilancia posquirúrgica.

En general, se recomienda radioterapia de pelvis a los pacientes con cáncer de recto porque hay una probabilidad de recidivas regionales de un 20 a 25% tras la resección completa de tumores en estadio B_2 o C, ante todo si la serosa estaba afectada. Este alto porcentaje de recidiva local se atribuye a que la extensión de la resección está limitada por la anatomía de la pelvis y porque en la pared lateral de ésta, inmediatamente junto al recto, existe una rica red linfática que facilita la diseminación precoz de las células malignas a tejidos inaccesibles a la cirugía. El empleo de disección cortante en vez de roma en los cánceres rectales ("escisión mesorrectal total") parece reducir en cerca de 10% la posibilidad de recurrencia de enfermedad local. La radioterapia, antes o después del tratamiento quirúrgico, disminuye la probabilidad de recidivas en la pelvis pero no parece prolongar la supervivencia. La radioterapia preoperatoria está indicada en los pacientes con cáncer de recto grande, potencialmente irresecable, ya que estas lesiones anatómicas fijas pueden reducirse de tamaño lo suficiente como para permitir su posterior extirpación quirúrgica. La

radioterapia no resulta eficaz como tratamiento primario del cáncer de colon.

La quimioterapia en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado ha demostrado sólo beneficios menores. El 5-FU continúa siendo el mejor fármaco para esta enfermedad. Se obtiene respuesta parcial en sólo un 15 a 20% de los pacientes. Si bien en los pacientes con metástasis hepáticas la probabilidad de una respuesta del tumor a la quimioterapia es algo mayor cuando se administra directamente en la arteria hepática que por vía venosa periférica, este tratamiento intraarterial es caro y tóxico, y no parece aumentar la supervivencia. La administración simultánea de ácido folínico (llamado también leucovorín) mejora la eficacia del 5-FU en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado, presumiblemente al mejorar la unión del 5-FU a su enzima efectora, la sintasa de timidilato. La probabilidad de una respuesta parcial cuando se asocia 5-FU con ácido folínico se multiplica por tres, aunque el efecto en la supervivencia parece ser pequeño y no se ha establecido una dosis óptima. En general se administra 5FU por vía intravenosa, pero también puede darse por vía oral en la forma de capecitabina con una eficacia aparentemente similar.

El irinotecán (CPT-11), un inhibidor de la topoisomerasa 1, prolonga la supervivencia en comparación con los cuidados de apoyo en pacientes cuya enfermedad ha avanzado mientras reciben 5-FU. Por otra parte, la adición de irinotecán a 5-FU y de leucovorín (LV) mejora las tasas de respuesta y la supervivencia de pacientes con enfermedad metastásica. El *régimen FOLFIRI* consiste en: irinotecán, 180 mg/m^2 como una infusión de 90 min el primer día; LV, 400 mg/m^2 como una infusión de 2 h durante la administración de irinotecán, seguido inmediatamente después por una carga de 5-FU, 400 mg/m^2 y una infusión continua durante 46 h de 2.4 a 3 g/m^2 cada dos semanas. El oxaliplatino, un análogo del platino, también mejora la tasa de respuesta cuando se añade a 5-FU y LV como tratamiento inicial de pacientes con enfermedad metastásica. El *régimen FOLFOX* consiste en lo siguiente: infusión de LV durante 2 h (200 mg/m^2 por día), seguidos de una carga de 5-FU (400 mg/m^2 por día) y una infusión de 22 h (600 mg/m^2 por día) durante dos días consecutivos cada dos semanas, junto con oxaliplatino, 85 mg/m^2 mediante una infusión en 2 h el primer día.

Los pacientes con una metástasis hepática única, sin signos clínicos o radiológicos de afección tumoral adicional, deben considerarse aptos para hepatectomía parcial porque, cuando se realiza por cirujanos expertos en los pacientes seleccionados, el índice de supervivencia a los cinco años con esta técnica es de un 25 a 30 por ciento.

La administración de 5-FU y LV durante seis meses tras la resección del tumor en los pacientes con enfermedad en estadio C permite conseguir una disminución de 40% en la tasa de recidiva y un aumento de 30% en la supervivencia. Los pacientes con tumores en estadio B_2 no obtienen beneficios por el tratamiento complementario. En el cáncer rectal, la administración de terapéutica combinada (5-FU más radioterapia) posquirúrgica (y probablemente también prequirúrgica) reduce el riesgo de recidiva y aumenta la probabilidad de curación en los pacientes con tumores en estadios B_2 y C. El 5-FU actúa como radiosensibilizante cuando se administra junto a la radioterapia. Se ha constatado una falta sorprendente de uso de terapéutica coadyuvante que

extiende la supervivencia en pacientes de más de 65 años de edad. Este prejuicio relacionado con la edad es completamente inapropiado, ya que se han documentado los beneficios del tratamiento coadyuvante en pacientes de más de 65 años de edad.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16260687]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores del intestino delgado

Los tumores del intestino delgado sólo representan <5% de las neoplasias digestivas. Debido a su rareza, suelen diagnosticarse de forma tardía. Los síntomas abdominales suelen ser vagos y muy mal definidos, y los estudios radiológicos habituales de la parte superior e inferior del intestino suelen ser normales. Se debe pensar en los tumores del intestino delgado al hacer el diagnóstico diferencial en los siguientes casos: 1) accesos de dolor abdominal cólico recurrentes de causa desconocida; 2) crisis intermitentes de obstrucción intestinal, ante todo si no hay antecedentes de cirugía abdominal o enfermedad inflamatoria intestinal; 3) invaginación en un adulto, y 4) signos de sangrado intestinal crónico con resultado negativo en los estudios radiológicos con contraste habituales. La técnica diagnóstica más adecuada es un estudio radiológico minucioso del intestino delgado con contraste con bario; la exactitud del diagnóstico puede mejorarse si se introduce el bario a través de una sonda nasogástrica que llegue hasta el duodeno (enteroclisis).

Tumores benignos

En general, es difícil establecer la histología de los tumores benignos del intestino delgado a partir de los simples datos clínicos y radiológicos. La sintomatología de estos tumores es inespecífica, siendo las manifestaciones más frecuentes dolor, obstrucción y hemorragia. Estos tumores suelen descubrirse durante el quinto o sexto decenio de la vida y son más frecuentes en la parte distal que en la proximal del intestino delgado. Los tumores benignos más frecuentes son: adenomas, leiomiomas, lipomas y angiomas.

Adenomas

Se incluyen los tumores de las células de los islotes y de las glándulas de Brunner además de los adenomas polipoides. Los *adenomas de las células de los islotes* están a veces situados fuera del páncreas; los síndromes asociados se exponen en el capítulo 329. Los *adenomas de las glándulas de Brunner* no son neoplasias verdaderas sino una hipertrofia o una hiperplasia de las glándulas de la submucosa del duodeno. Aparecen como pequeños nódulos en la mucosa del duodeno que secretan un moco alcalino muy viscoso. Lo más frecuente es que sean un dato radiológico casual, sin un cuadro clínico específico.

Adenomas polipoides

Aproximadamente 25% de los tumores benignos del intestino delgado son adenomas polipoides

(cuadro 77-5). Se pueden presentar como pólipos únicos o, menos frecuentemente, como adenomas vellosos papilares. Como ocurre en el colon, la forma sésil o papilar del tumor coexiste a veces con un carcinoma. En ocasiones, los pacientes con síndrome de Gardner presentan adenomas premalignos en el intestino delgado, por lo general en el duodeno. En el síndrome de Peutz-Jeghers puede haber múltiples tumores polipoides en todo el intestino delgado (a veces, también, en el estómago, colon y recto). Los pólipos suelen ser hamartomas (pólipos juveniles) que tienen un potencial pequeño de degeneración maligna. Este trastorno, de herencia autosómica dominante, se caracteriza también por depósitos mucocutáneos de melanina, así como por tumores de ovario, mama, páncreas y endometrio.

Leiomiomas

Estas neoplasias se originan en el músculo liso intestinal, suelen ser intramurales y afectan a la mucosa situada por encima de ellos. Si la mucosa se ulcera se puede producir una hemorragia gastrointestinal de gravedad variable. Es frecuente el dolor abdominal intermitente de tipo cólico.

Lipomas

La localización más frecuente de estos tumores es el íleon distal y la válvula ileocecal. Tienen un aspecto radiotransparente característico, y suelen ser intramurales y asintomáticos, aunque a veces producen hemorragias.

Angiomas

Aunque no son verdaderas neoplasias, estas lesiones tienen importancia porque son una causa frecuente de hemorragia intestinal. Pueden adoptar la forma de telangiectasias o de hemangiomas. Se encuentran múltiples telangiectasias intestinales en un proceso no hereditario limitado al tubo digestivo o, formando parte del síndrome hereditario de Osler-Rendu-Weber. Los tumores vasculares pueden presentarse también como hemangiomas aislados, ante todo en el yeyuno. La angiografía, en particular durante el acceso de sangrado, es la técnica diagnóstica más adecuada para valorar estas lesiones.

Tumores malignos

Aunque poco frecuentes, los tumores malignos del intestino delgado aparecen en los pacientes con enteritis regional de larga evolución y esprue celiaco, así como en los enfermos con SIDA. Los tumores malignos del intestino delgado se asocian con frecuencia con fiebre, pérdida de peso, anorexia, hemorragia y tumoración abdominal palpable. Después de los carcinomas de la región ampollar (muchos de los cuales se originan en los conductos pancreáticos o biliares), los más frecuentes son los adenocarcinomas, los linfomas, los tumores carcinoides y los leiomiosarcomas.

Adenocarcinomas

Los cánceres primarios más frecuentes del intestino delgado son los adenocarcinomas, que representan cerca de 50% de todos los tumores malignos. Aparecen sobre todo en la zona distal del duodeno y en la proximal del yeyuno, donde tienden a producir úlceras y provocan hemorragia y

obstrucción. Radiológicamente, en los pacientes con enteritis regional de larga evolución, pueden confundirse con una úlcera duodenal crónica o con la enfermedad de Crohn. La mejor forma de realizar el diagnóstico es por endoscopia y toma de biopsia con visión directa. El tratamiento más apropiado es la extirpación quirúrgica.

Linfomas

Los linfomas que afectan al intestino delgado pueden ser primarios o secundarios. El diagnóstico de linfoma intestinal primario, en un contexto clínico en el cual no hay adenopatías ni hepatoesplenomegalia palpables ni existen signos de linfoma en la radiografía de tórax, en la CT, en el frotis de sangre periférica o en el aspirado y biopsia de médula ósea, necesita confirmación histológica. En general, hay síntomas referidos al intestino delgado y suelen acompañarse de lesión anatómica perceptible. El linfoma secundario del intestino delgado supone la afección de este órgano por una neoplasia linfoide que se extiende desde los ganglios linfáticos retroperitoneales o mesentéricos afectados (cap. 97).

El linfoma intestinal primario representa 20% de los tumores malignos del intestino delgado. Casi todos estos tumores son linfomas no hodgkinianos; suelen ser difusos, de células grandes y de origen en células T. El linfoma de intestino afecta al íleon con mayor frecuencia que al yeyuno, localización a su vez más frecuente que la duodenal; esta distribución de frecuencias se correlaciona con zonas anatómicas. El riesgo de linfoma de intestino delgado es mayor en los pacientes con antecedentes previos de enfermedades con malabsorción (p. ej., esprue celiaco), enteritis regional y en aquéllos con función inmunitaria disminuida debido a síndromes de inmunodeficiencia congénita, trasplante previo de órganos, enfermedades autoinmunitarias o síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

La aparición de una tumoración nodular o circunscrita que estrecha la luz intestinal provoca la aparición de dolor periumbilical (que empeora con la comida), así como pérdida de peso, vómito y a veces obstrucción intestinal. El diagnóstico de linfoma de intestino delgado se puede sospechar cuando en las radiografías con contraste aparecen signos de infiltración y engrosamiento de los pliegues de la mucosa, nódulos mucosos, zonas con úlceras irregulares o estasis del material de contraste. Se puede confirmar el diagnóstico con una exploración quirúrgica y extirpación de los segmentos afectados. En algunas ocasiones, el linfoma intestinal puede diagnosticarse por biopsia peroral de la mucosa intestinal pero, como la enfermedad afecta sobre todo a la lámina propia, por lo general se necesita una biopsia quirúrgica de espesor total de la pared del intestino.

La extirpación del tumor constituye el tratamiento inicial. Tras la extirpación total, algunos pacientes reciben radioterapia posoperatoria, pero la mayoría de los especialistas están a favor de hacer un tratamiento general con quimioterapia combinada durante un tiempo breve (tres ciclos). La extirpación completa del tumor no suele ser posible, ya que en el momento del diagnóstico es frecuente que haya diseminación intraabdominal importante y a veces el tumor es multicéntrico. La probabilidad de una remisión mantenida o curación es de aproximadamente 75% en los pacientes

con la enfermedad circunscrita, pero de casi 25% en los pacientes con linfoma irresecable. En los pacientes con un tumor no extirpado, la quimioterapia puede provocar una perforación intestinal.

Una forma concreta de linfoma de intestino delgado, que afecta de forma difusa a todo el intestino, se describió por primera vez en judíos orientales y árabes y se denomina *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado* (*immunoproliferative small intestinal disease*, IPSID), *linfoma Mediterráneo* o *enfermedad de las cadenas pesadas alfa.* Es un tumor de células B. En la forma de presentación típica hay diarrea crónica y esteatorrea relacionada con vómito y dolor abdominal de tipo cólico; también puede haber acropaquia. Una característica curiosa en muchos pacientes con IPSID es la presencia en la sangre y en las secreciones intestinales de una IgA anormal que contiene una cadena alfa acortada y sin cadenas ligeras. Se piensa que las cadenas alfa anómalas se producen por las células plasmáticas que infiltran el intestino delgado. En la evolución clínica de los pacientes con IPSID alternan períodos de exacerbaciones con remisiones; la muerte por lo general se produce bien por la malnutrición progresiva y consunción o bien por el desarrollo de un linfoma agresivo. La utilización de antibióticos orales como las tetraciclinas parece ser beneficiosa en las fases tempranas de la enfermedad, lo que sugiere un posible origen infeccioso. La quimioterapia combinada se ha utilizado en los estados más avanzados de la enfermedad, con resultados variables. Los resultados son mejores cuando se combinan antibióticos y quimioterapia.

Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides están entre los tumores epiteliales más frecuentes del intestino delgado. Se originan en las células argentafines de las criptas de Lieberkühn y se localizan desde la parte distal del duodeno hasta el colon ascendente, zonas que embriológicamente derivan del intestino medio. Más de 50% de los tumores carcinoides del intestino se encuentran en el íleon distal, concentrándose la mayor parte cerca de la válvula ileocecal. Una gran parte de los tumores carcinoides del intestino son asintomáticos y con un escaso potencial de malignización, pero pueden infiltrar y dar metástasis, provocando el síndrome carcinoide (cap. 329).

Leiomiosarcoma

Los leiomiosarcomas son tumores grandes, a menudo de más de 5 cm de diámetro, y que se pueden palpar en la exploración abdominal. Es frecuente que produzcan hemorragia, obstrucción o perforación. Estos tumores deben analizarse para detectar la expresión del receptor a c-*kit* mutante (y definir GIST) y, en la presencia de enfermedad metastásica, justificar el tratamiento con mesilato de imatinib (Gleevec).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer anal

Los cánceres de ano representan 1 a 2% de los tumores malignos del intestino grueso. La mayor parte de estas lesiones se originan en el canal anal, que se define como la zona anatómica comprendida entre el anillo anorrectal y una zona situada aproximadamente a media distancia entre la línea pectínea (o dentada) y el borde anal. Los carcinomas que se originan en la zona proximal a la línea pectínea (es decir, en la zona de transición entre la mucosa glandular del recto y el epitelio escamoso de la zona distal del ano) se denominan tumores cloacógenos, cuboides o basaloides; cerca de un tercio de los tumores del ano tienen este patrón histológico. Los tumores malignos que se originan en la zona distal a la línea pectínea son, histológicamente, tumores de células escamosas o epidermoides, se ulceran con mayor frecuencia y constituyen en promedio 55% de los cánceres del ano. El pronóstico de los pacientes con tumores del ano basaloides o epidermoides es el mismo, si se ajusta según el tamaño del tumor y la presencia o ausencia de diseminación a los ganglios.

El cáncer anal se relaciona con infección por el virus del papiloma humano, el mismo microorganismo relacionado etiológicamente con el cáncer de cuello uterino. Este virus es de transmisión sexual. La infección puede dar lugar a verrugas anales (condiloma acuminado) que evolucionan a neoplasia intraepitelial anal y a carcinoma escamoso. El riesgo de cáncer anal parece ser mayor entre varones homosexuales, posiblemente a causa del coito anal. La probabilidad de cáncer anal también es mayor en varones y mujeres con SIDA; se piensa que debido a su inmunodeficiencia son más vulnerables a la infección por papilomavirus. Este cáncer es más frecuente en las mujeres de mediana edad y suele manifestarse por hemorragias, dolor, sensación de abultamiento o prurito perianal.

Hasta hace poco, el tratamiento preferente de este tipo de tumores era la cirugía radical (extirpación abdominoperineal con limpieza ganglionar y colostomía permanente). Con este tratamiento, la supervivencia a cinco años era, si no había afección ganglionar, de un 55 a 70% y, si la había, inferior a 20%. Sin embargo, un tratamiento alternativo que combina la radioterapia externa con quimioterapia simultánea ha conseguido, según se ha comprobado con biopsia, eliminar el tumor en más de 80% de los pacientes que tenían una lesión inicial con un tamaño menor de 3 cm. En estos pacientes, la recidiva es menor de 10%. Por tanto, parece ser que cerca de 70% de los pacientes con cáncer anal pueden curar sin tratamiento quirúrgico y que la cirugía radical se debe reservar para la minoría de pacientes en los que se encuentra un tumor residual después de

un tratamiento inicial con radioterapia combinada con quimioterapia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Lang CA, Ransohoff DF: Fecal occult blood screening: Is mortality reduced by chance selection for screening colonoscopy? JAMA 271:1011, 1994

Ahsan H et al: Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. Ann Intern Med 128:900, 1998 [PMID: 9634428]

Al-Sarraf M et al: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: An Intergroup study. J Clin Oncol 15:277, 1997 [PMID: 8996153]

Anderson WF et al: Colorectal cancer screening for persons at average risk. J Natl Cancer Inst 94:1126, 2002 [PMID: 12165637]

Baron JA et al: A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. N Engl J Med 348:391, 2003

Benson AB et al: 2000 update of American Society of Clinical Oncology colorectal cancer surveillance guidelines. J Clin Oncol 18:3586, 2000 [PMID: 11032600]

Bonenkamp JJ et al: Extended lymph node dissection for gastric cancer. N Engl J Med 340:908, 1999 [PMID: 10089184]

Bruce WR et al: Possible mechanisms relating diet and risk of colon cancer. Cancer Epidemiol, Biomarkers Prev 9:1271, 2000 [PMID: 11142411]

Byers T et al: American Cancer Society guidelines for screening and surveillance for early detection of colorectal polyps and cancer. CA Cancer J Clin 47:154, 1997 [PMID: 9152173]

Chan I, Cunningham D: Adjuvant therapy in colon cancer: Current status and future directions. Cancer Treat Rev 28:233, 2002

Chung DC, Rustgi AK et al: The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: Genetics and clinical implications. Ann Intern Med 138:560, 2003 [PMID: 12667026]

Coit DG: Cancer of the small intestine, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th ed, VT DeVita Jr et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1204–1216

Compton C et al: American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference. Colorectal working group. Cancer 88:1739, 2000 [PMID: 10738234]

Crump W et al: Lymphoma of the gastrointestinal tract. Semin Oncol 26:324, 1999 [PMID: 10375089]

Cunningham D et al: Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. Lancet 352:1413, 1998 [PMID: 9807987]

DeGramont A et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 18:2938, 2000

Demetri GD et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347:472, 2002 [PMID: 12181401]

Devesa SS et al: Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinomas in the United States. Cancer 83:2049, 1998 [PMID: 9827707]

Douillard JY et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multi center randomised trial. Lancet 355:1041, 2000 [PMID: 10744089]

Earle CC, Maroun JA: Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: Revisiting a meta-analysis of randomized trials. Eur J Cancer 35:1059, 1999 [PMID: 10533448]

Ekbom A et al: Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med 323:1228, 1990 [PMID: 2215606]

Enzinger PC, Mayer RJ: Esophageal cancer. N Engl J Med 349:2241, 2003 [PMID: 14657432]

Fenlon HM et al: A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. N Engl J Med 341:1496, 1999 [PMID: 10559450]

Forman D: Meat and cancer: A relation in search of a mechanism. Lancet 353:686, 1999 [PMID: 10073504]

Frisch M et al: Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. N Engl J Med 337:1350, 1997 [PMID: 9358129]

Fuchs CS, Mayer RJ: Gastric carcinoma. N Engl J Med 333:32, 1995 [PMID: 7776992]

Fuchs CS et al: A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 331:1669, 1994 [PMID: 7969357]

Fuchs CS et al: Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. N Engl J Med 340:169, 1999 [PMID: 9895396]

Gastrointestinal Tumor Study Group: Prolongation of the disease-free interval in surgically treated rectal carcinoma. N Engl J Med 312:1465, 1985

Giardello FM et al: The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 336:823, 1997

Giovannucci E: An updated review of the epidemiologic evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. Cancer Epidemiol, Biomarkers, Prev 10:725, 2001 [PMID: 11440957]

Goh HS et al: p53 and behavior of colorectal cancer. Lancet 344:233, 1994 [PMID: 7913159]

Greenberg ER et al: A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. N Engl J Med 333:141, 1994

Gryfe R et al: Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. N Engl J Med 342:69, 2000 [PMID: 10631274]

Hamilton SR: The molecular genetics of colorectal neoplasia. Gastroenterology 105:3, 1993 [PMID: 8514053]

Hansson LE et al: The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. N Engl J Med 335:242, 1996 [PMID: 8657240]

Hill ME, Cunningham D: Medical management of advanced gastric cancer. Cancer Treat Rev 24:113, 1998 [PMID: 9728421]

Hulscher JBF et al: Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. N Engl J Med 347:1662, 2002 [PMID: 12444180]

Huntsman DG et al: Early gastric cancer in young asymptomatic carriers of germ-line E-cadherin mutations. N Engl J Med 344:1904, 2001 [PMID: 11419427]

Imperiale TF et al: Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. N Engl J Med 346:1781, 2002 [PMID: 12050337]

Imperiale TF et al: Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. N Engl J Med 343:169, 2000 [PMID: 10900275]

Inadomi JM et al: Screening and surveillance for Barrett's esophagus in high-risk groups: A cost-utility analysis. Ann Intern Med 138:176, 2003. [PMID: 12558356]

International Multi Center Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B_2 colon cancer. J Clin Oncol 17:1356, 1999

Isaacson PG: Gastric MALT lymphoma: From concept to cure. Ann Oncol 10:637, 1999 [PMID: 10442184]

Jänne PA, Mayer RJ: Chemoprevention of colorectal cancer. N Engl J Med 342:1960, 2000 [PMID: 10874065]

Jen J et al: Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. N Engl J Med 331:213, 1994 [PMID: 8015568]

Kapiteijn E et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. N Engl J Med 345:638, 2001 [PMID: 11547717]

Kelsen DP et al: Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med 339:1979, 1998 [PMID: 9869669]

Knyrim K et al: A controlled trial of an expansile metal stent for palliation of esophageal obstruction due to inoperable cancer. N Engl J Med 329:1302, 1993 [PMID: 7692297]

Lagergren J et al: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 340:825, 1999 [PMID: 10080844]

Lauren PA, Nevalainen TJ: Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma: A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. Cancer 71:2926, 1993 [PMID: 8490820]

Licht JD et al: Gastrointestinal sarcomas. Semin Oncol 15:181, 1988 [PMID: 3285480]

Lieberman DA et al: One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. N Engl J Med 345:555, 2001 [PMID: 11529208]

Lieberman DA et al: Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. N Engl J Med 343:162, 2000 [PMID: 10900274]

Lieffers GJ et al: Micrometastases and survival in stage II colorectal cancer. N Engl J Med 339:223, 1998

Liu H et al: Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas to *Helicobacter pylori* eradication therapy. Lancet 357:39, 2001 [PMID: 11197361]

Lynch HT, De la Chapelle A: Hereditary colorectal cancer. N Engl J Med 348:919, 2003 [PMID: 12621137]

Macdonald JS, Astrow AB: Adjuvant therapy of colon cancer. Semin Oncol 28:30, 2001 [PMID: 11254865]

Macdonald JS et al: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 345:725, 2001 [PMID: 11547741]

Mandel JS et al: Screening for fecal occult blood reduces mortality from colorectal cancer: Results from the Minnesota Colon Cancer Control Study. N Engl J Med 328:1365, 1993 [PMID: 8474513]

Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomized controlled trial. Lancet 359:1727, 2002

Meyerhardt JA, Mayer RJ: Follow-up strategies after curative resection of colorectal cancer. Semin Oncol 30:349, 2003 [PMID: 12870136]

Minsky BD: Adjuvant therapy of resectable rectal cancer. Cancer Treat Rev 28:181, 2002 [PMID: 12363458]

Moertel CG et al: Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: A final report. Ann Intern Med 122:321, 1995 [PMID: 7847642]

Neugut AI et al: Epidemiology of gastric cancer. Semin Oncol 23:281, 1996 [PMID: 8658212]

Newcomb PA, Storer BE: Postmenopausal hormone use and risk of large-bowel cancer. J Natl Cancer Inst 87:1067, 1995 [PMID: 7616598]

O'Connell MJ et al: Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 331:502, 1994 [PMID: 8041415]

Parsonet J et al: *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric lymphoma. N Engl J Med 330:1267, 1994

Pignone M et al: Screening for colorectal cancer in adults at average risk. A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 137:132, 2002 [PMID: 12118972]

Popescu RA et al: Surgery plus chemotherapy or chemotherapy alone for primary intermediate- and high-grade gastric non-Hodgkin's lymphoma: The Royal Marsden Hospital experience. Eur J Cancer 35:928, 1999 [PMID: 10533473]

Punt CJA: New drugs in the treatment of colorectal cancer. Cancer 83:679, 1998 [PMID: 9708931]

Ransohoff DF, Sandler RS: Screening for colorectal cancer. N Engl J Med 346:40, 2002 [PMID: 11778002]

Ryan DP et al: Carcinoma of the anal canal. N Engl J Med 342:792, 2000 [PMID: 10717015]

Saltz LB et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 343:905, 2000 [PMID: 11006366]

Sandler RS et al: A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. N Engl J Med 348:883, 2003 [PMID: 12621132]

Sargent DJ et al: A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. N Engl J Med 345:1091, 2001 [PMID: 11596588]

Schatzkin A et al: Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. N Engl J Med 342:1149, 2000 [PMID: 10770979]

Schoemaker D et al: Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. Gastroenterology 114:7, 1999

Schrag D et al: Influence of hospital procedure volume on outcomes following surgery for colon cancer. JAMA 284:3028, 2000 [PMID: 11122590]

Shaheen N, Ransohoff DF: Gastroesophageal reflux, Barrett esophagus, and esophageal cancer. JAMA 287:1972, 2002 [PMID: 11960540]

Spechler SJ: Barrett's esophagus. N Engl J Med 346:836, 2002 [PMID: 11893796]

Steinbach G et al: The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 342:1946, 2000 [PMID: 10874062]

Sundarajan V et al: Survival associated with 5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. Ann Intern Med 136:349, 2002

Syngal S et al: Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. Ann Intern Med 129:787, 1998 [PMID: 9841584]

Traverso G et al: Detection of *APC* mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. N Engl J Med 346:311, 2002 [PMID: 11821507]

Uemura N et al: *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. N Engl J Med 345:784, 2001 [PMID: 11556297]

Urba SG et al: Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. J Clin Oncol 19:305, 2001 [PMID: 11208820]

Vogelstein B et al: Genetic alterations during colorectal-tumor development. N Engl J Med 319:595, 1988

Walsh JME, Terdiman JP: Colorectal cancer screening. JAMA 289:1288, 2003 [PMID: 12633191]

Wanebo HJ et al: Cancer of the stomach: A patient care study by the American College of Surgeons. Ann Surg 218:583, 1993 [PMID: 8239772]

Watanabe T et al: Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 344:1196, 2001 [PMID: 11309634]

Watson P et al: Colorectal carcinoma survival among hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma family members. Cancer 83:259, 1998 [PMID: 9669808]

Winawer SJ et al: A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. N Engl J Med 342:1766, 2000 [PMID: 10852998]

Winawer SJ et al: Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. N Engl J Med 329:1977, 1993 [PMID: 8247072]

Winawer SJ et al: Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. N Engl J Med 328:901, 1993 [PMID: 8446136]

Wobst A et al: Oesophageal cancer treatment: Studies, strategies, facts. Ann Oncol 9:931, 1998

Wolmark N et al: Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole in patients with Dukes B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. J Clin Oncol 17:3553, 1999 [PMID: 10550154]

Zucca E et al: Molecular analysis of the prognosis from *Helicobacter pylori*–associated chronic gastritis to mucosa-associated lymphoid-tissue lymphoma of the stomach. N Engl J Med 338:804, 1998 [PMID: 9504941]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores hepáticos benignos

Adenomas hepatocelulares

Los adenomas hepatocelulares son tumores benignos del hígado que se encuentran predominantemente en mujeres de 20 a 40 años. Este predominio femenino sugiere un influjo hormonal en su patogenia, y se ha implicado a los anticonceptivos orales en su etiología. El riesgo de adenomas hepáticos aumenta en las personas que toman esteroides anabolizantes y andrógenos exógenos. Se han detectado adenomas hepáticos múltiples vinculados a la enfermedad por depósito de glucógeno de tipo I.

Los adenomas hepáticos aparecen predominantemente en el lóbulo derecho hepático, pueden ser múltiples, y suelen ser bastante grandes (>10 cm). Histológicamente consisten en hepatocitos normales o un poco atípicos. Estas células contienen una cantidad de glucógeno superior a la habitual, lo cual les confiere un aspecto más pálido y mayor del normal. Entre las características clínicas se cuentan el dolor y la presencia de una tumoración palpable o datos de hemorragia intratumoral (dolor y colapso circulatorio). El diagnóstico suele realizarse combinando técnicas: ecografía, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT), resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), arteriografía hepática selectiva y gammagrafías. El aspecto angiográfico típico es hipervascularizado, pero con frecuencia incluye también regiones hipovasculares. Las gammagrafías con tecnecio-99m por lo general muestran un defecto debido a que no hay células fagocitarias de Kupffer. Al igual que el carcinoma hepatocelular, el adenoma es hiperintenso en T_1 en la MRI. El riesgo de transformación maligna es del orden de 10%; este riesgo es mayor en adenomas de gran tamaño (mayor de 10 cm) y múltiples.

El tratamiento consiste en el control de los tumores más pequeños. Si la lesión es de gran tamaño (de 8 a 10 cm), próxima a la superficie y resecable, es adecuada la extirpación quirúrgica. Una paciente que toma anticonceptivos orales debe dejar de hacerlo. La resección quirúrgica puede requerirse en aquellos tumores que no disminuyen de tamaño después de la interrupción de los anticonceptivos orales. El embarazo aumenta el riesgo de hemorragia y se debe evitar por parte de las mujeres que presentan adenomas de gran tamaño. Los pacientes con adenomas múltiples grandes (p. ej., los que padecen una enfermedad por depósito de glucógeno) pueden ser aptos para trasplante hepático.

Hiperplasia nodular focal

La hiperplasia nodular focal es un tumor benigno que a menudo se detecta de forma accidental en el transcurso de pruebas de diagnóstico por imagen o de una laparoscopia realizada por otras razones. Al igual que los adenomas hepáticos, se observa predominantemente en mujeres; sin embargo, los anticonceptivos orales no están implicados, y son raras la hemorragia y la necrosis. No obstante, el riesgo de hemorragia parece ser mayor en mujeres que toman anticonceptivos orales. Normalmente se trata de un tumor sólido, a menudo situado en el lóbulo derecho, con un núcleo fibroso y proyecciones en forma de estrella. Las proyecciones fibrosas contienen hepatocitos atípicos, epitelio biliar, células de Kupffer y células inflamatorias. La gammagrafía con tecnecio muestra habitualmente una imagen de captación intensa por la presencia de células de Kupffer. Esta lesión en la angiografía tiene un aspecto vascular, y pueden detectarse tabiques mediante angiografía, CT helicoidal y, con mayor fiabilidad, MRI. Si es asintomática, no está indicada la cirugía.

Hemangioma y otros tumores benignos

Probablemente, los *hemangiomas* son los tumores hepáticos benignos más frecuentes; aparecen ante todo en mujeres y se detectan incidentalmente. La prevalencia en la población general es del orden de 0.5 a 7%. Estas lesiones vasculares suelen ser asintomáticas y se pueden identificar mediante MRI, CT con contraste, gammagrafías con eritrocitos marcados o angiografía hepática. No es necesario extirparlas a menos que sean grandes y produzcan efecto ocupativo. Es rara la hemorragia y no se produce transformación maligna.

La *hiperplasia nodular regenerativa* consiste en múltiples nódulos hepáticos por efecto de la regeneración de hepatocitos periportales con atrofia a su alrededor. Puede asociase a un proceso de base como un tumor maligno o una enfermedad del tejido conectivo. La manifestación clínica más frecuente es la hipertensión portal (en ausencia de cirrosis). Otras lesiones hepáticas benignas menos frecuentes son los *adenomas de conductos biliares* y los *cistoadenomas*.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Carcinomas hepáticos

Carcinoma hepatocelular

Epidemiología y etiología

El carcinoma hepatocelular (*hepatocellular carcinoma*, HCC) primario es uno de los tumores más frecuentes en el mundo y la tercera causa principal de muerte por cáncer. Su prevalencia es especialmente alta en zonas de Asia y el África subsahariana, donde la incidencia anual se eleva a 500 casos por 100 000 habitantes. En Estados Unidos y en Europa occidental es mucho menos frecuente; sin embargo, su incidencia anual ha aumentado en Estados Unidos desde 1.4 por 100 000 en el período 1976 a 1980 hasta 2.4 por 100 000 en el decenio de 1990. El carcinoma hepatocelular es hasta cuatro veces más frecuente en los varones que en las mujeres, y por lo común surge en un hígado cirrótico. En los países occidentales la incidencia alcanza su máximo en el quinto y sexto decenios de la vida, pero es una o dos décadas más precoz en las zonas de Asia y África con gran prevalencia de carcinoma hepático.

La razón principal de la alta incidencia de carcinoma hepatocelular en zonas de Asia y de África es la frecuencia de la infección crónica por *virus de la hepatitis B* (*hepatitis B virus*, HBV) y *virus de la hepatitis C* (*hepatitis C virus*, HCV). Estas infecciones crónicas a menudo provocan cirrosis, que es en sí misma un importante factor de riesgo de carcinoma hepatocelular (el riesgo aproximado de cáncer hepático en el hígado cirrótico es cercano a 3% anual); entre 60 y 90% de estos tumores aparecen en pacientes con cirrosis macronodular. Los estudios realizados en regiones de Asia de gran prevalencia de carcinoma hepatocelular y de infección por HBV han mostrado que la incidencia de este cáncer a lo largo del tiempo es unas 100 veces más alta en individuos con datos de infección por HBV que en testigos no infectados, en particular en los que tienen marcadores de multiplicación de HBV de alto nivel, como antígeno e de la hepatitis B (*hepatitis B e antigen*, HbeAg) (cap. 285). En China, el riesgo de padecer carcinoma hepatocelular a lo largo de la vida en pacientes con hepatitis B crónica se aproxima a 40%. En los pacientes con infección por HBV y carcinoma hepatocelular, el DNA del HBV puede esta integrado en el DNA del genoma del hospedador, tanto en las células tumorales como en los hepatocitos vecinos no afectados. Además, puede haber modificaciones en la expresión de genes celulares por mutagénesis de inserción, reordenamientos cromosómicos o la actividad transactivante de la transcripción de las regiones X y pre-S2 del genoma del virus de hepatitis B.

El HCV también causa carcinoma hepatocelular. El material genético del HCV no se integra en el DNA del hospedador. Por tanto, no está claro el mecanismo de la carcinogenia por el virus de hepatitis C. Sigue siendo controvertido si la capacidad del dominio de HCV NS3 o de la proteína nuclear para transformar células *in vitro* contribuye al carcinoma hepatocelular en el ser humano; otra posibilidad es que los ciclos repetidos de regeneración hepática y la reparación frecuente en la cirrosis permitan el surgimiento de una clona maligna. En Europa y en Japón, la prevalencia del HCV en casos de carcinoma hepatocelular parece ser considerablemente superior a la del HBV. En algunos pacientes se demuestran tanto HBV como HCV, pero el curso clínico de los tumores hepáticos malignos de estos pacientes no parece diferir del que presentan aquéllos en los que sólo está implicado un virus. Una diferencia que existe entre las zonas de alta prevalencia de carcinoma hepatocelular según esté implicado el HBV o el HCV es el momento de aparición. En Asia, el HBV se contagia en el momento del nacimiento por transmisión perinatal, mientras que la infección por HCV se adquiere principalmente durante la edad adulta a través de transfusión sanguínea e inyecciones. Como corresponde, el carcinoma hepático se instaura uno o dos decenios antes en quienes sufren infección por hepatitis B durante toda la vida en comparación con las personas con hepatitis C contraída en la edad adulta. El análisis retrospectivo indica que el carcinoma hepatocelular se produce por término medio 30 años después de la infección por HCV y casi exclusivamente en pacientes con cirrosis. La incidencia anual del carcinoma hepatocelular en los pacientes cirróticos con hepatitis crónica por virus C es de 1.5 a 4%. En el último decenio, la frecuencia de carcinoma hepatocelular ha aumentado sustancialmente en el Japón, sobre todo en pacientes con cirrosis originada por hepatitis C crónica. La misma tendencia está comenzando a surgir en Estados Unidos y Europa; con base en la frecuencia conocida de cirrosis relacionada con HCV en estas poblaciones, cabe esperar que la frecuencia de nuevos casos de carcinoma hepatocelular aumente más de 250 veces en el siguiente decenio.

Todo agente o factor que contribuya al daño crónico y de bajo grado de la célula hepática y a la mitosis hará que el DNA del hepatocito se vuelva más susceptible a las alteraciones genéticas. Por consiguiente, como se mencionó antes, la *hepatopatía crónica* de cualquier tipo constituye un factor de riesgo y predispone al desarrollo de carcinoma hepatocelular. Estos trastornos incluyen hepatopatía alcohólica, deficiencia de α_1-antitripsina, hemocromatosis, tirosinemia, cirrosis biliar primaria e incluso cirrosis relacionada con esteatohepatitis no alcohólica. En Africa y el sur de China, la *aflatoxina* B_1, es un riesgo de salud pública importante. Esta micotoxina al parecer induce a mutación muy específica de G a T en el codón 249 del gen supresor de tumor p53.

La pérdida, la inactivación o la mutación del gen p53 se han implicado en la génesis de tumores y constituyen la alteración genética más frecuente presente en los cánceres humanos. Por tanto, el HBV y la aflatoxina B_1 han sido implicadas en la patogenia del carcinoma hepatocelular en regiones de África y en el sur de China, donde ambos agentes tienen una alta prevalencia.

En vista del predominio masculino del cáncer hepático, también los factores hormonales pueden participar en su génesis. Los tumores hepatocelulares pueden aparecer con la administración

prolongada de esteroides androgénicos, con la exposición a dióxido de torio o cloruro de vinilo (véase más adelante en el presente capítulo), y posiblemente con la exposición a estrógenos en forma de anticonceptivos orales.

Características clínicas y analíticas

Los cánceres hepáticos pueden pasar inadvertidos en la detección inicial, ya que se producen con frecuencia en pacientes con una cirrosis de base, y los síntomas y signos pueden sugerir avance de la enfermedad subyacente. Las características de presentación más frecuentes son *dolor* abdominal y detección de una tumoración abdominal en el hipocondrio derecho. Puede haber un *roce* o *soplo* sobre el hígado. Aproximadamente 20% de los casos presenta ascitis teñida de sangre. Es rara la ictericia, a menos que exista un deterioro importante de la función hepática u obstrucción mecánica de las vías biliares. Son frecuentes las elevaciones de la fosfatasa alcalina y de la fetoproteína alfa (*alpha-fetoprotein*, AFP) séricas (véase más adelante en este capítulo). También es detectable un tipo anormal de protrombina, la des-γ-carboxiprotrombina, y en general guarda correlación con las elevaciones de fetoproteína alfa.

Un pequeño porcentaje de pacientes con carcinoma hepatocelular presenta signos de *síndrome paraneoplásico*; puede producirse poliglobulia a causa de una actividad análoga a la eritropoyetina producida por el tumor; la hipercalcemia puede deberse a secreción de hormona análoga a la paratiroidea. Otras manifestaciones son hipercolesterolemia, hipoglucemia, polimiositis, porfiria adquirida, disfibrinogenemia, criofibrinogenemia y diarrea relacionada con péptido vasoactivo.

Los *estudios deimagen* para detectar tumores hepáticos incluyen ultrasonografía, tomografía computadorizada, resonancia magnética y angiografía de arteria hepática (cap. 271). La ultrasonografía a menudo se utiliza para rastrear poblaciones de alto riesgo y será el primer estudio que se realice cuando se sospeche carcinoma hepatocelular; resulta menos costoso que la gammagrafía, es relativamente sensible y permite detectar la mayor parte de los tumores >3 cm. La tomografía computadorizada helicoidal y las imágenes de resonancia magnética (imágenes hiperintensas con ponderación de T_2) se están utilizando con frecuencia creciente y tienen sensibilidades más altas.

Se encuentran niveles de AFP superiores a 500 μg/L en un 70 a 80% de los pacientes con carcinoma hepatocelular. Se pueden encontrar niveles más bajos en pacientes con metástasis de gran tamaño de tumores gástricos o de colon, y en algunos pacientes con hepatitis aguda o crónica. Los niveles altos de AFP sérica (de más de 500 a 1 000 μg/L) en un adulto con hepatopatía y sin un tumor gastrointestinal evidente sugiere vivamente la existencia de carcinoma hepatocelular. Un nivel creciente apunta hacia el avance del tumor o recidiva tras la resección hepática o la administración de tratamientos como la quimioterapia o la quimioembolización (véase más adelante en el presente capítulo). La demostración de una tumoración hepática >2 cm con intensificación arterial en dos procedimientos de imagen o en uno junto con una cifra de AFP >400 ng/ml, es muy sugestiva de carcinoma hepatocelular.

La *biopsia hepática* percutánea puede resultar diagnóstica si se toma la muestra de una zona localizada mediante ecografía o CT. Debido a que estos tumores tienden a ser vascularizados, se deben realizar con precaución las biopsias percutáneas. Otro posible riesgo de la biopsia hepática es la siembra de células tumorales en el trayecto de la aguja; sin embargo, pese a informes anecdóticos, se estima que la posibilidad de siembra es de 0.006% y a lo máximo de 1%. La citología del líquido ascítico es invariablemente negativa para células tumorales. Algunas ocasiones se puede realizar la biopsia hepática bajo visión directa mediante *laparoscopia* o *minilaparotomía*. Este método tiene la ventaja adicional de identificar en ocasiones pacientes con tumor circunscrito resecable, susceptible de hepatectomía parcial.

Tratamiento

El estadio del carcinoma hepatocelular se establece según el tamaño tumoral (menor o mayor de 50% del hígado), la ascitis (ausente o presente), la bilirrubina (mayor o menor de 3 mg/100 ml) y la albúmina (mayor o menor de 3 g/100 ml), que permiten establecer los estadios I (sin criterios positivos), II (uno o dos positivos) y III (tres o cuatro positivos) de Okuda. El sistema de Okuda permite pronosticar la evolución clínica mejor que el sistema TNM de la American Joint Cancer Commission. La evolución natural de cada estadio sin tratamiento es la siguiente: estadio I, ocho meses; estadio II, dos meses; estadio III, menos de un mes. Varios sistemas de estadificación recién propuestos toman en cuenta otras variables más; sin embargo, no se ha validado ninguno de estos sistemas. Como métodos de detección de carcinoma hepatocelular, han permitido detectar tumores en etapa más temprana, aumentando la supervivencia. La cirugía por sí sola puede lograr una supervivencia de 54% a un año; de 40% a dos años, y de 28% a tres años si se detecta el cáncer antes que surjan síntomas.

El curso de la enfermedad *clínicamente manifiesta* es rápido; sin tratamiento, la mayoría de los pacientes muere en el transcurso de los tres a seis meses que siguen al diagnóstico. Cuando se detecta carcinoma hepatocelular muy precoz por determinaciones repetidas de AFP y ecografía, es posible una supervivencia de uno a dos años tras la resección. En casos concretos, el tratamiento puede prolongar la vida. La única esperanza de curación la ofrece la *resección quirúrgica*; sin embargo, pocos pacientes tienen un tumor resecable en el momento de la presentación, a causa de la cirrosis de base, la afección de los dos lóbulos hepáticos o las metástasis a distancia (son lugares frecuentes los pulmones, el cerebro, el hueso y las suprarrenales); la supervivencia a los cinco años es baja. Aun después de una resección "curativa" eficaz del carcinoma hepatocelular, persiste el trastorno hepático primario predisponente (p. ej., cirrosis o hepatitis B) y pueden surgir nuevos cánceres en el hígado residual.

Detección de hcc en pacientes de alto riesgo

Dado que entre 20 y 30% de los pacientes con carcinoma hepatocelular precoz no presentan niveles circulantes altos de AFP, se recomienda la detección sistemática ecográfica, así como la determinación de AFP. En un estudio realizado en el Lejano Oriente, se hicieron pruebas seriadas de detección en personas positivas para el antígeno de superficie de la hepatitis B, con o sin

hepatopatía; se identificó cierto número de pacientes con tumores pequeños subclínicos, y se realizó la resección quirúrgica. El seguimiento de este grupo reveló una tasa de supervivencia a los cinco años de 70%, y de 50% a los 10 años. Sin embargo, estos pacientes asiáticos eran poco habituales, en el sentido de que su enfermedad hepática era mínima o inexistente y que sus tumores tendían a ser unifocales o encapsulados. En otro análisis, la detección semestral de AFP (sin ultrasonografía) en poblaciones remotas de nativos de Alaska, entre las que hay pacientes no cirróticos con hepatitis B crónica, condujo a mejores tasas de vida en comparación con los resultados históricos. Estos datos contrastan con los de un estudio realizado con una gran población de pacientes cirróticos italianos, en su mayoría relacionados con infecciones crónicas por HBV, HCV, o ambas; en esta cohorte, las pruebas de detección sistemática realizadas cada tres a 12 meses permitieron detectar una incidencia anual de 3%, pero en la mayor parte de los casos no se logró el objetivo de detectar con prontitud la enfermedad en una fase tratable quirúrgicamente. Hasta el momento ningún estudio aleatorizado ha demostrado que la detección de pacientes con alto riesgo de carcinoma hepatocelular represente alguna ventaja de supervivencia, pero la mayoría de los clínicos rastrean a los pacientes con alto riesgo, mediante medición semestral de AFP, así como ultrasonografía.

El trasplante hepático puede considerarse como una opción terapéutica, pero la recidiva del tumor o las metástasis tras el trasplante son problemas importantes. Los pacientes que presentan una lesión única ≤5 cm, o bien tres o menos lesiones ≤3 cm, muestran una supervivencia tras el trasplante hepático similar a la conseguida tras el trasplante por hepatopatía no maligna (cap. 291). Otras estrategias son: 1) embolización de la arteria hepática con quimioterapia (quimioembolización), 2) ablación con alcohol mediante inyección percutánea dirigida ecográficamente y 3) crioablación dirigida por ecografía. La ablación mediante radiofrecuencia y la resección quirúrgica han tenido la misma eficacia para el carcinoma hepatocelular potencialmente resecable en algunos estudios; se han observado tasas de supervivencia a cinco años >50%. En consecuencia, hay quienes consideran la ablación mediante radiofrecuencia como potencialmente curativa. El carcinoma hepatocelular no resecable suele tratarse con quimioembolización ("embolización arterial transcatéter"), pero los resultados han sido mixtos. Algunos estudios aleatorios no han demostrado alguna ventaja para la supervivencia. Dos estudios (de Hong Kong y de España) demostraron una mejoría >20% en la supervivencia con quimioembolización, en comparación con los cuidados de apoyo. El estudio de Hong Kong implicó principalmente a pacientes con hepatitis B que recibieron quimioterapia con cisplatino. La supervivencia a uno (57%), dos (31%) y tres años (26%) fue mejor que la observada en el grupo con cuidados de apoyo (32, 11 y 3%, respectivamente). El estudio español reunió principalmente a pacientes con hepatitis C que recibieron quimioterapia con doxorrubicina. La supervivencia a un año (82%) y dos años (63%) en el grupo que recibió quimioembolización fue superior a la supervivencia para los cuidados de apoyo (63 y 27%, respectivamente). El pronóstico se relacionó con la experiencia de la institución en que se trató a los pacientes. Los centros muy especializados obtienen mejores resultados que aquéllos en los que se realizan menos procedimientos y que se aplican criterios

menos estrictos para la intervención. El procedimiento puede complicarse con un síndrome posembolización (fiebre, escalofríos, dolor abdominal, náusea, vómito, leucocitosis) y descompensación hepática transitoria (pero en ocasiones irreversible).

Las opciones terapéuticas en los casos de tumor no resecable son limitadas. El hígado no puede tolerar dosis altas de radiación. La enfermedad no responde a la quimioterapia. La inmunoterapia y las técnicas de geneterapia no han tenido éxito por el momento. Teniendo en cuenta la presencia de receptores hormonales en las células tumorales, se ha probado el tamoxifén, pero sin éxito; el octreótido ha permitido obtener algunos resultados. En los pacientes con tumores resecables, se ha señalado que el ácido poliprenoico (una formulación del ácido retinoico) y la administración intraarterial de lipiodol marcado con ^{131}I pueden disminuir la tasa de recidivas.

La prevención constituye la estrategia preferente. La vacuna contra la hepatitis B puede prevenir la infección y sus secuelas, y se ha observado una disminución de la incidencia de carcinoma hepatocelular en Taiwán tras la introducción de la vacunación universal en los niños. El tratamiento con interferón reduce la incidencia de insuficiencia hepática, muerte y cáncer hepático en los pacientes infectados por el virus de hepatitis B. Se desconoce si el tratamiento antiviral con lamivudina, adefovir u otros agentes (cap. 287) reducirá el riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes cirróticos infectados por HBV. El interferón puede reducir el riesgo de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis relacionada con hepatitis C, pero la evidencia proviene principalmente de estudios retrospectivos que se confunden con el prejuicio de la directriz de tiempo. Los estudios prospectivos han producido resultados contrastantes. El interferón también reduce el riesgo de recurrencia de carcinoma hepatocelular relacionado con HCV tras resección o ablación percutánea.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otros tumores hepáticos malignos

El *carcinoma fibrolamelar* difiere del carcinoma hepatocelular típico en que suele presentarse en adultos jóvenes sin cirrosis subyacente. El tumor no está encapsulado aunque sí bien circunscrito, y contiene laminillas fibrosas; crece lentamente y si se trata, conlleva una supervivencia más larga. La resección quirúrgica ha logrado supervivencias que superan 50% a los cinco años; si la lesión no es resecable, el trasplante hepático es una opción, y el pronóstico es mucho mejor que el observado en el cáncer hepático no fibrolamelar. El *hepatoblastoma* es un tumor que afecta a los lactantes y que normalmente supone niveles séricos muy altos de AFP. Los tumores suelen ser solitarios, pueden ser resecables, y la supervivencia a los cinco años es superior a la del carcinoma hepatocelular. El *angiosarcoma* está constituido por espacios vasculares revestidos de células endoteliales malignas. Entre los factores causales figuran la exposición previa a dióxido de torio, cloruro de polivinilo, arsénico, y esteroides o anabolizantes androgénicos. El *hemangioendotelioma epitelioide* es de una malignidad limítrofe; la mayor parte de los casos son benignos, pero existen casos de metástasis. Este tumor aparece al principio de la edad adulta, se presenta con dolor en el hipocondrio derecho, su estructura ecográfica es heterogénea, es hipodenso en la CT y no presenta neovascularización angiográfica. La tinción inmunohistoquímica revela expresión de antígeno de factor VIII. En ausencia de metástasis extrahepáticas, estas lesiones pueden tratarse mediante resección quirúrgica o trasplante hepático.

Tumores metastásicos

Las metástasis hepáticas son frecuentes y constituyen la segunda causa de hepatopatía letal después de la cirrosis. En Estados Unidos, la incidencia de carcinoma metastásico de alcance clínico es por lo menos 20 veces superior a la del carcinoma primario. En la necropsia se observan metástasis hepáticas en 30 a 50% de los pacientes que mueren por procesos malignos.

Patogenia

El hígado es único en su vulnerabilidad a la invasión por células tumorales. Su tamaño, su gran flujo sanguíneo, su doble sistema de riego a través de la arteria hepática y de la porta, y la función de filtración de sus células de Kupffer se combinan para que sea el segundo lugar de metástasis en frecuencia después de los ganglios linfáticos. Además, factores hísticos locales o las características de la membrana endotelial parecen facilitar la implantación metastásica. Casi todos los tipos de neoplasias, a excepción de los tumores primarios del encéfalo, pueden metastatizar en el hígado.

Los tumores primarios más frecuentes son los del tubo digestivo, el pulmón y la mama, así como los melanomas. Metástasis menos frecuentes proceden de tumores del tiroides, la próstata y la piel.

Cuadro clínico

La mayoría de los pacientes con metástasis hepáticas presenta síntomas atribuibles sólo al tumor primario, y la afección hepática asintomática se descubre en el transcurso de la valoración clínica. A veces, la afección hepática se refleja por síntomas inespecíficos de debilidad, pérdida de peso, fiebre, diaforesis y anorexia. En ciertos casos se encuentran datos que indican enfermedad hepática activa, en especial dolor abdominal, hepatomegalia o ascitis. Los pacientes con afección metastásica generalizada suelen presentar signos sugerentes de cáncer y hepatomegalia. Algunos presentan induración delimitada o dolor a la palpación, y ocasionalmente se puede detectar un roce sobre zonas del hígado sensibles a la palpación.

Es frecuente que los resultados de las pruebas de bioquímica hepática sean anormales, pero las elevaciones de los niveles de marcadores suelen ser ligeras e inespecíficas. Estos signos reflejan tanto los efectos de la fiebre y la emaciación como el propio proceso neoplásico infiltrativo. La alteración más frecuente, y a menudo la única, es un incremento de la fosfatasa alcalina sérica. Puede haber hipoalbuminemia, anemia y ocasionalmente elevaciones ligeras de los niveles de transaminasas cuando la enfermedad es más extensa. Se suelen encontrar niveles sustancialmente altos del antígeno carcinoembrionario cuando las metástasis proceden de tumores primarios malignos del tubo digestivo, la mama o el pulmón.

Diagnóstico

Se deben buscar activamente pruebas de la invasión metastásica del hígado en cualquier paciente con un tumor maligno primario, especialmente si es de pulmón, del aparato digestivo o de la mama, antes de resecar el tumor primario. La elevación de la fosfatasa alcalina o la existencia de una tumoración en la ecografía, la CT o la MRI hepática pueden facilitar un diagnóstico de presunción. La biopsia hepática percutánea con aguja a ciegas sólo dará un diagnóstico positivo de metástasis hepática en 60 a 80% de los casos con hepatomegalia y fosfatasa alcalina alta. Los cortes seriados de las muestras, la repetición de dos o tres biopsias o el examen citológico de los frotis de la biopsia pueden incrementar el rendimiento diagnóstico en un 10 a 15%. Este rendimiento aumenta notablemente cuando las biopsias se dirigen mediante ecografía o CT, o si se obtienen durante una laparoscopia.

Tratamiento

La mayor parte de los carcinomas metastásicos apenas responde a todas las formas de tratamiento, que suele ser sólo paliativo. En raras ocasiones una metástasis única de gran tamaño puede ser extirpada quirúrgicamente. La quimioterapia sistémica puede lentificar un poco el crecimiento tumoral y disminuir los síntomas, pero no modifica en grado relevante el pronóstico. Se puede lograr una paliación con quimioembolización, quimioterapia intrahepática y ablación con alcohol.

Colangiocarcinoma

Los tumores benignos de las vías biliares extrahepáticas son causa extremadamente rara de obstrucción biliar de origen mecánico. En su mayoría son papilomas, adenomas o cistoadenomas, y se presentan en forma de ictericia obstructiva o hemobilia. El más frecuente es el adenocarcinoma de las vías biliares extrahepáticas. Existe un ligero predominio masculino (60%), y la incidencia alcanza un máximo entre el quinto y el séptimo decenios de la vida. Entre los aparentes factores predisponentes figuran: 1) algunas parasitosis hepatobiliares crónicas, 2) anomalías congénitas con vías ectásicas, 3) colangitis esclerosante y colitis ulcerosa crónica y 4) exposición ocupacional a posibles carcinógenos de la vía biliar (trabajo en fábricas de goma o de automoción). La colelitiasis no constituye un predisponente claro para el colangiocarcinoma. Las lesiones del colangiocarcinoma pueden ser difusas o nodulares; es frecuente que estas últimas surjan en la bifurcación del colédoco (tumores de Klatskin), y este tumor suele acompañarse de *vesícula colapsada*, de manera que este dato obliga a la inspección de los conductos hepáticos proximales mediante colangiografía.

Los pacientes con colangiocarcinoma suelen presentar obstrucción biliar, ictericia indolora, prurito, pérdida de peso y heces acólicas. Un síntoma asociado puede ser un dolor profundo y situado imprecisamente en el hipocondrio derecho. Es frecuente la hepatomegalia y una vesícula biliar palpable y distendida (excepto cuando la lesión está en un punto alto del colédoco). La fiebre es rara a menos que exista colangitis ascendente concurrente. Debido a que el proceso obstructivo es gradual, a menudo el colangiocarcinoma se encuentra en fase avanzada en el momento de la presentación clínica. El diagnóstico se realiza ante todo mediante colangiografía después de demostrar ecográficamente la dilatación de las vías biliares intrahepáticas. Tal vez debe considerarse maligna cualquier estenosis focal de las vías biliares mientras no se demuestre lo contrario. La colangiografía endoscópica permite la obtención de muestras para estudio citológico (sensibilidad cercana a 60%) y la inserción de catéteres para drenaje biliar. En algunos casos es posible una supervivencia de uno a dos años. Es probable que 20% de los pacientes presente tumores quirúrgicamente resecables, pero su supervivencia a los cinco años es de sólo 10 a 30%. La alta tasa de recidivas limita el valor del trasplante hepático. Se ha utilizado tratamiento fotodinámico (hematoporfirina por vía intravenosa con luz aplicada por vía colangioscópica) con resultados preliminares promisorios.

Carcinoma de la ampolla de vater

La ampolla de Vater puede resultar afectada por la extensión de un tumor surgido en otros sitio del duodeno, o ser ella misma el lugar de origen de un sarcoma, un tumor carcinoide o un adenocarcinoma. Los adenocarcinomas papilares son de crecimiento lento y tienen un pronóstico clínico más favorable que los cánceres infiltrativos de la ampolla, con mayor frecuencia muy invasores. La manifestación clínica de presentación suele ser una ictericia obstructiva. La técnica diagnóstica preferente cuando se sospecha un carcinoma ampollar es la canalización endoscópica retrógrada del conducto pancreático, porque permite la inspección endoscópica directa y la biopsia de la papila, así como la realización de una pancreatografía con el fin de excluir un tumor maligno

pancreático. El cáncer de la ampolla se trata por lo común mediante una extirpación quirúrgica extensa, a menudo radical. Cerca de 20% de los casos tiene metástasis ganglionares o en otras localizaciones en el momento de la intervención quirúrgica, y la supervivencia a los cinco años tras la intervención en este grupo es sólo de 5 a 10%. En ausencia de metástasis, la pancreaticoduodenectomía radical (intervención de Whipple) conlleva tasas de supervivencia a cinco años de hasta 40 por ciento.

Cáncer de la vesícula biliar

La mayor parte de los cánceres de la ve-sícula biliar se desarrollan en relación con cálculos y no con pólipos. En los pacientes con cálculos biliares el riesgo de padecer cáncer de la vesícula biliar, aunque está incrementado, sigue siendo bastante bajo. En un estudio, se desarrolló cáncer de vesícula biliar en sólo cinco de 2 583 pacientes con litiasis biliar vigilados durante una mediana de tiempo de 13 años. En Estados Unidos, los adenocarcinomas constituyen la inmensa mayoría de los 6 500 nuevos casos de cáncer de vesícula biliar que se calcula se diagnostican anualmente. La razón de mujeres a varones es de 4:1, y la edad promedio en el momento del diagnóstico es cercana a 70 años. La presentación clínica más frecuente es un dolor incesante en el hipocondrio derecho acompañado de adelgazamiento, ictericia y una tumoración palpable en el hipocondrio derecho. Puede sobrevenir colangitis. El diagnóstico preoperatorio del trastorno se ha facilitado por la ecografía y la CT, que resultan también útiles para dirigir la punción-aspiración con aguja fina y la biopsia. La presencia de una vesícula biliar calcificada ("de porcelana") en las imágenes sugiere un carcinoma de la vesícula biliar; sin embargo, el cáncer se presenta en <25% de los pacientes con vesícula de porcelana.

Una vez instaurados los síntomas, es casi invariable la extensión del tumor fuera de los límites de la vesícula biliar por extensión directa o por vía linfática o hematógena. Más de 75% de los carcinomas de vesícula son irresecables en el momento de la intervención quirúrgica, y la excepción son los tumores descubiertos de forma casual en una laparotomía. Si el tumor es descubierto por el anatomopatólogo, no es necesario ningún tratamiento adicional. Cuando el tumor es observado por el cirujano en una colecistectomía convencional, por lo general se realiza una segunda intervención para resecar el hígado adyacente, el conducto cístico y los ganglios linfáticos regionales. Los tumores incidentales de la vesícula biliar que se pueden resecar tienen una supervivencia de 50% a los cinco años. La mortalidad al año en la enfermedad irresecable es cercana a 95%, y sólo <5% de los pacientes sobreviven cinco años o más desde el momento del diagnóstico. La resección quirúrgica radical no parece mejorar la supervivencia. Los ensayos clínicos de radioterapia y quimioterapia en pacientes con cáncer primario de la vesícula biliar han resultado desalentadores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Befeler AS, Di Bisceglie AM: Hepatocellular carcinoma: Diagnosis and treatment. Gastroenterology 122:1609, 2002 [PMID: 12016426]

Bruix J, Llovet JM: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. J Hepatology 35:421, 2001 [PMID: 11592607]

Bruix J et al: Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: Results of a randomized, controlled trial in a single institution. Hepatology 27:1578, 1998 [PMID: 9620330]

Bruix J: Treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology 25:259, 1997 [PMID: 9021931]

Chang M-H et al: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. N Engl J Med 336:1855, 1997 [PMID: 9197213]

Chang MH: Decreasing incidence of hepatocellular carcinoma among children following universal hepatitis B immunization. Liver Int 23:309, 2003 [PMID: 14708890]

De Groen PC et al: Biliary tract cancers. N Engl J Med 341:1368, 1999

El-Serag HB et al: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med 340:745, 1999 [PMID: 10072408]

Groupe D'Etude et de Traitment du Carcinoma Hepatocellulaire: A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 332:1256, 1995

Hassoun Z, Gores GJ: Treatment of hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 1:10, 2003 [PMID: 15017512]

Ikeda K et al: A multivariate analysis of risk factors for hepatocellular carcinogenesis: A prospective observation of 795 patients with viral and alcoholic cirrhosis. Hepatology 18:47, 1993 [PMID: 7686879]

Kerlin P et al: Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: Clinical pathologic and radiologic features. Gastroenterology 84:994, 1983 [PMID: 6299876]

Klatskin G: Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatica: An unusual tumor with distinctive clinical and pathological features. Am J Med 28:241, 1965

Kouroumalis E et al: Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: A randomized controlled study. Gut 42:442, 1998 [PMID: 9577356]

Lau WY et al: Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: A prospective randomised trial. Lancet 353:797, 1999 [PMID: 10459961]

Liang TJ et al: Viral pathogenesis of hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology 18:1326, 1993 [PMID: 8244256]

Lin S-M et al: Long-term beneficial effect of interferon therapy in patients with chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 29:971, 1999 [PMID: 10051505]

Llovet JM et al: Arterial embolisation of chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. A randomised controlled trial. Lancet 359:1734, 2002 [PMID: 12049862]

Llovet JM et al: Hepatocellular carcinoma. Lancet 362:1907, 2003 [PMID: 14667750]

Lo C-M et al: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 35:1164, 2002 [PMID: 11981766]

McMahon BJ et al: Screening for hepatocellular carcinoma in Alaska natives infected with chronic hepatitis B: A 16-year population-based study. Hepatology 32:842, 2000 [PMID: 11003632]

Mor E et al: Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. Ann Intern Med 129:643, 1998 [PMID: 9786813]

Okuda K et al: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: Study of 850 patients. Cancer 56:918, 1985 [PMID: 2990661]

Ortner MA et al: Photodynamic therapy of nonresectable cholangiocarcinoma. Gastroenterology 114:536, 1998 [PMID: 9496944]

Pitt NA et al: Malignancies of the biliary tree. Curr Probl Surg 32:1, 1995 [PMID: 7528652]

Schafer DF, Sorrell MF: Hepatocellular carcinoma. Lancet 353:1253, 1999 [PMID: 10217098]

Schalm SW et al: Therapy of hepatitis C: Patients with cirrhosis. Hepatology 26(3 Suppl 1):128S, 1997

Scheiner PA et al: Treatment of metastatic cancer to the liver. Semin Liver Dis 14:169, 1994

Takano S et al: Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C: Prospective study of 251 patients. Hepatology 21:650, 1995 [PMID: 7875662]

Tao LC: Oral contraceptive–associated liver cell adenoma and hepatocellular carcinoma: Cytomorphology and malignant transformation. Cancer 68:341, 1991 [PMID: 1712664]

Tsukuma H et al: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. N Engl J Med 328:1797, 1993 [PMID: 7684822]

Unsal H et al: Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 91:822, 1994 [PMID: 8290606]

Vauthey J-N et al: Recent advances in management of cholangiocarcinomas. Semin Liver Dis 14:109, 1994 [PMID: 8047893]

Yang H-I et al: Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 347:168, 2002 [PMID: 12124405]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Incidencia y etiología

La incidencia del carcinoma pancreático en Estados Unidos se ha incrementado en grado importante a medida que ha aumentado la esperanza de vida de la población estadounidense. El tumor causa la muerte de más de 98% de los afectados. En el año 2004 murieron de cáncer de páncreas alrededor de 31 270 personas, lo que convierte a esta enfermedad en la quinta causa más frecuente de muerte relacionada con el cáncer. La enfermedad es más común en los varones que en las mujeres, y en personas de raza negra que en blancos. Rara vez se desarrolla antes de los 50 años de edad.

Se sabe poco respecto a las causas del cáncer pancreático. El consumo de tabaco es el factor de riesgo que se ha observado de forma más constante, y la enfermedad es de dos a tres veces más frecuente en fumadores empedernidos que en no fumadores. No está claro si este vínculo aparente refleja el efecto carcinógeno directo en el páncreas de ciertos metabolitos formados a causa del tabaco, o si una exposición todavía no identificada, que se produce con mayor frecuencia en fumadores, es responsable del aumento del riesgo. Los pacientes con pancreatitis crónica presentan un riesgo mayor de padecer cáncer pancreático, al igual que ocurre con la diabetes mellitus de larga evolución. Otro factor de riesgo es la obesidad, y está directamente relacionado con el aumento de la ingestión de calorías. El abuso de alcohol o la colelitiasis no constituyen factores de riesgo para el desarrollo de cáncer pancreático. El consumo de café tampoco se vincula con el desarrollo de la enfermedad. En más de 85% de las muestras de cáncer pancreático humano se han encontrado mutaciones de los genes K-*ras*. También se ha asociado el cáncer de páncreas con una mutación del gen $p16^{INK4}$ situado en el cromosoma 9p21, un gen que también se ha implicado en la patogenia del melanoma cutáneo maligno, así como con mutaciones de los genes supresores de tumor *p53*, *DPC4* y *BRCA2*. Se ha postulado que ocurre una serie de acontecimientos moleculares que implican una secuencia de estas mutaciones, a medida que el conducto pancreático normal avanza desde el estado de displasia hasta el de carcinoma infiltrante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

Más de 90% de los cánceres pancreáticos son adenocarcinomas ductales, y los tumores de las células de los islotes constituyen la proporción restante de 5 a 10%. La frecuencia de cánceres pancreáticos asentados en la cabeza del páncreas (70% de los casos) duplica la de los situados en el cuerpo (20%) o la cola (10%) de la glándula.

A excepción de la ictericia, los síntomas iniciales de cáncer de páncreas suelen ser insidiosos y estar presentes durante más de dos meses antes del diagnóstico de cáncer (cuadro 79-1). Más de 75% de los pacientes presentan dolor y pérdida de peso. El dolor se describe normalmente como lacerante, de carácter visceral, y a veces se irradia desde el epigastrio a la espalda. Por lo general es más intenso en el caso de lesiones del cuerpo o la cola de la glándula, porque estos tumores pueden llegar a crecer mucho antes de su detección. Es característico que el dolor mejore algo cuando el paciente se inclina hacia delante. La aparición de un dolor intenso sugiere invasión retroperitoneal e infiltración de los nervios esplácnicos, lo cual indica que la lesión primaria está avanzada y que no es resecable quirúrgicamente. En ocasiones el dolor es transitorio y se acompaña de hiperamilasemia, lo cual indica pancreatitis aguda secundaria a obstrucción ductal causada por el tumor. La pérdida de peso que se observa en la mayoría de los pacientes con carcinoma pancreático se debe principalmente a la anorexia, aunque también una malabsorción subclínica puede contribuir a ella en la fase inicial de la enfermedad.

Cuadro 79-1. Signos y síntomas de presentación del carcinoma pancreático

Frecuentes	Infrecuentes
Dolor abdominal	Intolerancia a la glucosa
Adelgazamiento	Vesícula palpable
Ictericia (sólo en tumores de la cabeza pancreática)	Tromboflebitis migratoria
	Hemorragia digestiva
	Esplenomegalia

En más de 80% de los pacientes con tumores de la cabeza pancreática se encuentra ictericia por obstrucción biliar, que normalmente se acompaña de orina oscura, un aspecto arcilloso de las heces y prurito. A diferencia de la "ictericia indolora" que se observa en ocasiones en los pacientes con carcinoma de las vías biliares, del duodeno o de las regiones periampollares, la mayoría de los

individuos ictéricos con carcinomas ductales de cabeza pancreática se quejarán de molestias abdominales importantes. Aunque la vesícula biliar suele estar agrandada en pacientes con carcinoma de la cabeza del páncreas, es palpable en menos de 50% de los casos (signo de Courvoisier). Sin embargo, la presencia de una vesícula biliar agrandada en un paciente ictérico sin cólico biliar debe sugerir la presencia de obstrucción maligna del árbol biliar extrahepático.

Es frecuente que se desarrolle intolerancia a la glucosa, probablemente como consecuencia directa del tumor, en los dos años que siguen al diagnóstico clínico. Otras manifestaciones iniciales son la trombosis venosa y la tromboflebitis migratoria (síndrome de Trousseau), la hemorragia digestiva por varices originadas por compresión del sistema venoso portal por el tumor, y la esplenomegalia causada por aprisionamiento canceroso de la vena esplénica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

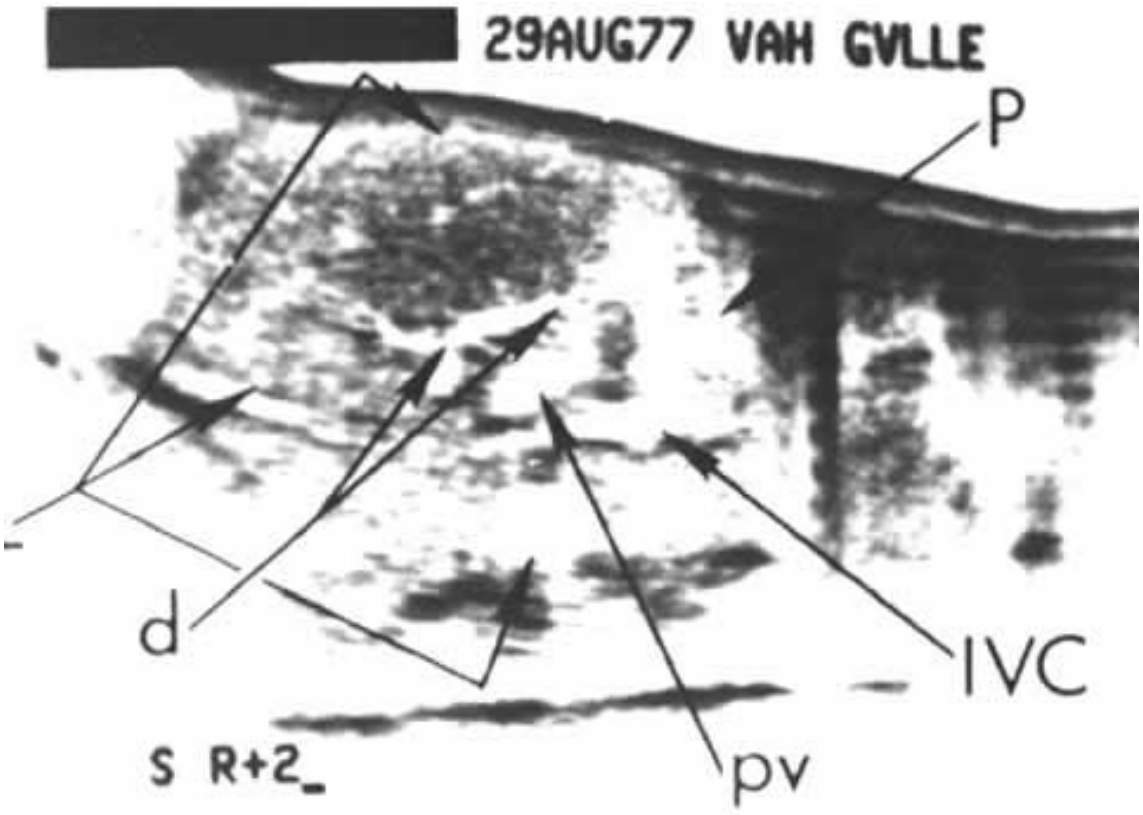
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Procedimientos diagnósticos

(fig. 79-1) A pesar de que se cuenta con marcadores serológicos de antígenos asociados a tumores, como el antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*, CEA) y el CA 19-9, y de pruebas de diagnóstico por imagen no invasoras, como la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) y la ecografía, continúa siendo extremadamente difícil el diagnóstico precoz del carcinoma pancreático potencialmente resecable. La falta de especificidad de los síntomas iniciales y la baja sensibilidad de las determinaciones serológicas y de las técnicas no invasoras han frustrado el desarrollo de procedimientos eficaces de detección sistemática. Cuando se sospecha clínicamente la enfermedad en un paciente con molestias abdominales vagas y persistentes, se debe realizar una ecografía para observar la vesícula biliar y el páncreas, así como un estudio radiológico del tubo digestivo superior para descartar una hernia hiatal o una úlcera péptica. Cuando estos estudios no ofrecen una explicación de los síntomas, se debe considerar la CT. Ésta debe comprender no sólo el páncreas sino también el hígado, los ganglios linfáticos retroperitoneales y la pelvis, puesto que el cáncer de páncreas a menudo se disemina en el interior del abdomen. Aunque es más costosa que la ecografía, la CT es técnicamente más simple y más reproducible, ofrece una mejor definición del cuerpo y la cola del páncreas, y requiere menos destreza para su interpretación. La CT detecta en general una lesión maligna pancreática en más de 80% de los casos; en 5 a 15% de los pacientes con carcinoma pancreático demostrado, la CT muestra sólo un aumento generalizado del tamaño pancreático que sugiere una pancreatitis más que un proceso maligno. También se han señalado positivos falsos en 5 a 10% de los casos en los que no se encontró tumor en la laparotomía. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), a pesar de no ser mejor que la CT para evaluar lesiones del páncreas, a veces permite distinguir entre las neoplasias benignas y las malignas. No se ha definido la eficacia de la tomografía de emisión de positrones (*positron emission tomography*, PET). Cuando las circunstancias clínicas indican una valoración diagnóstica adicional, la colangiopancreatografía endoscópica retrógrada (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*, ERCP) y la ecografía endoscópica (*endoscopic ultrasonography*, EUS) pueden clarificar la causa de unos datos de CT o ecográficos ambiguos. Los datos característicos son la estenosis u obstrucción del conducto pancreático o del colédoco; en más de 50% de los casos son anormales los dos sistemas. Puede ser bastante difícil diferenciar el carcinoma de la pancreatitis crónica mediante ERCP, en especial si coinciden ambas enfermedades. Los resultados negativos falsos son bastante infrecuentes con la ERCP (menos de 5%), y por lo común se dan en carcinomas

de células de los islotes más que en los ductales.

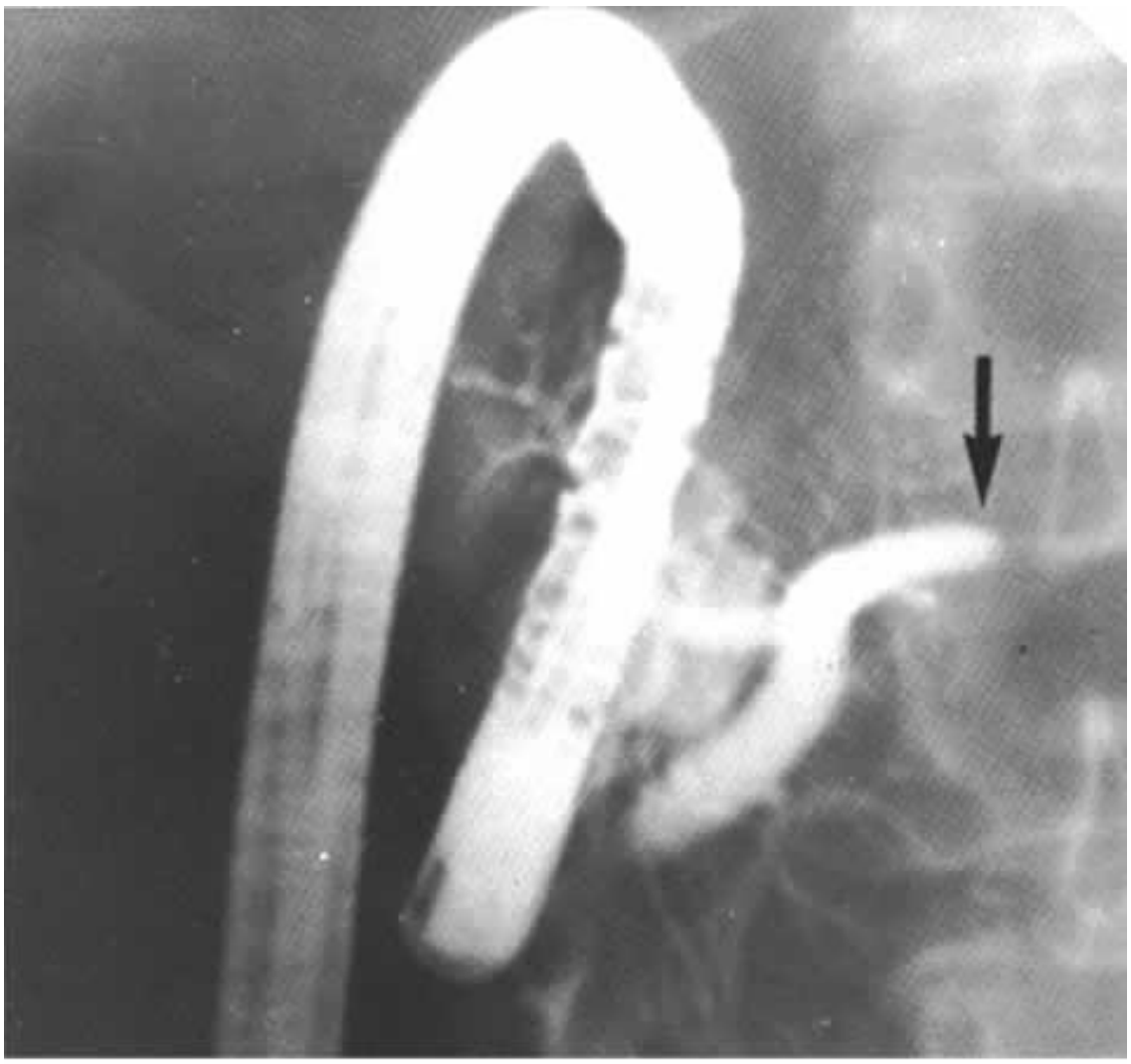
FIGURA 79-1.



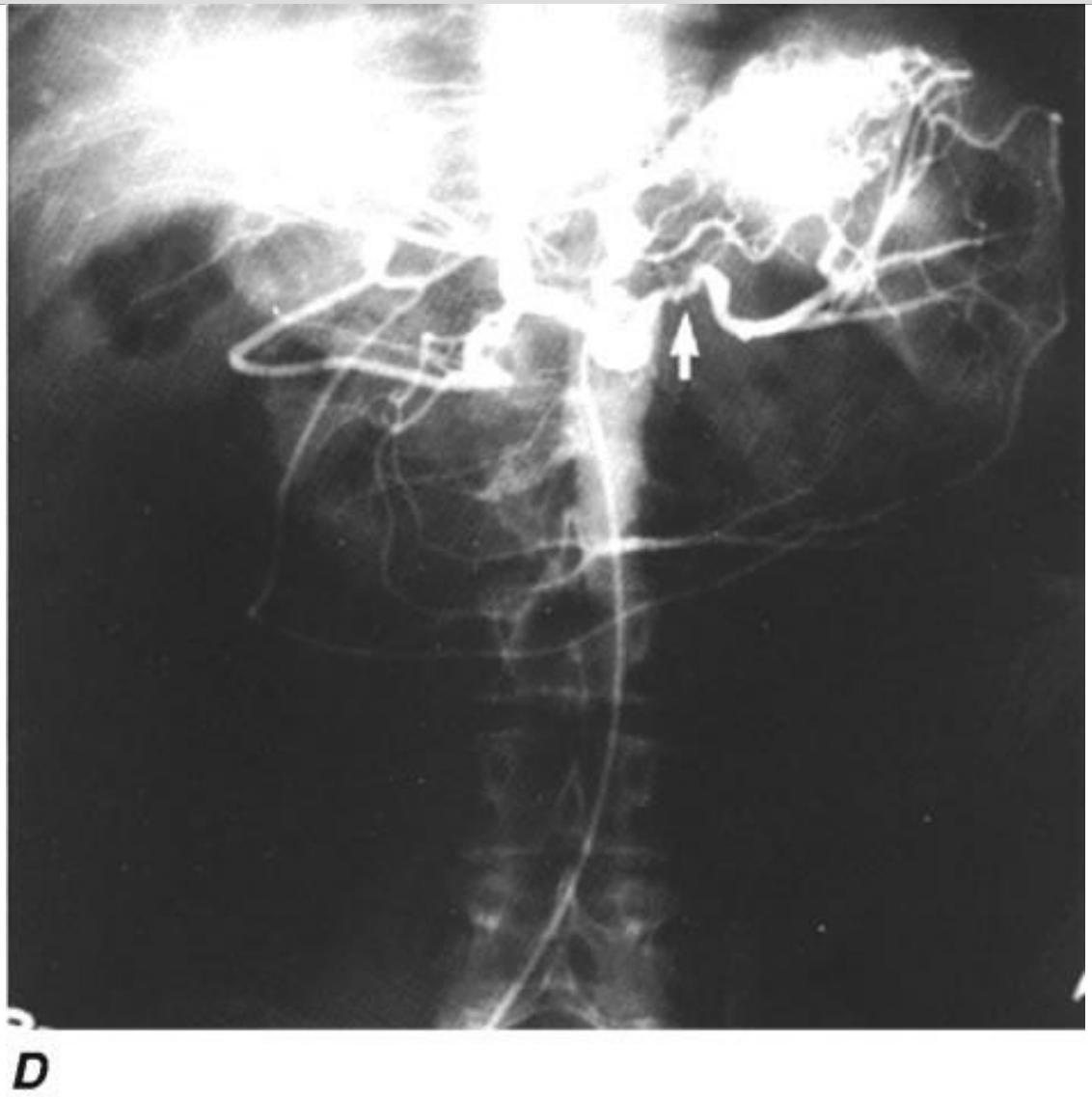
A



B



C



Carcinoma de páncreas. *A*. Ecografía que muestra un carcinoma pancreático (P), dilatación de los conductos biliares intrahepáticos (d), dilatación de la vena porta (*portal vein*, pv) y vena cava inferior (*inferior vena cava*, IVC). *B*. CT que muestra un carcinoma pancreático (*flechas negras*). *C*. Endoscopia retrógrada que muestra una interrupción súbita del conducto de Wirsung (*flecha*). *D*. Arteriografía que muestra el recubrimiento de la arteria esplénica por la circuición tumoral (*flecha*).

La angiografía, que fue uno de los medios más usuales para detectar carcinomas en el cuerpo y la cola del páncreas, ha sido sustituida en gran medida, en aplicaciones diagnósticas y de estadificación, por la CT de espiral con contraste. Esta técnica de alta resolución predice la posibilidad de resecar el tumor si no se encuentra enfermedad extrapancreática, no existe obstrucción de la confluencia venosa mesentérico-portal ni se observa extensión tumoral al tronco celíaco ni a las arterias mesentéricas superiores. En el cuadro 79-2 se muestran los criterios radiográficos para la estadificación.

Cuadro 79-2. Estadificación clínica (radiográfica) del cáncer pancreático

Estadio	Criterios clínicos y radiográficos
I	Resecable (T1-T2, T3 seleccionados,[a] NX, M0)
	Sin aprisionamiento del tronco celíaco ni de la SMA
	Confluencia de SMPV permeable
	Sin enfermedad extrapancreática
II	Avanzado a nivel local (T3, NX-1, M0)
	Aprisionamiento arterial (tronco celíaco o SMA) u oclusión venosa (SMV o vena porta)
	Sin enfermedad extrapancreática
III	Metastático (T1-3, NX-1, M1)
	Metástasis en hígado, peritoneo y, en ocasiones, pulmón

[a] Entre los tumores T3 resecables se encuentran aquéllos con afección aislada de la SMV, la vena porta o la arteria hepática sin aprisionamiento del tronco celíaco ni de la arteria mesentérica superior.

Abreviaturas: T1, confinado al páncreas; T2, extensión al duodeno, conducto colédoco o tejidos peripancreáticos; T3, extensión al estómago, bazo, colon o grandes vasos adyacentes; NX, afección ganglionar desconocida; N0, sin afección de ganglios regionales; N1, ganglios regionales afectados; M0, sin metástasis; M1, con metástasis; SMA, arteria mesentérica superior (*superior mesenteric artery*); SMPV, confluencia de la vena mesentérica superior y la vena porta (*superior mesenteric vein confluence with portal vein*); SMV, vena mesentérica superior (*superior mesenteric vein*).

Con independencia de los resultados de las pruebas diagnósticas anteriores, es obligada la confirmación histológica del supuesto cáncer de páncreas para estar absolutamente seguros de que existe malignidad; otras neoplasias pueden manifestarse de forma similar, como el tumor de células de los islotes o el linfoma, en los cuales el enfoque terapéutico y el pronóstico son diferentes de los del carcinoma ductal. En pacientes con enfermedad no resecable o con contraindicaciones médicas para la resección quirúrgica, pueden obtenerse muestras de tejido mediante biopsia-aspiración con punción percutánea bajo control de CT o ecografía.

Sin embargo, es de lamentar el hecho de que ni siquiera la laparotomía pueda ofrecer un diagnóstico definitivo, puesto que la pancreatitis crónica también puede dar lugar a una tumefacción dura en la cabeza del páncreas indistinguible del carcinoma por la palpación. Además, una biopsia superficial de una tumefacción de este tipo puede no revelar tejido neoplásico, y mostrar sólo signos de pancreatitis, puesto que es frecuente que el cáncer esté rodeado de tejido edematoso, inflamado y fibroso (es decir, de pancreatitis crónica).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

La resección quirúrgica completa de los tumores pancreáticos constituye el único tratamiento eficaz de esta enfermedad. Desgraciadamente, estas intervenciones "curativas" sólo son posibles en 10 a 15% de los pacientes con cáncer pancreático, por lo común personas con un tumor de la cabeza del páncreas en las cuales la ictericia fue el síntoma de presentación. Los pacientes en los que se considera la realización de un procedimiento de estas características no deben tener signos de diseminación metastática en la radiografía de tórax ni en la CT abdominopélvica, y la intervención debe estar a cargo de un cirujano experto, puesto que se han descrito tasas de mortalidad superiores a 15% con este procedimiento. La resección curativa suele ir precedida de la inspección mediante laparoscopia del abdomen, con el fin de descartar la diseminación de la enfermedad a los epiplones, el peritoneo o el hígado, lo cual imposibilitaría la resección curativa. Aunque la posibilidad de curación en los pacientes con carcinoma pancreático se limita a aquellos pocos pacientes susceptibles de una resección quirúrgica completa, la supervivencia a los cinco años después de este tipo de intervenciones es de apenas 10%. Sin embargo, merece la pena intentarlo, ante todo en tumores de la cabeza pancreática, puesto que a menudo no es posible distinguir preoperatoriamente los carcinomas ductales de los adenocarcinomas ampollares o duodenales, los tumores de la vía biliar distal o los adenocarcinomas quísticos pancreáticos, todos ellos con tasas muy superiores de resecabilidad y de curación. Además, los pacientes sometidos a resección y que terminan por sufrir recidivas de la enfermedad sobreviven tres o cuatro veces más que aquéllos en los cuales no se extirpa el tumor, lo que indica que estas intervenciones pueden tener un efecto paliativo. El riesgo de recidiva tumoral no se modifica por el tipo de intervención quirúrgica, a saber, pancreatectomía total o pancreaticoduodenectomía ("resección de Whipple"), pero aumenta si existen metástasis ganglionares linfáticas o invasión de las vísceras vecinas por el tumor. Como norma, la pancreaticoduodenectomía o la pancreatectomía distal parecen preferibles a la pancreatectomía total, puesto que se conserva la función exocrina y se evita la diabetes inestable.

La mediana de supervivencia de los pacientes cuyos cánceres pancreáticos no son resecables quirúrgicamente es de seis meses. El tratamiento de estos individuos debe dirigirse a paliar los síntomas. Los pacientes no encamados con tumores en la cabeza del páncreas son elegibles para una probable derivación quirúrgica del sistema biliar. Si ya se ha desarrollado la ictericia, las opciones terapéuticas comprenden la descompresión biliar no quirúrgica endoscópica o percutánea, el drenaje biliar transhepático o la cirugía de derivación biliar. La radioterapia externa en pacientes

con tumores irresecables que no se han diseminado fuera del páncreas no parece prolongar la supervivencia, aunque se puede producir la suficiente reducción del tamaño tumoral como para paliar el dolor. Sin embargo, la adición de quimioterapia con fluorouracilo (5-FU) o gemcitabina a la irradiación externa ha aumentado el tiempo de supervivencia de estos pacientes, quizá debido a que esos fármacos actúan como radiosensibilizantes. En una pequeña población de pacientes, una combinación similar de radioterapia y 5-FU parece haber prolongado la supervivencia y aumentado las tasas de curación cuando se comparó de forma prospectiva y aleatorizada con un grupo de pacientes de control no tratados que habían sido sometidos a resección quirúrgica completa de su cáncer pancreático. Los esfuerzos por confirmar esta observación han tenido resultados polémicos. La posibilidad de administrar este tipo de tratamiento quimiorradioterapéutico en el momento del diagnóstico y antes de la intervención quirúrgica (tratamiento "neocoadyuvante"), como método de aumentar su resecabilidad, está siendo objeto de investigación. La radioterapia trans-operatoria hace posible administrar dosis más altas de radiación al tumor respetando los tejidos vecinos, si bien no proporciona mejores resultados que la radioterapia externa.

La experiencia de utilizar quimioterapia en el tratamiento de pacientes con cáncer pancreático con metástasis extensas ha resultado desalentadora. Se ha demostrado que la gemcitabina, un análogo de la desoxicitidina, mejora la calidad de vida de los pacientes con cáncer pancreático avanzado. Sin embargo, la duración de la supervivencia sólo mejora de forma moderada. Están en fase de evaluación nuevas formas de tratamiento que consisten en la combinación de gemcitabina con otros citotóxicos, o terapéuticas dirigidas a moléculas específicas, como serían el receptor del factor epidérmico de crecimiento o el del crecimiento del endotelio vascular. El tratamiento experimental debe constituir el tratamiento inicial de aquellos pacientes no encamados que lo admitan. → ***Los tumores pancreáticos endocrinos se tratan en el capítulo 329.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Adamek HE et al: Pancreatic cancer detection with magnetic resonance cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: A prognostic controlled study. Lancet 356:190, 2000 [PMID: 10963196]

Ahlgren JD: Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. Semin Oncol 23:241, 1996 [PMID: 8623060]

Burris HA et al: Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreatic cancer. A randomized trial. J Clin Oncol 15:2403, 1997 [PMID: 9196156]

Conlon KC et al: Long-term survival after curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. Clinicopathologic analysis of 5-year survivors. Ann Surg 223:273, 1996 [PMID: 8604907]

Connolly MM et al: Survival in 1001 patients with carcinoma of the pancreas. Ann Surg 206:366, 1987 [PMID: 2820322]

Everhart J, Wright D: Diabetes mellitus as a risk factor for pancreatic cancer. A meta-analysis. JAMA 273:1605, 1995 [PMID: 7745774]

Goldstein AM et al: Increased risk of pancreatic cancer in melanoma-prone kindreds with $p16^{INK4}$ mutations. N Engl J Med 333:970, 1995 [PMID: 7666916]

Gullo L et al: Diabetes and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 331:81, 1994 [PMID: 8208269]

Haller DG: New perspectives in the management of pancreas cancer. Semin Oncol 30(suppl 11):3, 2003

Hansel DE et al: Molecular pathogenesis of pancreatic cancer. Annu Rev Genomics Hum Genet 4:237, 2003 [PMID: 14527303]

Janes RH JR et al: National patterns of care for pancreatic cancer: Results of a survey by the Commission on Cancer. Ann Surg 223:261, 1996 [PMID: 8604906]

Jimenez RE et al: Impact of laparoscopic staging in the treatment of pancreatic cancer. Arch Surg 135:409, 2000 [PMID: 10768705]

Kalser MH, Ellenberg SS: Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg 120:899, 1985 [PMID: 4015380]

Lin A, Feller ER: Pancreatic carcinoma as a cause of unexplained pancreatitis: Report of ten cases. Ann Intern Med 113:166, 1990 [PMID: 1694415]

Lowenfels AB et al: Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. N Engl J Med 328:1433, 1993 [PMID: 8479461]

Michaud DS et al: Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. JAMA 286:921, 2001 [PMID: 11509056]

Moertel CT et al: Therapy of locally unresectable pancreatic adenocarcinoma: A randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads) + 5-fluorouracil, and high dose radiation + 5-fluorouracil. The Gastrointestinal Tumor Study Group. Cancer 48:1705, 1981 [PMID: 7284971]

Neoptolemos JP et al: Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: A randomised controlled trial. Lancet 358:1576, 2001 [PMID: 11716884]

Silverman DT et al: Cigarette smoking and pancreas cancer: A case-control study based on direct interview. J Natl Cancer Inst 86:1510, 1994 [PMID: 7932805]

Speer AG et al: Randomised trial of endoscopic versus percutaneous stent insertion in malignant obstructive jaundice. Lancet 2:57, 1987 [PMID: 2439854]

Spitz FR et al: Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. J Clin Oncol 15:928, 1997 [PMID: 9060530]

Steinberg WM et al: Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19-9 and carcinoembryonic antigen assays in detecting cancer of the pancreas. Gastroenterology 90:343, 1986 [PMID: 2416628]

Warshaw AL, Fernandez-Del Castillo C: Pancreatic carcinoma. N Engl J Med 326:455, 1992 [PMID: 1732772]

Yeo CJ et al: Six hundred fifty consecutive pancreaticoduodenectomies in the 1990s. Pathology, complications, and outcomes. Ann Surg 226:248, 1997 [PMID: 9339931]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer de vejiga

Las vías urinarias están revestidas de epitelio transicional desde la pelvis del riñón hasta los uréteres, la vejiga y los dos tercios proximales de la uretra. En cualquier punto de ese segmento puede surgir cáncer: 90% de ellos aparecen en la vejiga; 8% en la pelvis renal, y 2% restante en los uréteres o la uretra. El cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar entre los cánceres que afectan a varones y el décimo en las mujeres, y en Estados Unidos se ha calculado que originará 60 240 casos nuevos y 12 710 fallecimientos en el año 2004. La razón de incidencia a mortalidad, que es de 5:1, refleja la mayor frecuencia de variantes superficiales menos letales, en comparación con las más letales, invasoras y metastásicas. La incidencia es cuatro veces mayor en varones que en mujeres y dos veces mayor en personas de raza blanca que en las de raza negra, con una mediana de 65 años en cuanto a la edad en que se hace el diagnóstico. Una vez diagnosticados, los tumores del endotelio de las vías urinarias (uroteliales) muestran policronotropismo, es decir, tendencia a reaparecer con el paso del tiempo y en nuevos sitios de estas vías. Es preciso vigilar ininterrumpidamente todos los segmentos de las vías urinarias que cuenten con epitelio (urotelio).

Aspectos epidemiológicos

Se piensa que el tabaquismo contribuye a la aparición de hasta 50% de los cánceres uroteliales diagnosticados en los varones y de 40% de los identificados en las mujeres. El riesgo de que surja una neoplasia de vías urinarias en los fumadores es dos a cuatro veces mayor que en quienes no fuman, y persiste 10 años o más después de abandonar el hábito. Otros agentes a los que se achaca la génesis de estos cánceres son las anilinas (colorantes), la fenacetina y la clornafazina (fármacos), así como la radiación con haz externo. La exposición prolongada a la ciclofosfamida también puede agravar el riesgo, en tanto que pueden brindar protección los suplementos de vitamina A. El contacto con *Schistosoma haematobium*, parásito distribuido en muchos países en desarrollo, se vincula con una mayor frecuencia de carcinomas de células pavimentosas y transicionales de la vejiga.

Cuadro patológico

Más de 95% de los tumores del epitelio de vías urinarias que aparecen entre los estadounidenses nacen de células transicionales. Los cánceres pavimentosos puros con queratinización comprenden 3%, los adenocarcinomas, 2%, y los tumores microcíticos (con síndromes paraneoplásicos), menos de 1%. Los adenocarcinomas aparecen más bien en el uraco residual en la cúpula de la vejiga o en tejidos periuretrales; algunos tienen aspecto de "anillo de sello". Los linfomas y los melanomas son raros. Los subtipos clínicos se dividen en tres categorías: 75% son superficiales, 20% invaden el músculo y 5% tienen como manifestación inicial metástasis *de novo*. De los tumores de células transicionales, los más frecuentes son las lesiones papilares de baja gradación histopatológica que proliferan alrededor de un pedículo central. Estos tumores son muy friables, sangran fácilmente y muestran una gran probabilidad de reaparecer; aun así, rara vez evolucionan hasta llegar a una variedad invasora más letal. Cerca de 50% de todos los cánceres invasores evolucionan desde una etapa superficial. En cambio, el carcinoma *in situ* (CIS) es una neoplasia de alta gradación conside-rada como precursora de otros cánceres más letales que infiltran el músculo. Los tumores se clasifican según el tipo y el estadio histológicos. Las lesiones de grado I (tumores muy diferenciados) rara vez evolucionan a etapas más altas o indiferenciadas, en tanto que sí

lo hacen los tumores de grado III.

Patogenia

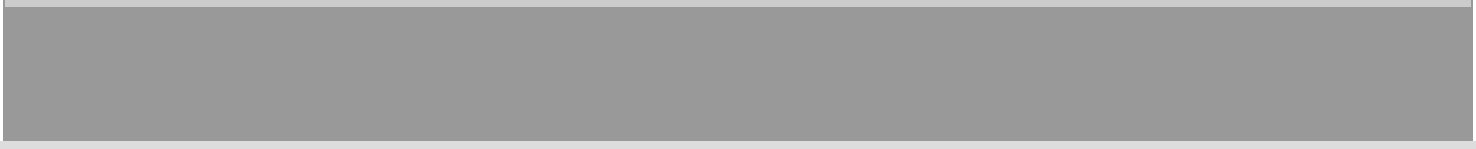
La naturaleza multicéntrica de la neoplasia y la gran frecuencia con que reaparece han hecho que se plantee la hipótesis de un defecto de "campo" en el epitelio de las vías urinarias. El análisis genético molecular sugiere que las lesiones superficiales y las invasoras aparecen siguiendo vías características en las que las aberraciones carcinogénicas primarias anteceden a los cambios secundarios vinculados con la evolución, hasta llegar a una etapa más avanzada. Las deleciones de 9q constituyen un fenómeno temprano; las de 3p y 5q aparecen con mayor frecuencia en las lesiones invasoras. En la enfermedad invasora se detectan sólo deleciones en el locus *TP53* de 17p, en el locus *DCC* de 18q y en el locus *RB* de 13q24. Las deleciones de 3p y 11p aparecen en los tumores superficiales y en los invasores. Dentro de todos los estadios clínicos que incluyen lesiones en grados Tis, T1, T2 o más, las neoplasias que muestran alteración de *TP53* son las que conllevan un mayor riesgo de establecer metástasis y causar la muerte.

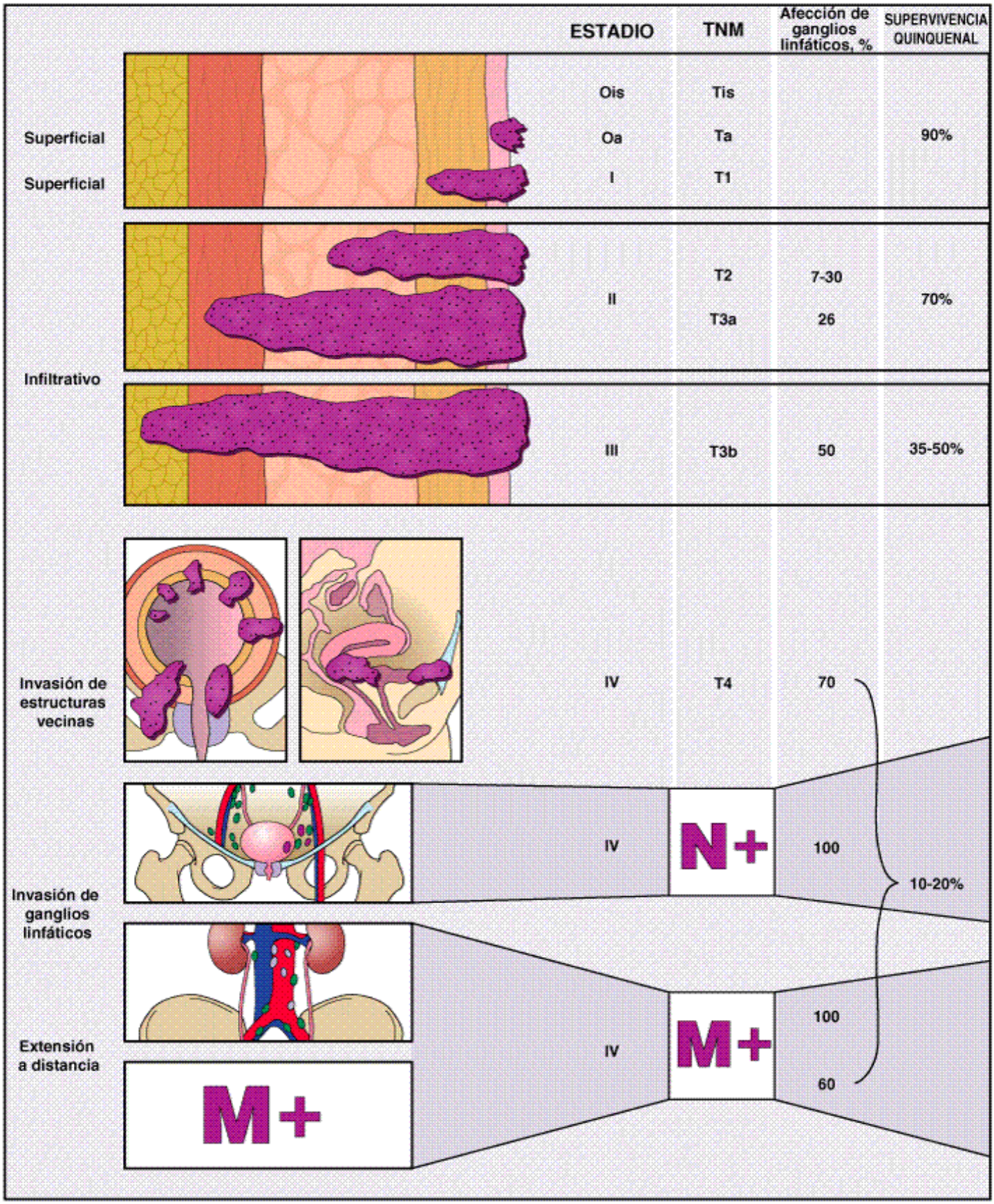
Cuadro clínico inicial, diagnóstico y estadificación

En 80 a 90% de los pacientes se observa hematuria, que suele traducir la presencia de tumores exofíticos. Los síntomas de irritación ocupan el segundo lugar entre las manifestaciones iniciales y pueden reflejar la presencia de enfermedad *in situ*. La vejiga es el punto de origen más frecuente de la hematuria macroscópica (40%), pero la cistitis benigna (22%) es una causa más común que el cáncer de vejiga (15%) (cap. 40). La hematuria microscópica proviene con mayor frecuencia de la próstata (25%), y sólo 2% de los cánceres de vejiga la originan. Una vez corroborada la presencia de hematuria, se recomienda hacer un estudio citológico de la orina, examinar por tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) el epitelio de las vías urinarias o realizar pielografía intravenosa (*intravenous pyelogram*, IVP) y cistoscopia, si no se detecta otra causa. El "cribado" de las personas asintomáticas en busca de hematuria incrementa la frecuencia con que se detectan tumores en etapa temprana, pero no prolonga la vida. La obstrucción de los uréteres puede ocasionar dolor en los flancos. Rara vez los síntomas de metástasis constituyen el signo inicial del carcinoma.

La evaluación endoscópica comprende una exploración con el sujeto anestesiado, para identificar alguna tumoración palpable. Se introduce en la vejiga un endoscopio flexible y se efectúa "bombeo" (inyección y aspiración de líquido). La inspección directa comprende la identificación "cartográfica" del sitio, el tamaño y el número de las lesiones, y la descripción del perfil de proliferación (tumor sólido o tumoración papilar). A menudo se realiza un video transoperatorio. Es importante extirpar todos los tumores visibles y extraer un fragmento del músculo situado debajo del tumor, para valorar la profundidad de la invasión. También se extraen fragmentos (en forma no sistemática) de zonas de mucosa normal, para lograr que no haya defectos de campo. Se hace un informe de la extirpación completa o incompleta de la masa tumoral. Es importante realizar un sondeo selectivo con observación de la porción superior de las vías urinarias si se identifican células cancerosas y no se detecta alteración alguna en el interior de la vejiga. Métodos como la ecografía, la CT y la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI), solos o en combinación, permitirán saber si el tumor se ha extendido a la grasa perivesical (T3) y corroborar la propagación a los ganglios. Las metástasis distantes se detectan por medio de CT de tórax y abdomen, de MRI o de gammagrafías con radioisótopos del esqueleto. Las lesiones Ta asumen la forma de masas exofíticas; las de CIS comienzan en la superficie y tienden a invadir. En la figura 80-1 se ilustra el sistema de estadificación revisado y que consta de tumor, ganglio y metástasis (TNM).

FIGURA 80-1.





Estadificación del cáncer de vejiga. TNM, tumor, ganglios, metástasis.

Tratamiento

El tratamiento depende de que haya o no invasión de músculos y de que se haya propagado o no el tumor a los ganglios linfáticos regionales y a zonas más distantes. La probabilidad de propagación aumenta conforme es más alta la estadificación tumoral (T). Como mínimo, el tratamiento de un tumor superficial entraña una extirpación endoscópica completa, con terapéutica intravesical o sin ella. La decisión de practicar esta última depende

del subtipo histológico, del número de lesiones, de la profundidad de la invasión y de la presencia o ausencia de carcinoma *in situ*. Las recidivas se observan en más de 50% de los pacientes, y 5 a 20% de las lesiones evolucionan a un estadio más avanzado. Las lesiones papilares solitarias por lo común se tratan con cirugía transuretral únicamente. El CIS y las masas recurrentes se tratan mediante intervenciones transuretrales seguidas de terapéutica intravesical. La cistectomía radical es el tratamiento estándar del tumor que ya ha invadido el músculo en la fecha del diagnóstico o después del tratamiento de la enfermedad superficial. En estos casos, la decisión de emprender un tratamiento sistémico se basa en los resultados histopatológicos.

Enfermedad superficial

Los tratamientos intravesicales se usan en dos situaciones generales: como coadyuvantes de la extirpación endoscópica completa, para evitar la recidiva, o, con menor frecuencia, para eliminar lesiones que no fueron controladas con la ablación endoscópica por sí sola. Se recomienda practicar los tratamientos intravesicales en los sujetos con enfermedad recurrente cuando haya más de 40% de afección de la superficie vesical por parte del tumor, y en presencia de CIS difuso o de enfermedad en estadio T1. Se considera que el tratamiento estándar, según datos de comparaciones aleatorizadas, es la instilación semanal de una solución con bacilo de Calmette-Guérin (BCG) durante seis semanas, seguida de una fase de sostén. Otros agentes activos son la mitomicina-C y el interferón (IFN). Los efectos adversos comprenden disuria, polaquiuria y, según el fármaco empleado, mielosupresión y dermatitis de contacto. En raras ocasiones, el BCG intravesical origina un cuadro sistémico acompañado de infecciones granulomatosas en múltiples sitios, que obliga a emprender un tratamiento antituberculínico**.**

Después de la ablación por endoscopia se vigila a los pacientes en busca de recidivas a intervalos de 90 días en el primer año; los que tienen persistencia de la enfermedad o tumores nuevos suelen ser estudiados para recibir un segundo ciclo de BCG o quimioterapia intravesical con valrubicina o gemcitabina. En algunos casos se recomienda la cistectomía, aunque varían sus indicaciones específicas. La recidiva puede surgir en cualquier punto de las vías urinarias, incluidos la pelvis renal, los uréteres y la uretra. Una consecuencia del tratamiento eficaz de los tumores vesicales es la mayor frecuencia de recidivas extravesicales. En condiciones normales, las neoplasias de los uréteres o la pelvis renal se tratan mediante extirpación durante la exploración retrógrada o, en algunos casos, por instilación de quimioterapéuticos a través de la pelvis renal. Los tumores de la uretra prostática obligan a veces a hacer una cistectomía si resulta imposible la ablación completa.

Enfermedad invasora

El tratamiento de un tumor que ya ha invadido la musculatura puede subdividirse en el control de la neoplasia primaria y, con base en la imagen histopatológica de la pieza quirúrgica (transoperatoria), en la práctica de una quimioterapia sistémica. La cistectomía radical es el método estándar, aunque en ciertos casos cabe recurrir a una estrategia que conserve la vejiga, como la ablación endoscópica completa, la cistectomía parcial o una combinación de ablación, quimioterapia sistémica y aplicación de radiación con haz externo. Entre las indicaciones de la cistectomía están la presencia de tumores que invadan el músculo y que no puedan extirparse en forma segmentaria; los tumores de baja estadificación no apropiados para el uso de medidas conservadoras (p. ej., por recidivas multicéntricas y frecuentes que no ceden con las instilaciones intravesicales); los tumores de alta estadificación (T1G3) que incluyan CIS, y los síntomas vesicales, como la polaquiuria o la hemorragia, que deterioren la calidad de vida. En algunos países se considera como método estándar la radioterapia con haz externo. En Estados Unidos, su aplicación se circunscribe a los pacientes que, según los criterios vigentes, no son apropiados para una cistectomía o a aquéllos con enfermedad local no extirpable, y como parte de una técnica experimental en la que se busca dejar indemne la vejiga.

La cistectomía radical es una operación mayor que obliga a hacer una evaluación preoperatoria y un tratamiento apropiados. Este método incluye la extracción de la vejiga y los ganglios pélvicos, y la creación de

un conducto o depósito para el flujo de orina. Los ganglios que a simple vista son anormales se estudian por medio de una técnica de corte o congelamiento. Si se confirma la invasión metastásica, la técnica operatoria a menudo se interrumpe. En los varones, la cistectomía radical comprende la extracción de la vejiga, de la próstata y de las vesículas seminales, así como de la porción proximal de la uretra. La impotencia es inevitable, salvo que se conserven los nervios encargados de la función eréctil. En la mujer, este procedimiento comprende la extirpación de la vejiga, la uretra, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios, la pared anterior de la vagina y la aponeurosis vecina. En épocas pasadas, la corriente de orina se desviaba dirigiendo los uréteres hacia la pared abdominal, donde se reunía en un dispositivo externo. En la actualidad, en muchos pacientes se elabora un depósito cutáneo de "continencia" elaborado a partir de intestino "destubularizado" o una neovejiga ortotópica, que se coloca en 70% de los varones. Con el depósito de "continencia", 65 a 85% de los varones permanecerán continentes por la noche y 85 a 90% durante el día. Los depósitos cutáneos se drenan por sondeo intermitente, en tanto que el drenaje de las neovejigas ortotópicas es más natural. Entre las contraindicaciones de esta última técnica están la insuficiencia renal, la incapacidad del paciente para practicar por sí mismo el sondeo y la presencia de un tumor exofítico o CIS en la uretra. El CIS difuso de la vejiga constituye una contraindicación relativa, por el riesgo de recidiva uretral. El empleo de un asa de intestino puede ser imposible si hay enfermedades de colon, como colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

Cabe realizar una cistectomía parcial si la enfermedad está limitada a la cúpula vesical, si se puede lograr un mínimo de 2 cm de margen, no hay CIS en otros sitios y la capacidad de la vejiga es adecuada después de extirpar el tumor. Ello se observa en un 5 a 10% de los casos. Los carcinomas de los uréteres o la pelvis renal se tratan mediante nefroureterectomía con manguito vesical para eliminar el tumor.

Es posible prever la probabilidad de recidiva después de la operación, con arreglo al estadio histopatológico, la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular y la propagación a los ganglios. En las personas que muestran recidivas, éstas surgen con una mediana de un año (intervalo, 0.04 a 11.1 años). Los resultados a largo plazo varían con el estadio histopatológico y el cuadro histológico (cuadro 80-1). El número de ganglios linfáticos extirpados también tiene utilidad pronóstica para saber si el tumor había llegado o no a los ganglios.

Cuadro 80-1. Supervivencia después de operaciones contra cáncer vesical

Estadio patológico	Supervivencia a 5 años, %	Supervivencia a 10 años, %
T2,N0	89	87
T3a,N0	78	76
T3b,N0	62	61
T4,N0	50	45
Cualquier fase T,N1	35	34

Enfermedad metastásica

El objetivo primario del tratamiento de la enfermedad metastásica es lograr la remisión completa sólo con quimioterapia o combinando la quimioterapia con la posterior ablación quirúrgica de la enfermedad residual, como se efectúa sistemáticamente para tratar los tumores de células germinativas. El médico definirá sus objetivos en términos de curación o paliación, con base en la probabilidad de alcanzar una respuesta completa a la quimioterapia, valiéndose para ello de factores de pronóstico como el estado funcional de Karnofsky (<80%), y en si las características de la propagación son ganglionares o viscerales (hígado, pulmón o hueso). Si la cifra es de cero, uno o dos factores de riesgo, la probabilidad de remisión completa es de 38, 25 y 5%, respectivamente, y la mediana de supervivencia de 33, 13.4 y 9.3 meses, respectivamente. Las reacciones tóxicas también varían en función del riesgo. Se ha señalado que la mortalidad propia del tratamiento es de 3 a 4% de los enfermos

que utilizan algunas combinaciones. En caso de disminución del estado funcional, enfermedad visceral o metástasis ósea, rara vez se obtiene la curación con la quimioterapia sola; en tales situaciones, la mediana de supervivencia rara vez excede de seis meses.

Diversos quimioterapéuticos han mostrado actividad como agentes en solitario: se considera que los más activos son el cisplatino, el paclitaxel y la gemcitabina. El tratamiento habitual comprende combinaciones de dos, tres o cuatro fármacos. Se han señalado cifras de respuesta global mayores de 50% con combinaciones como las de metotrexato, vinblastina, doxorrubicina y cisplatino (M-VAC); cisplatino y paclitaxel (PT); gemcitabina y cisplatino (GC), y gemcitabina, paclitaxel y cisplatino (GTC). Se consideró como protocolo estándar el M-VAC, pero se recurrió a otros regímenes ante las reacciones tóxicas que ocasionaba, que incluían neutropenia y fiebre, mucositis, disminución de las funciones renal y auditiva, y neuropatías periféricas. Un estudio comparativo entre M-VAC y GC demostró que con el régimen de dos fármacos disminuían la neutropenia, la fiebre y la mucositis, aunque aumentaba la frecuencia de anemia y trombocitopenia.

La quimioterapia se ha evaluado también en los ámbitos neocoadyuvante y coadyuvante. En un estudio aleatorizado, los pacientes que recibieron tres ciclos de M-VAC neocoadyuvante seguidos de cistectomía tuvieron una mediana de supervivencia (6.2 años) y una supervivencia quinquenal (57%) bastante mayores, en comparación con la sola cistectomía (mediana de supervivencia, 3.8 años; supervivencia quinquenal, 42%). El tratamiento coadyuvante a base de cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMV) (tres ciclos) parece que disminuyó en un 15% el riesgo de recidiva. Estudios adicionales están valorando las combinaciones de taxano y gemcitabina.

La quimioterapia es útil en la enfermedad invasora; sin embargo, en la mayoría de los enfermos no basta por sí sola para eliminar la afección tumoral de la vejiga. Estudios experimentales están valorando la combinación de modalidades como la quimioterapia y la radioterapia en individuos cuyos tumores ya han sido extraídos por un método endoscópico.

Las recomendaciones para emprender un tratamiento coadyuvante se basan en el riesgo de recidiva después de la cistectomía. Entre las indicaciones están la presencia de afección ganglionar, de extensión tumoral extravesical o de invasión vascular de la pieza extirpada. El tratamiento complementario (cuatro ciclos de quimioterapia por combinación) retrasa la recidiva, aunque no se ha dilucidado su efecto en la supervivencia.

El tratamiento del cáncer vesical se resume en el cuadro 80-2.

Cuadro 80-2. Tratamiento del cáncer vesical

Naturaleza de la lesión	Tratamiento
Superficial	Extirpación por endoscopia, por lo común con terapéutica intravesical
Enfermedad invasora	Cistectomía ± quimioterapia sistémica (antes de la operación o después de ella)
Enfermedad metastásica	Quimioterapia curativa o paliativa (dependiendo de los factores de pronóstico) ± cirugía

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Carcinoma de células renales

Los carcinomas de células renales comprenden 90 a 95% de las neoplasias malignas que nacen en los riñones. Entre sus signos característicos están su carácter refractario a los citotóxicos, las respuestas poco frecuentes pero duplicables a los modificadores de respuestas biológicas, como el IFN-α y la interleucina-2 (IL-2), y una evolución clínica variable en los sujetos con metástasis, incluidos informes ocasionales de regresión espontánea.

Aspectos epidemiológicos y etiológicos

La incidencia anual del carcinoma de células renales sigue en aumento y en Estados Unidos comprende unos 36 000 casos al año, que culminan en 12 500 fallecimientos. La razón varones/mujeres es de 2:1. La incidencia alcanza su máximo entre los 50 y 70 años, aunque la neoplasia puede aparecer a cualquier edad. Se han estudiado innumerables factores ambientales como posibles causas contribuyentes; el vínculo de mayor peso lo constituyen el tabaquismo (explica 20 a 30% de los casos) y la obesidad. El riesgo también aumenta en los individuos que tienen enfermedad quística adquirida de los riñones, acompañada de nefropatía terminal, y los que tienen esclerosis tuberosa. Casi todos los casos son esporádicos, aunque se han señalado formas familiares. Una de tales formas es la vinculada con el síndrome de von Hippel-Lindau (VHL), que predispone a la aparición de carcinomas de células renales, hemangiomas retinianos, hemangioblastomas de médula espinal y cerebelo, y feocromocitomas. Cerca de 35% de los sujetos con enfermedad de VHL terminan por presentar cáncer de células renales. En los parientes de primer grado se ha señalado una mayor incidencia del problema. Casi todos los cánceres renales surgen de las células epiteliales de los túbulos proximales. Se han descrito diversas alteraciones genéticas; 97% de los enfermos mostraron pérdida alélica en 3p. Tanto en los tumores de índole familiar como en los esporádicos se han identificado deleciones de 3p21-26 (en el sitio en que está *VHL* en la cartografía génica).

Aspectos patológicos

Las neoplasias de células renales constituyen un grupo heterogéneo de tumores con características histopatológicas, genéticas y clínicas peculiares, y cuya arquitectura va de benigna a maligna en alto grado (cuadro 80-3). Se les clasifica según su aspecto morfológico e histológico. Entre las categorías están el carcinoma de células claras (60% de los casos), el de tipo papilar (5 a 15%), los tumores cromófobos (5 a 10%), los oncocitomas (5 a 10%) y los tumores de conductos colectores

o de Bellini (menos de 1%). Los de células claras tienen citoplasma transparente y por lo común presentan deleciones del cromosoma 3p. Los papilares tienden a ser bilaterales y multifocales y presentan trisomías 7 o 17. Los cromófobos se caracterizan por múltiples pérdidas cromosómicas, pero no tienen deleciones de 3p y su evolución clínica es más indolente. Los oncocitomas tienen una imagen morfológica característica con citoplasma fuertemente eosinófilo, no muestran deleciones en 3p, ni trisomías 7 o 17, y se consideran benignos. A diferencia, los carcinomas de conductos de Bellini, son muy raros y, según los expertos, nacen de los conductos colectores dentro de la médula renal. Afectan a personas jóvenes y son neoplasias muy agresivas.

Cuadro 80-3. Clasificación de las neoplasias epiteliales que surgen en los riñones

Tipo de carcinoma	Características de proliferación	Células de origen	Aspectos citogenéticos
Células claras	Acinar o sarcomatoide	Túbulo proximal	3p−
Papilar	Papilar o sarcomatoide	Túbulo proximal	+7, +17, −Y
Cromófobo	Sólido, tubular o sarcomatoide	Conducto colector cortical	Hipodiploide
Oncocítico	"Nidos" tumorales	Conducto colector cortical	No determinado
De conductos colectores	Papilar o sarcomatoide	Conducto colector medular	No determinado

Cuadro clínico inicial

Los primeros signos y síntomas son hematuria, dolor abdominal y en el flanco, y una tumoración en el vientre. La tríada clásica mencionada se observa en 10 a 20% de los pacientes. Otras manifestaciones son: fiebre, reducción de peso, anemia y varicocele (cuadro 80-4). Es posible identificar accidentalmente el tumor en una radiografía. El empleo generalizado de los métodos que permiten observar cortes transversales (CT, ecografía y MRI) contribuye a que se detecten antes casualmente masas renales durante las exploraciones en busca de otros trastornos médicos. El número creciente de tumores de gradación baja que se identifican accidentalmente contribuye a una mejor supervivencia quinquenal en los individuos con carcinoma de células renales y a un mayor empleo de operaciones que buscan conservar los riñones (nefrectomía parcial).

Cuadro 80-4. Signos y síntomas en personas con cáncer de células renales

Signo o síntoma inicial	Incidencia, %
Tríada clásica: hematuria, dolor o tumoración en el flanco	10–20
Hematuria	40
Dolor en el flanco	40
Masa palpable	25
Reducción de peso	33
Anemia	33
Fiebre	20
Hipertensión	20
Anormalidades en la función hepática	15
Hipercalcemia	5
Eritrocitosis	3
Neuromiopatía	3
Amiloidosis	2
Aumento de la tasa de eritrosedimentación	55

Las neoplasias de esta categoría se han acompañado de síndromes paraneoplásicos de muy diversa índole, que incluyen eritrocitosis, hipercalcemia, disfunción hepática no metastásica (síndrome de Stauffer) y disfibrinogenemia adquirida. Sólo en alrededor de 3% de los pacientes se identifica eritrocitosis en la primera consulta al médico. Es más frecuente la anemia, que es un signo de enfermedad avanzada.

La evaluación corriente de los individuos en quienes se sospecha un tumor de células renales comprende una tomografía computadorizada del abdomen y la pelvis, una radiografía de tórax, un análisis de orina y un estudio citológico del mismo líquido. Está justificada la práctica de la CT de tórax si se sospecha una afección metastásica en la radiografía simple de tórax, porque se podrán detectar con dicho método lesiones bastante menores y su presencia puede influir en la estrategia que se siga contra el tumor primario. La MRI es útil para valorar la vena cava inferior en los casos en que se sospeche afección o invasión por parte de un trombo, y también en los individuos en que no se pueda administrar el medio de contraste por alergia o disfunción renal. En la práctica clínica hay que pensar que toda tumoración sólida renal es cancerosa mientras no se demuestre lo contrario; es necesario hacer un diagnóstico definitivo. Si no se demuestran metástasis, las intervenciones quirúrgicas están indicadas, aun cuando hay invasión de la vena renal. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial en caso de una tumefacción renal están quistes, neoplasias benignas (adenoma, angiomiolipoma, oncocitoma), lesiones inflamatorias (pielonefritis o abscesos) y otras neoplasias cancerosas primarias o metastásicas. Otros cánceres que afectan a veces a los riñones son el carcinoma de células transicionales de la pelvis renal, sarcoma, linfoma, tumor de Wilms y metástasis, en particular de los melanomas. Todas las entidades anteriores explican tumoraciones renales menos frecuentes que el cáncer de células renales.

Estadificación y pronóstico

Dos sistemas de estadificación usados comúnmente son la clasificación de Robson y el sistema del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Según el primer sistema, los tumores en estadio I están circunscritos al riñón; los que están en estadio II se extienden a través de la cápsula renal, pero no rebasan la aponeurosis perirrenal; los de estadio III afectan la vena renal o la vena cava (estadio III A), o a los ganglios linfáticos del hilio (estadio III B), y la enfermedad en estadio IV comprende los tumores que invaden localmente órganos vecinos (se excluye a las suprarrenales) o que producen metástasis a distancia. La cifra de supervivencia quinquenal varía según el estadio (66% para el estadio I; 64% para el estadio II; 42% para el estadio III y 11% para el estadio IV). El pronóstico de los sujetos con lesiones en estadio IIIA es semejante al de los que tienen lesiones en estadio II. La supervivencia quinquenal de los individuos con enfermedad IIIB es sólo de 20%, cercana a la de los que muestran el estadio IV.

Tratamiento

Tumores circunscritos

El tratamiento estándar de los tumores en estadio I o II y de determinados pacientes en estadio III es la nefrectomía radical. La técnica entraña la extirpación en bloque de la aponeurosis perirrenal y su contenido, que comprende el riñón, la suprarrenal ipsolateral y los ganglios linfáticos hiliares vecinos. No hay consenso en cuanto a la utilidad de la linfadenectomía regional. La extensión a las venas renal o cava inferior (afección del estadio III) no impide la ablación, aun cuando se necesita circulación extracorpórea. La supervivencia de 50% de estos pacientes se prolonga si se extirpa el tumor. El síndrome de Stauffer describe al paciente ocasional que no tiene metástasis detectables, pero que muestra disfunción hepática. Los pacientes de este tipo también son aptos para la ablación renal, porque la hepatopatía suele ser reversible después de que se extirpa el foco primario.

En determinados pacientes que sólo tienen un riñón (según el sitio y el tamaño de la lesión), cabe recurrir a estrategias que conserven dicha víscera por medio de una vía de acceso laparoscópica o una técnica abierta. La estrategia de conservación del riñón también puede utilizarse en individuos con tumores bilaterales, acompañada de una nefrectomía radical en el lado contrario. Las técnicas de nefrectomía parcial se aplican electivamente para extirpar masas pequeñas en los individuos que tienen el riñón contralateral normal. Después de la operación no son útiles ni la quimioterapia, ni la inmunoterapia, ni la radioterapia complementarias, ni siquiera en los casos con mal pronóstico.

Enfermedad avanzada

El tratamiento experimental constituye la estrategia de primera línea en la enfermedad metastásica, dado que ningún método inmunitario o agente quimioterapéutico ha mostrado actividad antitumoral relevante. El pronóstico es muy variable; según los datos de un análisis, entre los factores de mal pronóstico están la práctica previa de nefrectomía, un estadio funcional de Karnofsky menor de 80; hipohemoglobinemia, hipercalcemia "corregida" y anormalidades en los niveles de deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase*, LDH). Los individuos que tuvieron cero, uno, dos, tres o más de los

factores mencionados tuvieron una mediana de supervivencia de 24, 12 y cinco meses, respectivamente. Estas neoplasias suelen seguir una evolución clínica impredecible y duradera. En un estudio, 10% de personas con metástasis establecidas no evolucionaron después de un año de observación. Quizá sea mejor corroborar la evolución antes de pensar en el uso de tratamientos potencialmente tóxicos.

La cirugía tiene escasa utilidad en los individuos con enfermedad metastásica. Una indicación de la nefrectomía es aliviar el dolor o la hemorragia de un tumor primario. Dicha extirpación no está indicada para inducir la regresión tumoral (aparece en menos de 1% de los casos), ni para intensificar la sensibilidad a la administración de citocinas. Sin embargo, el sujeto que muestra recidiva después de la nefrectomía en un sitio solitario que puede ser extirpado puede vivir mayor tiempo.

La administración de IFN-α e IL-2 origina regresiones en 10 a 20% de los enfermos, pero rara vez son duraderas. Se aprobó el uso de IL-2 al observar una remisión completa y prolongada en una proporción pequeña de enfermos. El interferón también se ha evaluado como coadyuvante de la cirugía citorreductora. En un estudio, se aleatorizó a los pacientes para someterse a una operación más tratamiento con IFN (5×10^6 UI/m^2 tres veces por semana) o para recibir el IFN solo. La mediana de tiempo hasta el avance de la enfermedad fue de cinco meses frente a tres meses, en tanto que la mediana de supervivencia fue de 17 meses en comparación con siete meses (razón de riesgos, 0.54) a favor del método combinado. Los datos de una segunda investigación con un diseño semejante indicaron una diferencia de tres meses en la mediana de supervivencia (11.1 en comparación con 8.1 meses) a favor del método combinado. Están en investigación citocinas nuevas y agentes biológicos recién obtenidos, y se han comunicado resultados promisorios con el uso de un inhibidor del factor de proliferación del endotelio vascular.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Carcinoma de pelvis renal y uréter

Cada año surgen alrededor de 2 500 casos de cáncer de pelvis renal y uréter; casi todos son carcinomas de células transicionales, similares al cáncer de vejiga en cuanto a biología y aspecto. Este tumor se asocia también al abuso crónico de fenacetina y a la nefropatía de los Balcanes, una nefritis intersticial crónica que es endémica en Bulgaria, Grecia, Bosnia-Herzegovina y Rumania.

El síntoma más frecuente es la hematuria macroscópica indolora, y la enfermedad suele detectarse en la pielografía intravenosa durante el estudio de la hematuria. El patrón de diseminación es como el del cáncer de vejiga. Cuando la enfermedad se circunscribe a la pelvis renal y el uréter, la nefroureterectomía (incluida la excisión del uréter distal con parte de la vejiga) se vincula con una supervivencia a cinco años de 80 a 90%, si las lesiones son de grado bajo. Los tumores más invasores o poco diferenciados desde el punto de vista histológico es más probable que recurran localmente y metastaticen. La enfermedad metastásica se trata con la quimioterapia que se emplea en el cáncer de vejiga, y los resultados son semejantes a los del cáncer metastásico de células transicionales de origen vesical.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Advanced Bladder Cancer Meta-Analysis Collaboration: Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. Lancet 361:1927, 2003

Borden LS Jr et al: Bladder cancer. Curr Opin Oncol 15:227, 2003 [PMID: 12778017]

Lineban WM et al: The genetic basis of cancer of the kidney. J Urol 170:2163, 2003

Mejean A et al: Prognostic factors of renal cell carcinoma. J Urol 169:821, 2003 [PMID: 12576793]

Whang YE, Godley PA: Renal cell carcinoma. Curr Opin Oncol 15:213, 2003 [PMID: 12778014]

Winquist E et al: Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: A systematic review and meta-analysis. J Urol 171:561, 2004 [PMID: 14713760]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades hiperplásicas y malignas de la próstata: introducción

La frecuencia de las alteraciones benignas y malignas de la próstata aumenta con el envejecimiento. Las necropsias de varones en el octavo decenio de la vida indican la presencia de cambios hiperplásicos en más de 90% de los casos y alteraciones cancerosas en más de 70%. La alta prevalencia de estas enfermedades en la población senecta, que tiene otras causas de morbilidad y mortalidad, obliga a plantear el diagnóstico y el tratamiento de conformidad con los riesgos, lo cual puede lograrse si estas enfermedades se consideran como una sucesión de estados. Cada estado representa un hito clínico característico en el que se pueden recomendar intervenciones basándose en la presencia o el riesgo de que aparezcan síntomas o la muerte por la enfermedad en un período determinado (fig. 81-1). En los trastornos proliferativos benignos, los síntomas de polaquiuria, infección y posible obstrucción se sopesan frente a los efectos adversos y las complicaciones del tratamiento médico o quirúrgico. En los cánceres de próstata, el riesgo de que surjan la enfermedad, sus manifestaciones o la muerte por cáncer se compara con la morbilidad de las intervenciones recomendadas y los cuadros comórbidos preexistentes.

FIGURA 81-1.



Estadios clínicos del cáncer de próstata. PSA, antígeno prostatoespecífico.

En el año 2004 se diagnosticaron cerca de 230 000 cánceres de próstata, 29 900 de los cuales acabaron en muerte. En los últimos cinco años ha disminuido la cifra absoluta de fallecimientos por cáncer prostático, lo que algunos atribuyen al empleo más extenso de estrategias de detección del antígeno prostatoespecífico (*prostate-specific antigen*, PSA). Sin embargo, el que este cribado prolongue la supervivencia no se ha demostrado en estudios prospectivos aleatorizados. La paradoja del tratamiento es que, si bien la enfermedad sigue siendo la segunda causa de fallecimientos por cáncer en los varones, la razón cercana a 8:1 entre la incidencia de cáncer prostático y la mortalidad específica indica que una gran mayoría de los varones no mueren de la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos anatómicos y patológicos

La próstata está situada en la pelvis, rodeada por el recto, la vejiga, los complejos venosos periprostáticos y la vena dorsal, que se encargan de la función eréctil, y el esfínter urinario, que controla pasivamente el flujo de orina. La próstata está compuesta de glándulas tubuloalveolares ramificadas dispuestas en lobulillos y rodeadas por un estroma. La unidad acinar comprende un compartimiento epitelial compuesto de células epiteliales, basales y neuroendocrinas, y un compartimiento de estroma que incluye fibroblastos y células de músculo de fibra lisa. Los compartimientos están separados por una membrana basal. Las células epiteliales producen PSA y fosfatasa ácida (*acid phosphatase*, ACP). Los dos tipos de células expresan receptores de andrógenos y dependen de estas hormonas para su proliferación. La enzima 5α-reductasa transforma la testosterona, que es el principal andrógeno circulante, en dihidrotestosterona en la próstata. En la pubertad se advierten cambios en el tamaño de la próstata; también después de los 55 años en la porción periuretral de la glándula. Muchos de los cánceres aparecen en la zona periférica, que suele ser palpable en el tacto rectal (*digital rectal examination*, DRE). La proliferación no cancerosa se observa predominantemente en la zona transicional alrededor de la uretra.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana | a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos epidemiológicos

La aparición del cáncer prostático es un fenómeno multifásico. Uno de los cambios tempranos es la hipermetilación del promotor génico GSTP1, lo que origina la pérdida de función de un gen que elimina carcinógenos. Los estudios epidemiológicos indican que la probabilidad de que se diagnostique cáncer de próstata en el varón se duplica si hay un pariente de primer grado afectado y se cuadruplica si los afectados son dos o más. Las estimaciones actuales indican que 40% de los cánceres de comienzo temprano y 5 a 10% de todos los cánceres son hereditarios y siguen un perfil de herencia mendeliana. El cáncer de próstata afecta en forma diferente a los distintos grupos étnicos. Partiendo de la misma edad, la próstata de los varones afroestadounidenses tiene un número mayor de lesiones precursoras de la neoplasia intraepitelial (*prostatic intraepithelial neoplasia*, PIN) y masas de mayor volumen, que la de los varones de raza blanca, quizá por los mayores niveles de testosterona que se identifican en los de raza negra. Las lesiones son muy inestables y normalmente multifocales. Se ha dicho que en los cambios de la incidencia intervienen las variantes polimórficas del gen del receptor de andrógenos, el gen C17 del citocromo P450 y el gen de la 5¤-reductasa esteroidea de tipo II (*SRD5A2*). La incidencia de cánceres detectados en necropsias es similar en todo el mundo, en tanto que es variable la de la enfermedad clínica. Por tal razón, podrían intervenir factores ambientales. Se piensa que el riesgo se agrava con el alto consumo alimentario de grasas como el ácido ¤-linoleico o de carbohidratos aromáticos policíclicos, como los que se forman al cocinar las carnes rojas. Asimismo a lo observado en el cáncer de mama en asiáticas, el riesgo de cáncer prostático en asiáticos aumenta cuando se desplazan a Occidente. Entre los factores protectores están el isoflavonoide genisteína (que inhibe la 5¤-reductasa), las hortalizas crucíferas que contienen sulfurafano de isotiocianato, los retinoides, como los licopenos (en las pizzas y los tomates), y los inhibidores de la biosíntesis de colesterol. También podría disminuir el riesgo el ¤-tocoferol, que es un antioxidante (vitamina E), y el selenio.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Diagnóstico y tratamiento según el estado clínico

Dentro del marco de los estados clínicos se considera el riesgo de morbilidad de la glándula hipertrófica no cancerizada; la probabilidad de que exista un cáncer de alcance clínico en un varón con síntomas de vías urinarias o sin ellos o, en los pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata, la probabilidad de que surjan síntomas o la persona muera por la enfermedad. En cualquier punto cronológico, el paciente está dentro de un estado y en él permanece hasta que la enfermedad evoluciona y pasa al estado siguiente. Al aplicar este paradigma, el varón con cáncer prostático no diseminado cuya neoplasia ha sido extirpada quirúrgicamente, permanece en el "estado de enfermedad local" en la medida en que no se detecte PSA, es decir, antígeno prostatoespecífico. El lapso que permanece el varón dentro de un estado se torna una medida del impacto de una intervención sobre el curso natural de la enfermedad, ya sea ésta benigna o maligna, reconociendo que tal impacto podría no ser evaluable durante años. También permite diferenciar la *curación*, es decir, la eliminación de todas las células cancerosas, que es el objetivo terapéutico primario al tratar casi todos los cánceres, del *control del cáncer*, en el que la evolución cronológica de la enfermedad es modulada y se controlan los síntomas hasta que el varón fallece de otras causas. Es el concepto de control del cáncer el que caracteriza al tratamiento del cáncer de próstata. Aun cuando se corrobora la recidiva, no siempre se necesita un tratamiento inmediato; más bien, en el momento del diagnóstico, la necesidad de intervenir se basará en la manera como se conduzca la enfermedad en cada individuo, siempre en relación con el cociente de riesgos y beneficios del tratamiento que se contemple.

Diagnóstico de ausencia de cáncer

Síntomas

La necesidad de buscar un diagnóstico de cáncer de próstata se basa en los síntomas, las anormalidades en el tacto rectal y el incremento del nivel sérico de antígeno prostatoespecífico. Los antecedentes urológicos deben centrarse en los síntomas de obstrucción del cuello vesical, la continencia, la potencia y los cambios del perfil eyaculatorio. La enfermedad proliferativa benigna puede originar dificultad para iniciar la micción, micción intermitente, disminución del volumen y la potencia del chorro, vaciamiento incompleto y expulsión de orina posmiccional. La intensidad de los síntomas se puede cuantificar con el llamado *Índice Sintomático* autoaplicado de la American Urological Association (AUA) (cuadro 81-1), en el entendido de que la intensidad de los síntomas no

siempre equivale al tamaño de la glándula. La resistencia a la expulsión de orina disminuye la distensibilidad de la vejiga y ello origina nicturia, urgencia para la micción y, al final, retención de orina. La retención de orina es desencadenada a veces por infecciones o el consumo de fármacos tranquilizantes, antihistamínicos o alcohol. La prostatitis suele producir dolor o induración. Las manifestaciones de las metástasis comprenden dolor por afección de los huesos, si bien muchos varones permanecen asintomáticos a pesar de presentar metástasis extensas. Con menor frecuencia se observan manifestaciones que dependen de la afección de la médula ósea o de una mieloptisis, alguna coagulopatía o la compresión de la médula espinal.

Cuadro 81-1. Índice según el sistema AUA

	Puntuación de síntomas según la AUA (rodear un número en cada línea)					
Preguntas a formular	**Absolutamente ninguno**	**Menos de una vez de cada cinco**	**Menos de 50 % de las veces**	**Alrededor de 50 % de las veces**	**Más de 50 % de las veces**	**Casi siempre**
En los últimos 30 días: ¿con qué frecuencia ha sentido usted que no vacía del todo la vejiga después de terminar de orinar?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días: ¿con qué frecuencia tuvo que orinar de nuevo sin que hubieran transcurrido 2 h después de la última micción?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días: ¿con qué frecuencia cesaba la micción y comenzaba de nuevo varias veces al intentar orinar?	0	1	2	3	4	5

En los últimos 30 días: ¿con qué frecuencia le fue difícil esperar a orinar voluntariamente, es decir, no pudo retener la orina?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días: ¿con qué frecuencia observó que el chorro de orina era débil?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días: ¿con qué frecuencia tuvo que empujar para comenzar a orinar?	0	1	2	3	4	5
En los últimos 30 días: ¿cuántas veces ha tenido que levantarse a orinar desde el momento de acostarse por la noche hasta el momento de levantarse por la mañana?	(Ninguno)	(1 vez)	(2 veces)	(3 veces)	(4 veces)	(5 veces)
La suma de siete números rodeados de un círculo (puntuación AUA de síntomas): _____						

Nota: AUA, American Urological Association. ***Fuente:*** Barry MJ et al: J Urol 148:1549, 1992. Utilizado con autorización.

Exploración física

En el tacto rectal, el explorador busca identificar el tamaño, la consistencia y las anormalidades del interior y el exterior de la glándula. Muchas neoplasias aparecen en la zona periférica de la misma y se pueden palpar durante el tacto rectal. Los carcinomas son normalmente duros, nodulares e

irregulares, en tanto que la hipertrofia prostática benigna (*benign prostatic hypertrophy*, BPH), los cálculos y los tumores benignos pueden originar induración. En general, 20 a 25% de los varones con anormalidades en el tacto rectal tienen cáncer.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Antígeno específico de la próstata

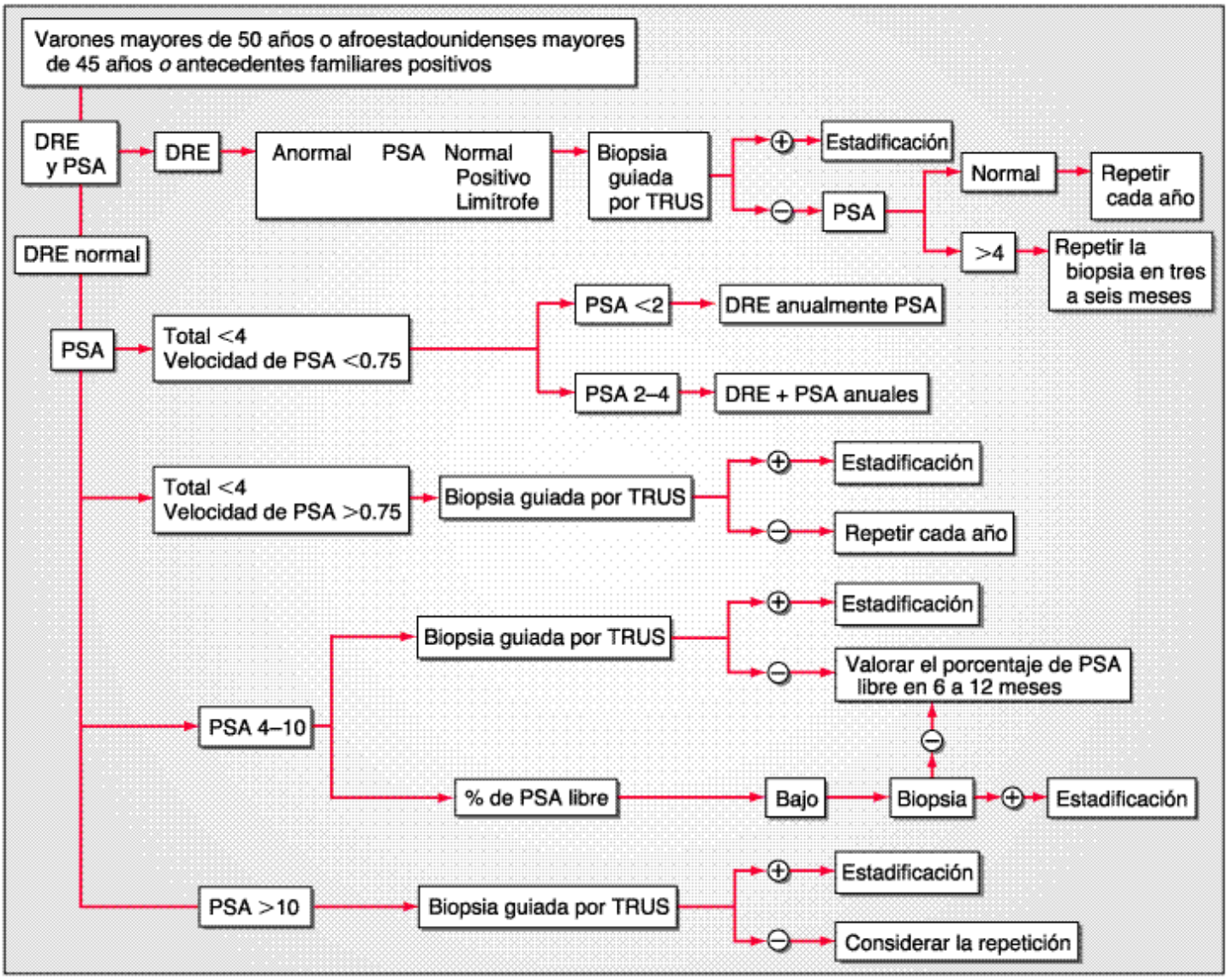
El antígeno específico de la próstata es una proteasa serínica similar a la calicreína que licua el coágulo seminal. Lo producen las células epiteliales cancerosas y no cancerosas. El antígeno es específico de la próstata pero no del cáncer de esa glándula, y pueden aumentar sus niveles en la prostatitis, la hiperplasia prostática no maligna (BPH), el cáncer y las biopsias de próstata. El nivel de antígeno no se ve afectado por el tacto rectal. Circula en la sangre formando un complejo inactivo con la α_1-antiquimiotripsina y la β_2-macroglobulina, inhibidores de la proteasa, y su vida media sérica se estima que es de dos a tres días. Después de extirpar la próstata no se detectan niveles de este antígeno. Se utiliza la inmunotinción del antígeno para corroborar el diagnóstico de cáncer de próstata.

En 1994 se aprobó la medición del PSA como método de detección precoz. Se recomienda medirlo cada año, junto con la práctica de un tacto rectal en los varones mayores de 50 años (con una supervivencia prevista mayor de 10 años, incluidos los varones de hasta 76 años). En los afroestadounidenses y los varones con antecedentes familiares, se recomienda que la medición del antígeno comience a los 40 años. Los límites normales del PSA van de 0 a 4 ng/ml. En caso de que las cifras rebasen este límite, la sensibilidad para detectar un cáncer de próstata (por medio del antígeno) es de 57 a 79%, la especificidad es de 59 a 68% y el valor pronóstico positivo es de 40 a 49 por ciento.

Con el paso del tiempo han evolucionado los criterios basados en el PSA por los que se recomendaba la realización de una biopsia de próstata. Los valores de PSA pueden fluctuar sin razón manifiesta; por tal motivo, habrá que confirmar la aparición de cualquier cifra anormal aislada antes de emprender más estudios. La evolución de los criterios se orienta a mejorar la sensibilidad de la prueba en los varones jóvenes, que muy probablemente fallecerán de la enfermedad, y a disminuir la frecuencia de las neoplasias de bajo potencial maligno en los ancianos, que muy probablemente fallecerán de otras causas. Los límites de referencia específicos de cada edad señalan un límite "superior" normal reducido en los varones jóvenes y un límite "superior" normal aumentado en las personas de mayor edad. Los diferentes "umbrales" modifican la sensibilidad y la especificidad de la detección. El nivel límite para practicar una biopsia es hoy en día de 2.6 ng/ml en los varones que tienen más de 60 años. Se hicieron mediciones de la densidad (cantidad) de antígeno prostatoespecífico (*prostate-specific antigen density*, PSAD) para corregir la contribución de la BPH al nivel total de PSA. La PSAD se calculó dividiendo el PSA sérico entre el peso calculado de la próstata, basándose en datos procedentes de la ecografía transrectal (*transrectal ultrasound*, TRUS). Las cifras menores de 0.10 son compatibles con la BPH, en tanto que las que exceden de 0.15 sugieren un cáncer. La *velocidaddel PSA* es la rapidez con que cambian los niveles de antígeno con el paso del tiempo. Es de particular utilidad en los varones con valores que aumentan dentro de los límites "aparentemente normales". Velocidades de aumento mayores de 0.75 ng/ml al año sugieren un cáncer. Por ejemplo, estaría justificada la práctica de más estudios ante el incremento de 2.5 a 3.9 ng/ml en 12 meses. Se utilizan las mediciones de PSA libre y en complejos cuando los niveles se sitúan entre 4 y 10 ng/ml, para decidir si se obtiene tejido para biopsia. En el caso del cáncer, es menor el nivel de PSA libre. Se han utilizado las razones de PSA libre:total, en complejos: total y libre:en complejos. En una serie, la especificidad mejoró 20% al usar unos límites normales de PSA libre/ total mayores de 0.15, de complejos:total <0.70 y libre:en complejos >0.25. En la figura 81-2 se incluye

un algoritmo diagnóstico basado en los datos del tacto rectal y las cifras de antígeno prostatoespecífico. En términos generales, se recomienda extraer material para biopsia si son anormales las cifras de DRE o antígeno específico de la próstata.

FIGURA 81-2.



Algoritmo para la evaluación diagnóstica de los pacientes, basado en los datos del tacto rectal (DRE) y los niveles de antígeno prostatoespecífico (PSA).

Biopsia de próstata

El diagnóstico de cáncer se confirma mediante una biopsia con aguja guiada por TRUS (ecografía transrectal). La observación directa asegura que se extraen muestras de todas las zonas de la glándula. Es conveniente obtener un mínimo de seis "fragmentos" separados, tres de la derecha y tres de la izquierda, y también otro fragmento más de la zona transicional, si procede clínicamente. No se recomienda obtener material de biopsia en el individuo con prostatitis mientras no se haya hecho un ciclo de antibioticoterapia. El valor pronóstico positivo del tacto rectal anormal es de 21%, en tanto que 25% de los varones con PSA >4 ng/ml y anormalidades en el tacto rectal, y 17% de los que tienen PSA de 2.5 a 4.0 ng/ml y datos normales de DRE, tienen cáncer. Se recomienda repetir la biopsia en caso de que el estudio histopatológico sea negativo y haya anormalidades en el tacto rectal.

Cuadro histopatológico

Recibe el nombre de *neoplasia intraepitelial prostática* la proliferación no invasora de células epiteliales en el

interior de los conductillos. Dicha forma de neoplasia (PIN) es precursora del cáncer, pero no todas terminan por transformarse en cánceres invasores. De los cánceres identificados, más de 95% son adenocarcinomas; el resto se compone de tumores escamosos y de células transicionales y, en raras ocasiones, de carcinosarcomas. Rara vez llegan a la próstata metástasis de otros sitios, pero en algunos casos la invaden por extensión directa los cánceres de células transicionales de la vejiga o del colon. Cada núcleo de biopsia se examina en busca de cáncer y se cuantifica la cantidad de cáncer presente. También se recurre al llamado *sistema de estadificación de Gleason* para cuantificar la "agresividad" histológica, en el que las imágenes glandulares dominante y secundaria (histológicas) se cuantifican desde el número uno (células perfectamente diferenciadas) hasta el número cinco (indiferenciadas) y se suman hasta dar una puntuación total de dos a 10 por cada tumor. La zona más indiferenciada de la neoplasia (área con la estadificación histológica más alta) es la que determina el comportamiento biológico. También se identifican y registran la presencia o ausencia de invasión perineural y propagación extracapsular.

Las estrategias de detección basadas en el antígeno prostatoespecífico han modificado el espectro clínico de la enfermedad. En la actualidad, 95 a 99% de los cánceres recién diagnosticados están clínicamente circunscritos; 40% no son palpables, y 70% de ellos están limitados a la próstata desde el punto de vista histopatológico. El inconveniente de un empleo amplio sería la detección y el tratamiento de neoplasias de bajísima capacidad cancerígena que no acortarían la supervivencia ni producirían síntomas en toda la vida del varón. En estos casos no serían aceptables los efectos adversos del tratamiento, incluidos la impotencia, la incontinencia y la disfunción rectal (defecatoria). Están en marcha estudios clínicos formales para valorar la utilidad del "cribado" sobre la morbilidad y la mortalidad del cáncer de próstata. Mientras no se cuente con los resultados de estas investigaciones, se recomienda a los varones que decidan con conocimiento de causa si se someten o no a las pruebas.

Prevención

Es difícil identificar a los varones con riesgo de presentar un cáncer de trascendencia clínica. El *Prostate Cancer Prevention Trial* es un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego que se diseñó para investigar la capacidad de la finasterida, un inhibidor de la 5¤-reductasa, como prevención del cáncer de próstata en varones de 55 años o mayores. El índice de detección del cáncer prostático con finasterida fue de 18.4% (803 de 4 364 varones), frente a un 24.4% (1 147 de 4 692) en los varones que recibieron placebo. Sin embargo, un número mayor de los cánceres detectados dentro del grupo de finasterida tuvieron una estadificación alta [37% (280 de 757) en comparación con 22% (237 de 1 068 cánceres) del grupo que recibió placebo]. No se detectó efecto alguno sobre la supervivencia. En la actualidad se han estudiado la vitamina E y el selenio (el estudio SELECT) como agentes preventivos.

Tratamiento de la enfermedad benigna

Los sujetos asintomáticos no necesitan tratamiento, sea cual sea el tamaño de la glándula, en tanto que podrían necesitar alguna intervención operatoria los varones que no pueden orinar, los que muestran hematuria macroscópica y los que tienen infección recurrente o cálculos vesicales. Lo normal es que no aparezca obstrucción y que los síntomas permanezcan estables a lo largo del tiempo. En tales casos, por medio de la uroflujometría se identifica a los varones con velocidad normal de flujo, que posiblemente no se beneficien del tratamiento, y a los que tienen grandes volúmenes residuales después de la micción, que podrían necesitar otras intervenciones. Los estudios de presión-flujo detectan una disfunción primaria de la vejiga. Se recomienda practicar una cistoscopia si se corrobora la presencia de hematuria y para valorar el infundíbulo de salida de las vías urinarias antes de las operaciones. Es recomendable la práctica de estudios de imagen de la porción superior de las vías urinarias en todo sujeto con hematuria o antecedentes de cálculos, o que haya tenido problemas de vías urinarias. Se ha demostrado que fármacos como la finasterida, que bloquea la conversión de testosterona en dihidrotestosterona, disminuyen el tamaño de la próstata, aumentan las

velocidades del flujo de orina y también mejoran los síntomas. Estos fármacos también disminuirán 50% los niveles "basales" o iniciales del PSA, aspecto importante cuando se utilizan estas cifras para orientar las recomendaciones respecto a las biopsias. Los bloqueadores adrenérgicos alfa, como la terazosina, relajan el músculo de fibra lisa del cuello de la vejiga y mejoran las velocidades máximas del flujo de orina. Ningún dato ha demostrado que estos agentes influyan en la evolución de la enfermedad. Las técnicas operatorias comprenden la extirpación transuretral de la próstata (*transurethral resection of the prostate*, TURP), la incisión transuretral y la extracción de la glándula a través de una vía de acceso retropúbica, suprapúbica o perineal. Se han utilizado también técnicas como la TULIP (prostatectomía inducida por láser orientada por ultrasonografía y por vía transuretral [*transurethral ultrasound-guided laser-induced prostatectomy*]), las espirales, las endoprótesis y la hipertermia.

Estadificación del cáncer de próstata

En el sistema de estadificación TNM existen categorías para los cánceres que son palpables en el tacto rectal, para los identificados sólo por antígeno prostatoespecífico anormal (T1c), para los palpables pero clínicamente circunscritos a la glándula (T2), y para los que ya se han extendido fuera de la próstata (T3 y T4) (cuadro 81-2). La valoración de la extensión o magnitud de la enfermedad basándose en los datos del tacto rectal únicamente no es exacta respecto a la afección del interior de la glándula, la presencia o ausencia de invasión capsular, la afección de las vesículas seminales y la extension de la enfermedad a ganglios linfáticos. Todo lo anterior obligó a modificar el sistema de estadificación para incluir los resultados de los estudios de imagen al asignar el estadio T. Por desgracia, ninguna valoración sola ha logrado pronosticar con exactitud el estadio histopatológico, ya se trate de la presencia de enfermedad circunscrita a la próstata, de la afección de las vesículas seminales o de la propagación a los ganglios linfáticos.

Cuadro 81-2. Comparación del estadio clínico según la clasificación del sistema TNM y el sistema de Whitmore-Jewett

Estadio TNM	Descripción	Estadificación de Whitmore-Jewett	Descripción
T1a	Próstata no palpable y 5% o menos del tejido extirpado tenía cáncer	A1	Tumor diferenciado con pequeños islotes en un lóbulo
T1b	Próstata no palpable y más de 5% del tejido extirpado tenía cáncer	A2	Afección más difusa
T1c	Próstata no palpable y se detectó gracias al incremento del PSA en suero		
T2a	Próstata palpable, 50% de un lóbulo o menos	BIN	Tumor palpable en menos de un lóbulo, rodeado de tejido normal
T2b	Próstata palpable, más de 50% de un lóbulo, pero no ambos lóbulos	B1	Tumor palpable en menos de un lóbulo
T2c	Próstata palpable que abarcó los dos lóbulos	B2	Palpable, todo un lóbulo o ambos lóbulos
T3a	Próstata palpable, extensión extracapsular unilateral	C1	Palpable, fuera de la cápsula, pero no en las vesículas seminales
T3b	Próstata palpable, extensión extracapsular bilateral		

T3c	El tumor invadió las vesículas seminales	C2	Tumor palpable con afección de vesículas seminales
MI	Metástasis a distancia	D	Enfermedad metastásica

Fuente: Adaptado de FF Schroder et al: TNM classification of prostate cancer. Prostate (Suppl) 4:129, 1992; and American Joint Committee on Cancer, 1992.

A menudo se utiliza la ecografía transrectal (TRUS) para valorar la neoplasia primaria, pero no hay ningún dato constante que permita prever con certeza la presencia de cáncer. La TRUS se usa más bien para orientar la biopsia de próstata. La tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) no tiene sensibilidad ni especificidad suficientes como para detectar la extensión extraprostática, y tiene menor utilidad que la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) para observar los ganglios linfáticos. La especificidad de la resonancia mejora con una espiral endorrectal y permite planificar la radioterapia. Las imágenes ponderadas en T1 señalan los contornos de la grasa periprostática, el plexo venoso periprostático, los tejidos perivesicales, los ganglios linfáticos y la médula ósea. Las imágenes ponderadas en T2 demuestran la arquitectura interna de la próstata y las vesículas seminales. Casi todos los cánceres emiten una señal débil, en tanto que la zona periférica normal emite una señal intensa, si bien la resonancia no posee sensibilidad ni especificidad.

Para evaluar la propagación a los huesos se utiliza la gammagrafía con radioisótopos. El método es sensible pero relativamente inespecífico, porque las zonas de mayor captación no siempre se corresponden con la afección metastásica. Se observa captación anormal en las fracturas en fase de consolidación, en la artritis, en la enfermedad de Paget y en otros cuadros. Son raros los resultados verdaderos positivos en la gammagrafía ósea cuando el PSA es menor de 8 ng/ml, y son poco frecuentes si el nivel del antígeno mencionado es menor de 10 ng/ml, salvo que la neoplasia tenga una estadificación alta (sea indiferenciada). Si el PSA es <10 ng/ml, el resultado positivo de la gammagrafía ósea suele ser falso, lo que a su vez origina que los demás estudios tengan muy escasa utilidad diagnóstica.

Enfermedad clínicamente circunscrita

Los cánceres prostáticos circunscritos se restringen clínicamente a la próstata. Los varones con esta forma de la enfermedad se tratan mediante cirugía radical, radioterapia o "espera vigilante". Los datos de las publicaciones no aportan pruebas claras de la superioridad de ninguno de los tratamientos mencionados. La selección de cada uno obliga a analizar varios factores: la presencia de síntomas, la probabilidad de que la neoplasia no tratada afecte de manera adversa a la persona durante toda su vida y que, como consecuencia, necesite tratamiento, y si el tumor puede ser curado por monoterapia dirigida a la próstata o necesita tratamiento local y sistémico para lograr la curación. Dado que gran parte de los tumores detectados se consideran de trascendencia clínica, muchos de los varones serán sometidos a tratamiento.

La comparación de los resultados de los distintos tratamientos se ve limitada por la falta de ensayos prospectivos, los sesgos de derivación y los distintos resultados utilizados. Los resultados principales son el control del cáncer y la morbilidad relacionada con los tratamientos. Estos signos definitorios de buenos resultados o ineficacia varían con cada modalidad terapéutica. A menudo se utiliza la supervivencia sin recidivas del PSA porque el efecto en el avance metastásico o en la supervivencia podría tardar años en manifestarse. Puesto que la vida media hemática del PSA es de tres días, dicho antígeno debe desaparecer de la sangre cuatro semanas después de haberse extirpado por cirugía radical todo el tejido prostático. Si se sigue detectando el antígeno, se considera que la enfermedad persiste. En cambio, el antígeno seguirá detectándose después de la radioterapia, porque los elementos residuales no cancerosos de la glándula seguirán produciendo PSA incluso después de haber eliminado todas las células neoplásicas. Asimismo, no existe ninguna definición adecuada de control del cáncer en el sujeto tratado con "espera vigilante", porque en ausencia de tratamiento seguirán aumentando los niveles de antígeno. Otros criterios de valoración son el lapso que media hasta la evolución objetiva (local o sistémica) y la supervivencia "oncoespecífica" y global; sin embargo, a veces se necesita que transcurran años para

poder constatar si se cumplen dichos criterios.

Cuanto más avanzada sea la enfermedad, menor será la probabilidad de que se logre el control local y mayor la de que haya una recidiva sistémica. De mayor importancia es que dentro de las categorías de enfermedad T1, T2 y T3 hay neoplasias con pronósticos muy diversos. Algunos tumores T3 son curables con medidas orientadas sólo a la próstata, y algunas lesiones T1 muestran una enorme probabilidad de recidiva sistémica que obliga a integrar los tratamientos local y sistémico para obtener la curación. En particular, en el caso de los tumores T1c es necesario utilizar otros factores para prever los resultados y escoger el tratamiento. Muchos grupos de investigadores han creado modelos pronósticos basados en una combinación del estadio T inicial, la puntuación de Gleason y la cifra inicial de PSA. Algunos se basan en puntos de corte discretos (niveles de antígeno prostatoespecífico menores de 10, de 10 o mayores de 10); puntuación de Gleason de seis o menos, siete, u ocho o más. Otros son nomogramas que utilizan el nivel de PSA y la puntuación de Gleason como variables continuas. Estos algoritmos se usan para pronosticar la extension de la enfermedad, si se circunscribe a la próstata o no, si afecta a los ganglios linfáticos o no, y también la probabilidad de obtener buenos resultados por empleo de una definición de ineficacia (basada en el nivel de antígeno prostatoespecífico) que sea específica del tratamiento local que se considera. Sigue siendo un aspecto en el que no hay consenso la selección de un valor o cifra de corte que permitiera que el paciente aceptara una forma de tratamiento y no otra. En la figura 81-2 se incluye un nomograma para el pronóstico de la supervivencia sin recidivas (basada en los niveles de PSA) después de cirugía radical. Se han creado nomogramas específicos para técnicas como la prostatectomía radical, la radioterapia con haz externo y la braquiterapia (implantación de semillas radiactivas). Todos ellos se han perfeccionado constantemente para incorporar otros parámetros clínicos y determinantes biológicos. La técnica quirúrgica, la radioterapia y los criterios de la espera vigilante siguen perfeccionándose y mejorándose; el año en que se administró el tratamiento afecta a los resultados independientemente de los demás factores. Las mejorías han hecho que las decisiones terapéuticas se tornen un proceso dinámico.

La frecuencia de reacciones adversas a las diversas modalidades terapéuticas es muy variable. Para los varones, aspectos de gran interés y preocupación son los efectos sobre la continencia, la potencia sexual y la función defecatoria. Parte de la variabilidad depende de la definición utilizada para complicación específica y si el paciente o el médico notifican el hecho. Las cifras de incontinencia varían de 2 a 47% y las de impotencia, de 25 a 89% después de la prostatectomía radical. La fecha de evaluación también es importante. Después de la operación, la impotencia es inmediata, pero con el paso del tiempo puede mostrar reversión, en tanto que con la radioterapia dicho trastorno no es inmediato, sino que puede surgir con el paso del tiempo.

Prostatectomía retropúbica radical

Con la técnica radical se busca: extirpar totalmente el cáncer, dejando un margen limpio; no perder la continencia, gracias a la conservación del esfínter externo, y conservar la potencia sexual, al dejar indemnes los nervios del sistema autónomo en el paquete neurovascular. Se recomienda la prostatectomía retropúbica radical (*radical retropubic prostatectomy*, RRP) para los varones cuya esperanza de vida rebase los 10 años, y para realizarla se utilizan las vías de acceso retropúbica, perineal y laparoscópica. Los resultados se pueden conocer de antemano por el uso de nomogramas posoperatorios que incluyen los factores previos al tratamiento y los datos histopatológicos en la pieza operatoria. La "ineficacia" basada en las cifras de antígeno prostatoespecífico se define como un valor detectable de 0.2 o 0.4 ng/ml, aunque su definición exacta varía de una serie a otra. Se advierte una mejoría incesante de las técnicas, como sería una mayor capacidad de localizar el tumor en el interior de la próstata o fuera de ella por medio de diferentes algoritmos de biopsia y con estudios de imagen. El resultado es la mejor selección de los pacientes y la planificación quirúrgica, lo que ha dado lugar a un lapso de recuperación más breve y a cifras más altas de continencia y potencia sexual. Entre los factores vinculados con la incontinencia están la senectud, la uretra más corta, la técnica operatoria, la conservación de los paquetes neurovasculares y la aparición de estenosis en la anastomosis. La experiencia operatoria también constituye un factor importante. En una serie se observó que 6% de los pacientes tuvieron incontinencia urinaria

de esfuerzo (*stress urinary incontinence*, SUI) leve, que obligó a utilizar una compresa absorbente/día; 2% tuvieron SUI moderada (más de una compresa absorbente/día), y 0.3% SUI intensa (que obligó a usar un esfínter artificial). Al año había continencia completa en 92% de los operados. En cambio, los resultados de una población estadounidense atendida por el sistema MEDICARE, con sujetos tratados en múltiples centros, indicó que tres, 12 y 24 meses después de la operación 58, 35 y 42% de los operados utilizaban compresas absorbentes en su ropa íntima, y que 24, 11 y 15% señalaron que las fugas de orina eran intensas (incontinencia). Los factores vinculados con la recuperación de la función eréctil incluyeron que el varón tuviera menor edad, que sus erecciones tuvieran buena calidad antes de la operación y el hecho de que no hubiera daño de los paquetes neurovasculares. La función eréctil reaparece en una mediana de cuatro a seis meses si están indemnes los paquetes mencionados. La potencia disminuye a la mitad si se extirpó por lo menos un paquete nervioso. En los enfermos en que, para controlar el cáncer, hubo que extirpar los dos haces o paquetes, se estudia la colocación del nervio sural como injerto. En general, al contar con fármacos como el sildenafilo, candelillas intrauretrales de alpostradilo e inyecciones intracavernosas de vasodilatadores, muchos pacientes recuperan una función sexual satisfactoria.

Los pacientes de alto riesgo son aquéllos en que es muy probable que la cirugía sola sea ineficaz, basándose en los factores previos al tratamiento. En estas situaciones, los nomogramas y los modelos de predicción llegan a un tope no franqueable. Es punto de controversia la probabilidad exacta de tener éxito o fracasar, que haría que el médico recomendara otros métodos y el paciente intentara efectuarlos. Por ejemplo, quizá convenga recomendar la cirugía radical en un varón joven con escasa probabilidad de curación. Para mejorar los resultados de la cirugía en los casos de alto riesgo, se ha explorado la hormonoterapia neocoadyuvante. Los resultados de varios ensayos de grandes dimensiones que probaron tres u ocho meses de ablación androgénica antes de la operación mostraron reducciones de los niveles séricos de PSA de 96%, disminuciones del volumen de la próstata de 34% y descensos de los índices de positividad de los márgenes de 41 a 17%. Por desgracia, las hormonas no mejoraron la supervivencia sin recidiva del PSA. Por las razones comentadas, no se recomienda la hormonoterapia neocoadyuvante.

Radioterapia

La radioterapia se aplica por medio de un haz externo, por la implantación de elementos radiactivos (semillas) en la glándula o por una combinación de estas técnicas. Los procedimientos actuales de irradiación con haz externo siguen planes conformativos tridimensionales para llevar al máximo la dosis aplicada al tumor y al mínimo la exposición de las estructuras normales vecinas. La adición de la modulación de intensidad (IMRT) ha permitido seguir modelando las curvas de isodosis, aplicar dosis mayores al tumor y disminuir la exposición del tejido normal. Estos adelantos han permitido la administración innocua de dosis mayores de 80 Gy, índices más altos de control local y un número menor de reacciones adversas. Por lo general, la radioterapia conlleva una mayor frecuencia de complicaciones intestinales (principalmente diarrea) que la cirugía. Entre los índices que señalan el control del cáncer están la proporción de pacientes que presentan una disminución del PSA a menos de 0.5 o 1 ng/ml; la proporción con valores de PSA "que no aumentan" o la proporción de sujetos con negatividad en los resultados de la biopsia de próstata dos años después de haber terminado el tratamiento. La recidiva del PSA se define como tres valores consecutivos de PSA en aumento, desde la cifra más baja, y el lapso que media hasta el "fracaso" sería el punto medio entre la cifra más baja y la primera cifra creciente.

La dosis de radiación es importante. En 90% de varones que recibieron 75.6 u 81.0 Gy en comparación con 76 y 56% de quienes recibieron 70.2 y 64.8 Gy, respectivamente, se observó una cifra mínima de PSA menor de 1.0 ng/ml. Los índices de positividad de la biopsia a los 2.5 años fueron de 4% para los individuos que recibieron 81 Gy, en comparación con 36 y 27% de quienes recibieron 70.2 o 75.6 Gy. La frecuencia de complicaciones rectales guarda relación directa con el volumen de la pared anterior del recto que recibe las dosis completas del tratamiento. Los efectos tóxicos de grado 3 sobre el recto o las vías urinarias se observaron en 2.1% de

los enfermos, con una mediana de dosis de 75.6 Gy. En 1% de los enfermos surgieron estenosis uretrales de grado 3 que obligaron a la dilatación, y todos ellos habían sido sometidos a TURP. Los datos acumulados indicaron que la frecuencia de efectos tóxicos de grados 3 o 4 fue de 6.9 y 3.5%, respectivamente, en los individuos que recibieron más de 70 Gy. La frecuencia de la disfunción eréctil depende de la buena calidad de las erecciones antes del tratamiento, de la dosis administrada y de la fecha de evaluación. La causa tiene que ver con una interrupción del aporte vascular y no de las fibras nerviosas.

Se ha estudiado la hormonoterapia neocoadyuvante en combinación con la radioterapia para mejorar los índices de control local, disminuir el tamaño de la próstata, de modo que disminuya la exposición de los tejidos normales a la dosis total de radiación, y también disminuir el índice de ineficacia a nivel sistémico. Las exposiciones breves a hormonas reducen los efectos tóxicos y mejoran los índices de control local, pero se necesita un tratamiento a largo plazo (dos a tres años) para prolongar el tiempo hasta la ineficacia (basada en los niveles de PSA) y la aparición de metástasis. No se ha definido con claridad la trascendencia que ello tiene para la supervivencia.

La braquiterapia entraña el implante directo de semillas radiactivas en la próstata. Se basa en el principio de que la emisión de energía de radiación en los tejidos disminuye exponencialmente en función del cuadrado de la distancia de la fuente emisora. El objetivo es hacer llegar una radiación intensa a la próstata y evitar la exposición de los tejidos vecinos. Las técnicas han evolucionado desde la colocación transoperatoria manual hasta la norma actual, en que se utilizan "plantillas" hechas a la medida del órgano, basadas en la CT y la evaluación ecográfica del tumor, para colocar las semillas, todo ello basado en una dosimetría optimizada por ordenador para obtener una distribución más homogénea de la dosis de radiación. Los propios implantes se colocan por vía transperineal sin necesidad de usar ninguna técnica abierta, con estudios de imagen en tiempo real. El resultado es una disminución extraordina-ria de los índices de ineficacia local y menos complicaciones. En una serie de 197 enfermos vigilados durante tres años, como mediana, las supervivencias quinquenales actuariales sin recidivas (según el nivel de PSA) de las personas con niveles de PSA antes del tratamiento de 0 a 4, 4 a 10 y más de 10 μg/ml, fueron de 98, 90 y 89%, respectivamente. En un informe separado de 201 pacientes sometidos a biopsia después del tratamiento se observó que 80% de los tejidos eran negativos (sin células cancerosas), 17% eran indeterminados y 3% positivos (con células neoplásicas). Los resultados no cambiaron con la vigilancia prolongada. Sin embargo, muchos médicos piensan que el implante debería reservarse para aquellos individuos con signos pronósticos satisfactorios o intermedios. La técnica es tolerada de manera satisfactoria, aunque muchos de estos varones muestran polaquiuria y urgencia urinaria que persisten durante meses. En 2 a 4% de los operados se ha observado incontinencia. Índices mayores de complicaciones se observan en los varones que habían sido sometidos previamente a TURP o que tienen desde el comienzo síntomas obstructivos. En menos de 2% de los sujetos intervenidos se han comunicado casos de proctitis.

La espera "vigilante" o tratamiento diferido es el esquema en que no se hace intervención terapéutica alguna hasta que evoluciona el tumor. La evolución se basa en los cambios de nivel del PSA, la proliferación local de la neoplasia y la aparición de síntomas o metástasis. Este procedimiento surgió de estudios de varones predominantemente ancianos con tumores diferenciados en quienes no era posible demostrar ninguna evolución de trascendencia clínica después de períodos largos durante los cuales una proporción importante de ellos fallecía de alguna enfermedad intercurrente. En una revisión estructurada de la bibliografía sobre pacientes tratados con cirugía radical, con tratamiento diferido o con radiación de haz externo, la media decenal de supervivencia fue de 93% después de la prostatectomía radical, de 84% después del tratamiento diferido y de 74% con la radiación de haz externo. El riesgo de evolución dependió del estadio histopatológico. Los varones con tumores de grados 1 o 2 tuvieron un riesgo de 13% de fallecer y de 19% de presentar metástasis a los 10 años; los que tuvieron tumores de grado 3 mostraron un riesgo de 63 y 74%, respectivamente.

La selección de enfermos es de máxima importancia y se estudian de forma intensiva los criterios para escoger

a aquéllos en quienes se puede aplicar innocuamente la "espera vigilante". En una serie reciente de sujetos sometidos a prostatectomía, se calculó que 10 a 15% de ellos tuvieron cánceres "insignificantes". Ante el carácter multifocal de la enfermedad, un aspecto de preocupación es la poca capacidad de prever datos histopatológicos sobre la base de la biopsia con aguja, aun cuando se obtienen múltiples fragmentos. Los planteamientos que rebaten dicho criterio proceden de un ensayo aleatorizado de la prostatectomía radical frente a la espera vigilante que se realizó en Suecia. Con una mediana de vigilancia de 6.2 años, los varones tratados con operaciones radicales mostraron un menor riesgo de morir por cáncer de próstata frente a quienes fueron sometidos a tratamiento diferido o vigilante (4.6 frente a 8.9%) y un menor riesgo de evolución hacia la metástasis, con una razón de riesgo de 0.63. Sin embargo, cabe pronosticar que un número creciente de pacientes podrían ser aptos para el tratamiento diferido conforme se apliquen más ampliamente y en fecha más temprana los métodos de evaluación del antígeno específico de la próstata.

Aumento de los niveles de PSA

La categoría mencionada incluye a los pacientes en quienes la única manifestación de la enfermedad es el aumento de los títulos de PSA después de la operación, la radioterapia o ambos métodos. Por definición, en los métodos de diagnóstico por la imagen no se detectan signos de enfermedad. En el caso de estos pacientes, el problema fundamental es saber si el incremento del nivel de PSA se debe a la persistencia de la enfermedad en el sitio primario, a una recidiva sistémica o a ambas situaciones. En teoría, la enfermedad que persiste o ha reaparecido en el sitio primario puede ser curada por tratamiento local adicional. En el caso de los varones sometidos a operaciones quirúrgicas, el dilema es saber si con la radiación con haz externo del lecho prostático se podrá eliminar o no la enfermedad y hacer que los niveles de PSA no sean detectables. En el caso de los varones tratados con radioterapia, el dilema es saber si con la prostatectomía se obtendrá la curación.

La decisión de recomendar la radioterapia suele basarse en datos clínicos, porque normalmente no aportan información útil los estudios de imagen, como la CT y la gammagrafía ósea. Algunos recomiendan el método Prostacint: captar la emisión de un anticuerpo marcado con radioisótopos contra el antígeno de membrana prostatoespecífico (*prostate specific membrane antigen*, PSMA) expresado intensamente en las células del epitelio prostático. La localización del anticuerpo en el lecho prostático sugiere una recidiva local; si aparece en sitios extrapélvicos, es un dato que presagia que la radioterapia será ineficaz. Otros autores recomiendan obtener un fragmento de tejido de la anastomosis ureterovesical para su estudio histopatológico antes de pensar en el uso de la radioterapia. Entre los factores que anticipan la respuesta a la radiación "como último recurso" están la presencia de células cancerosas en el borde de la incisión, una estadificación de Gleason baja, un intervalo largo desde la operación hasta la situación en que persiste el nivel de PSA, un tiempo de duplicación más lento del antígeno y una cifra baja de dicho antígeno (<0.5 a 1.0 ng/ml) en el momento del tratamiento. Por lo común, no se recomienda la radioterapia si siempre permaneció alto el nivel de PSA después de la operación (lo que indica que no se logró el estado libre de enfermedad).

En el caso de los varones en que aumenta el nivel de PSA después de la radioterapia, cabe pensar en una prostatectomía "de último recurso" si la enfermedad era "curable" en el comienzo, si por medio de la biopsia de próstata se ha corroborado la persistencia de la enfermedad y si en los estudios de imagen no se detectan metástasis. Por desgracia, en casi todas las series es insuficiente la definición de la selección de casos y son importantes las complicaciones. Como se efectúa en la actualidad, prácticamente todos los varones terminan por ser impotentes, y alrededor de 45% tienen incontinencia urinaria total o de esfuerzo. También se observan hemorragias intensas, contracturas del cuello vesical y lesiones del recto.

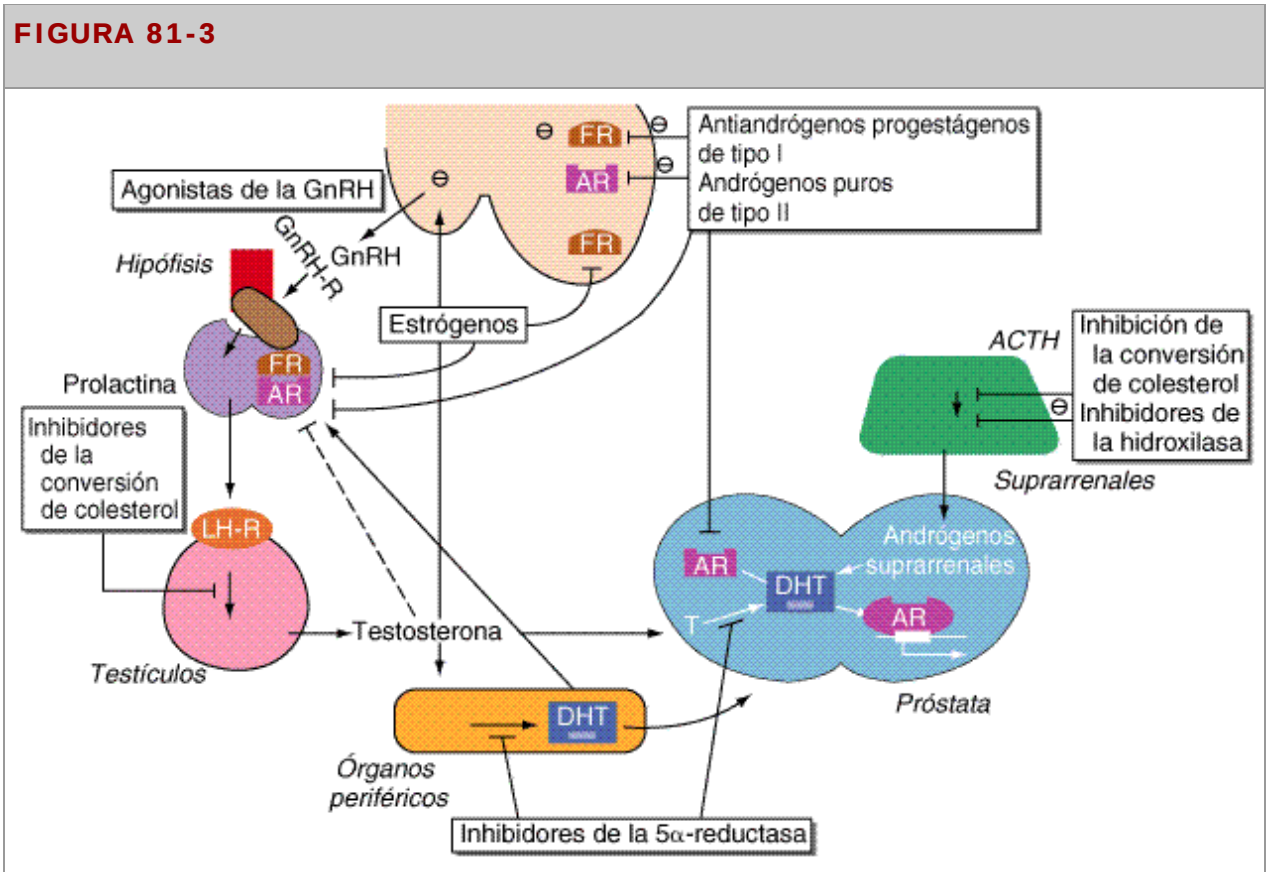
En la mayor parte de los casos, el incremento del nivel de PSA denota enfermedad a nivel sistémico. En tales casos, para ver si es necesario tratar, se considerarán la probabilidad de que surja enfermedad clínicamente detectable en los estudios de imagen y el momento dentro del marco cronológico. El que el tratamiento inmediato no es necesario se vio en una serie en la que los enfermos no recibieron tratamiento

sistémico hasta documentar la presencia de metástasis. En general, la mediana de tiempo hasta el avance metastásico fue de ocho años y 63% de los varones con cifras crecientes de PSA no mostraron metástasis a los cinco años. Entre los factores vinculados con la evolución o el avance estuvieron la gradación o el estadio de Gleason, el lapso que medió hasta la recidiva y los tiempos de duplicación del PSA. En el caso de los varones con tumores de ocho grados o más en la escala de Gleason, la probabilidad de avance metastásico fue de 37, 51 y 71% a los tres, cinco y siete años, respectivamente. Si el lapso hasta que surgió la recidiva fue menor de dos años y el tiempo de duplicación del PSA duró más de 10 meses, la proporción de sujetos con enfermedad metastásica fue de 23, 32 y 53%, en comparación con 47, 69 y 79% si el lapso de duplicación fue menor de 10 meses durante los mismos intervalos. Los modelos anteriores necesitan perfeccionarse. Una dificultad para hacer tales predicciones es que muchos de los individuos con niveles crecientes de PSA reciben alguna forma de tratamiento antes de que surjan metástasis.

Enfermedad metastásica: sin castración

La expresión *enfermedad metastásica sin castración* se refiere a los sujetos con tumores visibles en los estudios de imagen pero cuyos niveles de testosterona no corresponden a los de la castración. Es posible que el paciente haya sido diagnosticado en fecha reciente o que muestre recidiva de su enfermedad después del tratamiento de la neoplasia circunscrita. El tratamiento estándar consiste en bloquear la acción de los andrógenos o en reducir su producción por procedimientos médicos u operatorios. Los testículos sintetizan más de 90% de las hormonas masculinas, en tanto que menos de 10% se producen en las suprarrenales. La orquiectomía operatoria es la técnica "normativa", pero es la que menos aceptan los varones. Los tratamientos médicos se dividen en aquéllos que disminuyen los niveles de testosterona (como sería la administración de agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina [*gonadotropin-releasing hormone*, GnRH], estrógenos y progestágenos) y los antiandrógenos, que se fijan al receptor de andrógenos pero no envían señales (fig. 81-3). El ketoconazol inhibe la síntesis de andrógenos suprarrenales y se utiliza después de que pierde eficacia la "castración" de primera línea. En la situación anterior, las suprarrenales pueden contribuir incluso con un 40% de los andrógenos activos en la próstata.

FIGURA 81-3



Sitios de acción de las hormonoterapias.

Al principio, los análogos de la GnRH (acetatos de leuprolida y goserelina) motivan que aumenten los niveles de hormona luteinizante y folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH), a lo que sigue una regulación a la baja de los receptores en la hipófisis, con lo que se logra la castración química. En Estados Unidos se aprobó su uso sobre la base de datos procedentes de comparaciones aleatorizadas en las que se demostraba un mejor perfil de innocuidad (en particular, un menor número de efectos tóxicos sobre el aparato cardiovascular) en comparación con el dietiletilbestrol (DES) de potencia equivalente. El incremento inicial de testosterona puede ocasionar una exacerbación clínica de la enfermedad. Estos agentes están contraindicados en los varones con síntomas obstructivos notables, dolor canceroso y afección de la médula espinal. Los estrógenos como el DES también disminuyen los niveles de testosterona, pero ya no se utilizan, por el riesgo de que originen complicaciones vasculares como retención de líquidos, flebitis, embolia y accidente cerebrovascular.

En cambio, los antiandrógenos no esteroideos, como la flutamida, la bicalutamida y la nilutamida, bloquean la fijación de los andrógenos a su receptor. Administrados solos, no modifican los niveles de testosterona ni causan su aumento. En el comienzo se aprobó el uso de dichos agentes para bloquear la exacerbación que acompañaba al incremento inicial del nivel de testosterona, que surge después de administrar la GnRH. También se han estudiado como parte del bloqueo androgénico combinado (*combined androgen blockade*, CAB) o el bloqueo androgé-nico máximo (*maximal androgen blockade*, MAB), y también en monoterapia. El concepto de bloqueo androgénico combinado se creó para inhibir desde el comienzo los andrógenos testiculares y suprarrenales, y prevaleció en esta especialidad durante muchos años. Se obtiene clínicamente al combinar un antiandrógeno con un agonista de la GnRH o con la orquiectomía quirúrgica. Los resultados acumulados de comparaciones aleatorizadas en que participaron miles de enfermos no indicaron ventaja alguna de la combinación de un antiandrógeno con la orquiectomía operatoria, en tanto que los análisis separados de investigaciones en que se combinaron un antiandrógeno y un análogo de la GnRH mostraron una pequeña ventaja de supervivencia (<10%). El metaanálisis de los estudios sobre el bloqueo androgénico combinado indicó como conclusión que este procedimiento no brindaba beneficio alguno. En la práctica, casi todos los pacientes tratados con análogos de la GnRH recibieron un antiandrógeno en las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento.

Los efectos de agentes contra el cáncer de próstata que disminuyen los niveles séricos de testosterona son similares, y la evolución clínica es predecible: una respuesta inicial y un período de estabilidad en el que las células están inactivas y no proliferan, al que sigue una reaparición de la proliferación, después de un lapso variable, en forma de tumor hormonoindependiente. La ablación por medio de andrógenos no es curativa. Cuando se hace el diagnóstico original de la enfermedad, están presentes células que vivieron después de la castración. Los niveles de PSA, considerados como parte de las manifestaciones de la enfermedad, se normalizan en 60 a 70% de los casos, y en 50% hay una regresión patológica mensurable; en 25% de los enfermos se advierte mejoría en la imagen gammagráfica del hueso, pero la mayor parte de ellos permanecen estables. La supervivencia es inversamente proporcional a la extensión o magnitud de la enfermedad. Los agentes que disminuyen los niveles de testosterona originan un síndrome de privación de dicho andrógeno que incluye sofocos, debilidad, fatiga, impotencia, pérdida de masa muscular, cambios de personalidad, anemia, depresión y disminución de la densidad ósea. Los cambios óseos se evitan con la administración de bisfosfonatos junto con suplementos de vitamina D y calcio.

Un dilema que suele plantearse es si los antiandrógenos, que originan un menor número de sofocos, que no tienen tanto efecto en la libido, cuya acción es menor en cuanto a consunción muscular y que originan menos cambios de personalidad y menor pérdida ósea, se pueden usar solos sin poner en entredicho los resultados. La ginecomastia sigue siendo un problema relevante, pero se puede aliviar en parte con la adición de tamoxifeno. Casi todos los estudios aleatorizados publicados sugieren que los resultados oncoespecíficos son inferiores. Incluso una comparación de la bicalutamida, a razón de 150 mg (que es tres veces la dosis recomendada de 50 mg) con la castración quirúrgica indicó un lapso más breve hasta la evolución y una supervivencia inferior en los pacientes que tenían ya metástasis establecidas. A pesar de todo, algunos

varones podrían aceptar el "trueque", es decir, que los resultados contra el cáncer no sean tan satisfactorios y, en vez de ello, tener una mejor calidad de vida.

Otra pregunta es si deben o no darse hormonas precozmente, en situación coadyuvante o en el momento en que se corrobora por primera vez la recidiva, o tardíamente, cuando se manifiestan las metástasis o sus síntomas. Los estudios en pro del tratamiento precoz han carecido de potencia suficiente en relación con el beneficio "neto" señalado o han recibido críticas por su metodología. En uno, aunque se observó un beneficio en cuanto a supervivencia en los pacientes tratados con radioterapia y tres años de ablación androgénica, en comparación con la radiación sola, el ensayo se criticó por los malos resultados del grupo de control. Otro que mostró beneficios en cuanto a supervivencia en los pacientes con metástasis ganglionares aleatorizados para recibir castración médica o quirúrgica, frente a la mera observación (p = 0.02), fue criticado porque se solapaban entre ambos grupos los intervalos de confianza de la distribución de la supervivencia a 5 y 8 años. Un gran estudio aleatorizado que comparó la hormonoterapia temprana con la tardía (orquiectomía o un análogo de la GnRH) en varones con enfermedad metastásica localmente avanzada o asintomática, indicó que aquéllos tratados en fecha temprana mostraron una menor posibilidad de evolucionar del estadio M0 al M1, de presentar dolor y de fallecer de cáncer prostático. Las críticas de este estudio se orientaron a que el tratamiento se había retrasado "demasiado" en el grupo sometido a tratamiento tardío. Cuando se aleatorizó a los pacientes tratados con cirugía radical, radioterapia o espera vigilante para que recibieran 150 mg de bicalutamida o placebo, la hormonoterapia originó una disminución relevante en la proporción de individuos que terminaron por mostrar metástasis en los huesos a los dos años (9% correspondiente a bicalutamida; 13.8% correspondiente a placebo). Este resultado no ha tenido gran aceptación, en parte porque fueron tratados demasiados pacientes de "buen riesgo" y no se demostró efecto alguno en la supervivencia. Las críticas comentadas son válidas; sin embargo, la influencia neta en la supervivencia por parte de la intervención hormonal temprana es semejante a la observada en las personas con cáncer mamario cuando se aplica sistemáticamente la hormonoterapia coadyuvante.

Otra forma de aplacar las reacciones adversas de la ablación con andrógenos es administrar las hormonas en forma intermitente; este método fue propuesto para evitar que surgieran células resistentes a la castración al "forzar" a aquéllas que vivieron después de la ablación con andrógenos a seguir una vía de diferenciación normal una vez repuesta la testosterona. En teoría, las células sobrevivientes que han proliferado en presencia de andrógenos conservan su sensibilidad a la ablación por esta hormona. El tratamiento dura de dos a seis meses más allá del punto de respuesta máxima. Una vez interrumpido el tratamiento, aumentan los niveles de testosterona endógena y ceden los síntomas propios de la ablación con andrógenos. También comienzan a aumentar los niveles de PSA y en algún momento se reemprende la ablación con andrógenos. Con esta estrategia se han corroborado ciclos múltiples de regresión y proliferación en pacientes individuales. No se sabe si el esquema intermitente aumenta, disminuye o no modifica la duración global de la sensibilidad a la ablación con andrógenos. Está en marcha una investigación para dilucidar tal dilema.

Enfermedad metastásica: castración

La enfermedad resistente a castración se puede manifestar en varias formas. Para algunos autores, consiste en un mayor nivel de PSA, sin cambios radiográficos, ni síntomas nuevos. Para otros incluye el aumento de PSA y el avance óseo con síntomas de enfermedad o sin ella. Otros autores señalarán la enfermedad de partes blandas con metástasis en huesos o sin ellas, y otros más siguen un perfil de propagación visceral. El pronóstico, muy variable, también puede pronosticarse con el uso de nomogramas diseñados para esta cohorte. La diferencia importante es que, a pesar del fracaso de la hormonoterapia de primera línea, la mayor parte de estas neoplasias siguen siendo sensibles a las hormonoterapias de segunda y tercera líneas. La resistencia a la castración no denota resistencia a las hormonas. El nivel creciente de PSA es un signo de que no han cesado las señales a través del eje de los receptores de andrógenos.

Las manifestaciones de la enfermedad en este grupo de enfermos impiden la creación de estándares farmacológicos

y terapéuticos, porque no son válidas las medidas o índices tradicionales de resultados, como la regresión tumoral. Ningún esquema basado en el PSA en cuanto a resultados constituye un "equivalente" real del beneficio de supervivencia, y es notoriamente inexacta la evaluación de los cambios de la enfermedad ósea por medio de la gammagrafía. Resulta esencial definir los objetivos terapéuticos antes de emprender el tratamiento, porque las normas asistenciales han cambiado basándose en comparaciones aleatorizadas que aportan beneficios clínicos sin prolongar la vida. Estos criterios de valoración son el alivio de los síntomas y el retraso de las metástasis o del lapso que media hasta que aparecen nuevos síntomas de la enfermedad.

En primer lugar, el tratamiento de estos enfermos obliga a corroborar el "estado de castración". Los varones que reciben un antiandrógeno solo y que muestran mayores niveles de testosterona sérica deben ser tratados en primer lugar con un análogo de la GnRH o por orquiectomía, y se les observará en busca de respuestas. Los individuos sometidos a una combinación de antiandrógeno y análogo de la GnRH deberán interrumpir el uso del primer fármaco, ya que alrededor de 30% mejorarán cuando se interrumpa el uso de dicho antiandrógeno. Cualquier respuesta surge a las pocas semanas de interrumpir el uso de la flutamida, pero a veces se necesita que transcurran ocho a 12 semanas cuando se usó nilutamida y bicalutamida (cuya vida media terminal es larga). Si llegara a producirse avance del tumor, puede usarse otro antiandrógeno, ya que estos agentes no muestran resistencia cruzada. Otras hormonas que pueden ser activas son los estrógenos, los progestágenos, el ketoconazol y los glucocorticoides. Se valorará a todo varón que haya reaccionado a los estrógenos y progestágenos en cuanto a su respuesta a la interrupción del fármaco en el momento del avance. Cuando cesan las respuestas a hormonas se piensa en el uso de agentes citotóxicos.

Ningún régimen quimioterapéutico ha prolongado la vida de estos enfermos. Sin embargo, a veces las respuestas a dicho régimen incluyen mejoría del control de los síntomas. Los fármacos orientados al citoesqueleto de las células tumorales, como la estramustina (Emcyt) y un taxano como el paclitaxel o el docetaxel, incluyen respuestas en 50% o más, con el uso de la regresión mensurable de la enfermedad criterio de valoración. Se ha observado que 70% de los varones mostrarán una disminución mayor de 50% en el PSA respecto a la cifra inicial. Están por terminarse estudios que valoran los efectos en la supervivencia.

El tratamiento del dolor es una parte importantísima del tratamiento. Para que la paliación sea óptima, es necesario valorar si los síntomas y las metástasis son focales o difusos, y si la enfermedad representa una amenaza para la médula espinal, la cola de caballo o la base del cráneo. Los síntomas neurológicos requieren una evaluación urgente, ya que la pérdida de función podría llegar a ser permanente si no se abordan a tiempo. La mejor manera de tratar los focos aislados de dolor y las áreas de afección neurológica es la radiación de haz externo. Como la enfermedad suele ser difusa, la paliación en un punto suele llevar a la aparición de síntomas en otro. Un principio importante del tratamiento quedó establecido a raíz de dos ensayos aleatorizados de mitoxantrona más prednisona frente a prednisona sola. En ambos estudios, los pacientes tratados con mitoxantrona mostraron una mayor disminución del dolor, usaron menos dosis de narcóticos, pudieron moverse más y presentaron menos fatiga. No se demostró beneficio alguno sobre la supervivencia.

Dada la naturaleza predominantemente ósea que tiene la diseminación del cáncer de próstata, los tratamientos dirigidos al hueso pueden resultar útiles en los pacientes con afección difusa. Se han aprobado dos radioisótopos osteófilos, el ^{89}Sr (metastrón) y el ^{153}Sm-EDTMP (quadramet), para paliar el dolor, aunque carecen de efecto en el nivel de PSA y la supervivencia. Los pacientes que presentaron nuevas zonas dolorosas o que precisaron radioterapia adicional fueron menos entre los tratados con un isótopo que entre los que recibieron solamente radioterapia de haz externo. La adición de zoledronato al "tratamiento estándar" originó menos trastornos esqueléticos que el placebo entre pacientes con enfermedad resistente a la castración. Entre los trastornos óseos hubo aparición de dolor nuevo, necesidad de radioterapia y microfracturas. Por último, los pacientes asignados al azar para recibir una combinación de ^{89}Sr y doxorrubicina después de la quimioterapia de inducción tuvieron menos problemas esqueléticos y una supervivencia más larga que los que recibieron doxorrubicina únicamente. Se están realizando hoy en día estudios confirmatorios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Gonzalgo ML, Isaacs WB: Molecular pathways to prostate cancer. J Urol 170:2444, 2003 [PMID: 14634448]

Khan MA, Partin AW: Partin tables: Past and present. BJU Int 92:7, 2003 [PMID: 12823374]

Nelson WG et al: Prostate cancer. N Engl J Med 349:366, 2003 [PMID: 12878745]

Schaffer DR, Scher HI: Prostate cancer: A dynamic illness with shifting targets. Lancet Oncol 4:407, 2003

Thompson IM et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 349:215, 2003 [PMID: 12824459]

Thorpe A, Neal D: Benign prostatic hyperplasia. Lancet 366:1359, 2003

Yao SL, DiPaola RS: evidence-based approach to prostate cancer follow-up. Semin Oncol 30:390, 2003 [PMID: 12870141]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer testicular: introducción

Los tumores primarios de células *germinales* (*germ cell tumors*, GCT) del testículo se deben a la transformación maligna de las células germinales primordiales y constituyen 95% de todas las neoplasias testiculares. Con escasa frecuencia, los GCT se forman fuera de las gónadas; por ejemplo, en el mediastino, el retroperitoneo y, muy rara vez, en la glándula pineal. Esta entidad se caracteriza por afectar a personas muy jóvenes, por la capacidad totipotencial para diferenciarse que tienen las células tumorales y por sus posibilidades de curación; alrededor de 95% de todos los pacientes recién diagnosticados pueden curarse. La experiencia adquirida en el tratamiento de los GCT se ha traducido en un pronóstico mejor.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Incidencia y epidemiología

En el año 2004 se diagnosticaron en Estados Unidos unos 9 000 casos nuevos de GCT testicular; la incidencia de esta neoplasia maligna se ha ido elevando lentamente en los últimos 40 años. Se observa con mayor frecuencia entre los 20 y 40 años de edad. La aparición de una tumoración testicular en un varón ≥50 o más años debe considerarse linfoma mientras no se demuestre lo contrario. El GCT es por lo menos cuatro o cinco veces más frecuente en los varones estadounidenses de ascendencia africana, y se ha observado una incidencia mayor en los países escandinavos y en Nueva Zelanda que en Estados Unidos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Etiología y genética

La criptorquidia se asocia a un riesgo siete veces mayor de padecer un GCT. Los testículos criptorquídicos situados en el abdomen presentan mayor riesgo que los testículos inguinales. La orquiopexia debe realizarse antes de la pubertad, siempre que sea posible. La orquiopexia precoz disminuye el riesgo de GCT y aumenta la probabilidad de salvar el testículo. Cuando resulta imposible colocar un testículo criptorquídico en el escroto, se le debe extirpar. En cerca de 2% de los varones con GCT en un testículo aparece un nuevo tumor primario en el otro testículo. Los síndromes de feminización testicular elevan el riesgo de aparición de GCT, y el síndrome de Klinefelter se vincula con GCT del mediastino.

Un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 [i(12p)] es patognomónico del GCT en todos los tipos histológicos. En casi todos los GCT existe un número excesivo de copias de 12p, bien en forma de i(12p), bien como un aumento de 12p en cromosomas con bandeo aberrante, pero el gen o los genes en 12p responsables de la patogenia aún no se han definido.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas

La aparición de una tumoración testicular indolora es un signo patognomónico de neoplasia testicular. Es más frecuente que los pacientes consulten por molestias o inflamación testicular compatibles con epididimitis u orquitis. En esas circunstancias, es razonable probar un ciclo de antibióticos. Pero si los síntomas perduran o sigue existiendo alguna anomalía residual, está indicado efectuar un examen ecográfico testicular.

La ecografía testicular está indicada siempre que se piensa en una neoplasia maligna del testículo y en casos de tumefacción testicular persistente o dolorosa. Si se detecta una tumoración testicular, debe realizarse una orquiectomía inguinal radical. Como el testículo se origina en la cresta gonadal de la cavidad peritoneal, sus vasos sanguíneos y su drenaje linfático proceden del abdomen y descienden junto con el testículo hasta el escroto. Se utiliza un acceso quirúrgico abdominal para no dejar brechas abiertas en las barreras anatómicas por donde las células tumorales se puedan diseminar.

Las metástasis retroperitoneales producen con frecuencia dolores de espalda que deben distinguirse del dolor debido a procesos musculoesqueléticos. Es rara la disnea secundaria a metástasis pulmonares. Los pacientes con niveles séricos altos de gonadotropina coriónica humana (*human chorionic gonadotropin*, hCG) consultan a veces por ginecomastia. Cuando el diagnóstico se retrasa, el proceso alcanza un estadio más avanzado y es posible entonces que disminuya la supervivencia.

La estadificación de los GCT comprende la medición de los niveles séricos de α-fetoproteína (*alpha-fetoprotein*, AFP), hCG y deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase*, LDH). Después de la orquiectomía deben realizarse una radiografía de tórax y una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del abdomen y la pelvis. Si se sospecha la presencia de nódulos pulmonares, o afección mediastínica o de los hilios pulmonares se necesita además una CT del tórax. El estadio I se caracteriza porque el proceso tumoral se circunscribe al testículo, al epidídimo o al cordón espermático. En el estadio II el tumor ha alcanzado los ganglios linfáticos retroperitoneales (regionales). En el estadio III el proceso ha rebasado el retroperitoneo y afecta a los ganglios o las vísceras supradiafragmáticas. La estadificación puede ser "clínica" (basada únicamente en la exploración física, la medición de los marcadores sanguíneos y las radiografías) o "anatomopatológica", apoyada en alguna técnica quirúrgica.

Los ganglios linfáticos regionales que drenan el testículo se encuentran en el retroperitoneo y los

vasos sanguíneos proceden de los grandes vasos (para el testículo derecho) o de los vasos renales (para el testículo izquierdo). Debido a esto, los ganglios linfáticos que se afectan en primer lugar cuando aparece un tumor testicular del lado derecho son los ganglios intercavoaórticos situados inmediatamente por debajo de los vasos renales. En el caso de un tumor testicular izquierdo, los primeros ganglios linfáticos que se afectan están por fuera de la aorta (paraaórticos) y por debajo de los vasos renales izquierdos. En ambos casos, la diseminación tumoral hacia otros ganglios se dirige hacia abajo y hacia el lado opuesto y, con menos frecuencia, por encima del hilio renal. La participación ganglionar puede extenderse en dirección cefálica hacia los ganglios retrocrurales, mediastínicos posteriores y supraclaviculares. El tratamiento depende de la histología (seminomas o tumores no seminomatosos) y del estadio clínico del tumor (cuadro 82-1).

Cuadro 82-1. Estadificación y tratamiento de los tumores de células germinativas

		Tratamiento	
Estadio	**Extensión de la enfermedad**	**Seminoma**	**Tumor no seminomatoso**
IA	Testículos únicamente, sin invasión vascular ni linfática (T1)	Radioterapia	RPLND u observación
IB	Testículos únicamente, con invasión vascular/linfática (T2) o extensión a través de la túnica albugínea (T2) o afección del cordón espermático (T3) o del escroto (T4)	Radioterapia	RPLND
IIA	Ganglios <2 cm	Radioterapia	RPLND o quimioterapia, a menudo seguida de RPLND
IIB	Ganglios 2 a 5 cm	Radioterapia	RPLND ± quimioterapia complementaria o quimioterapia seguida de RPLND
IIC	Ganglios >5 cm	Quimioterapia	Quimioterapia, seguida a menudo de RPLND
III	Metástasis a distancia	Quimioterapia	Quimioterapia, seguida a menudo por cirugía (biopsia o ablación)

Nota: RPLND, disección retroperitoneal de ganglios linfáticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anatomía patológica

Los GCT pueden ser seminomatosos o tumores no seminomatosos. Estos últimos son los más frecuentes en el tercer decenio de la vida y pueden mostrar todo el espectro de la diferenciación celular embrionaria y del adulto. Este proceso comprende cuatro tipos histológicos: carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma y tumor del saco vitelino (tumor del seno endodérmico). El coriocarcinoma, formado por citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos, corresponde a una diferenciación trofoblástica maligna y se acompaña constantemente de secreción de hCG. El tumor del saco vitelino es la contrapartida maligna del saco vitelino fetal y conlleva secreción de AFP. El carcinoma embrionario puro puede secretar AFP, hCG, o ambas sustancias; este comportamiento es una prueba bioquímica de la diferenciación. El teratoma está formado por células de tipo somático procedentes de dos o más hojas germinales (ectodermo, mesodermo o endodermo). Cada una de estas variedades histológicas puede presentarse en forma aislada o combinada con las otras. Los GCT no seminomatosos tienen tendencia a dar metástasis precozmente en ciertas localizaciones, como los ganglios retroperitoneales y el parénquima pulmonar. Cerca de 33% de los pacientes acuden al médico con tumores circunscritos al testículo (estadio I), otro tercio con metástasis retroperitoneales (estadio II) y el tercio restante presenta ya metástasis extensas en los ganglios linfáticos o las vísceras situadas por encima del diafragma (estadio III).

El seminoma constituye aproximadamente 50% de todos los GCT, la mediana de la edad afectada es el cuarto decenio y, en general, tiene una evolución clínica más insidiosa. La mayoría de los pacientes (70%) consulta durante el estadio I del proceso, aproximadamente 20% lo hace en el estadio II, y 10% en el estadio III; son raras las metástasis pulmonares o en otras vísceras. La radioterapia es el tratamiento preferente en los pacientes cuyo proceso se encuentra en los estadios I y II, cuando los ganglios tienen <5 cm de diámetro máximo. Cuando el tumor contiene elementos seminomatosos y no seminomatosos, el tratamiento debe dirigirse contra el componente no seminomatoso, que es el más agresivo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Marcadores tumorales

Para tratar a los pacientes con GCT resulta esencial realizar una vigilancia cuidadosa de los marcadores tumorales en el suero AFP y hCG, dada su importancia para el diagnóstico, como indicadores pronósticos, para controlar la respuesta al tratamiento y para detectar con anticipación una recidiva. Alrededor de 70% de los pacientes que consultan con un GCT no seminomatoso diseminado tiene concentraciones séricas altas de AFP, de hCG, o de ambos marcadores. Si bien la concentración de hCG puede estar alta en los pacientes con seminomas y con tumores no seminomatosos, la AFP aumenta sólo en los pacientes con tumores no seminomatosos. El dato de un nivel alto de AFP en un paciente con un tumor exclusivamente seminomatoso indica que existe un componente no seminomatoso oculto, y que el paciente debe tratarse de acuerdo con las normas del GCT no seminomatoso. El nivel de deshidrogenasa láctica (LDH) no es tan específico como la AFP o la hCG. Los niveles de LDH están elevados en 50 a 60% de los casos de tumores no seminomatosos metastásicos y hasta en 80% de los casos de seminomas avanzados.

Antes y después de la orquiectomía deben medirse los niveles de AFP, hCG y LDH. Las concentraciones altas de AFP y hCG descienden de acuerdo con una cinética de primer grado; la vida media de la hCG es de 24 a 36 h, y la de la AFP de cinco a siete días. Estos dos marcadores deben analizarse de manera seriada durante y después del tratamiento. Si se observa que cualquiera de estos marcadores o los dos vuelven a elevarse o no descienden de acuerdo con la vida media prevista, hay que pensar en la persistencia o en la recidiva del tumor.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Tumor no seminomatoso en estadio I

Si después de una orquiectomía (en el estadio clínico I del proceso), las radiografías y la exploración física no demuestran indicios del tumor, y las concentraciones de AFP y hCG son normales o están normalizándose de acuerdo con su vida media, los pacientes pueden tratarse mediante la sola vigilancia o con disección de ganglios linfáticos retroperitoneales (*retroperitoneal lymph node dissection*, RPLND) respetando los nervios. Los ganglios retroperitoneales están afectados anatomopatológicamente por el GCT (estadio anatomopatológico II) en un 20 a 50% de estos pacientes. Para decidir entre vigilancia y RPLND hay que apoyarse en la anatomía patológica del tumor primario. Si no se encuentran en él indicios histológicos de invasión linfática o vascular y el tumor está circunscrito al testículo (T1), cualquier opción terapéutica es razonable. Si existe invasión linfática o vascular o si el tumor se extiende a la túnica, al cordón espermático o al escroto (de T2 a T4), no debe proponerse la vigilancia. Cualquier método debería conseguir la curación en más de 95% de los pacientes.

La RPLND es la intervención convencional para extirpar los ganglios linfáticos regionales del testículo (los ganglios retroperitoneales). En la intervención se extirpan los ganglios del mismo lado del tumor primario y los grupos ganglionares vecinos a la zona de drenaje primario. La RPLND convencional (bilateral modificada) elimina todo el tejido que contiene ganglios situados por debajo de la bifurcación de los grandes vasos, incluidos los ganglios iliacos homolaterales. La principal consecuencia a largo plazo de esta intervención es la eyaculación retrógrada y la esterilidad. La RPLND con conservación de la inervación, que suele realizarse identificando y disecando las fibras nerviosas una por una, evita la lesión de los nervios simpáticos responsables de la eyaculación. En cerca de 90% de los casos los pacientes conservan una eyaculación normal. A los pacientes en estadio anatomopatológico I se les mantiene en observación, y sólo <10% de ellos recidiva y requiere más tratamiento. Si durante la RPLND se observa afección de los ganglios retroperitoneales hay que decidirse por la quimioterapia coadyuvante, debido a la extensión retroperitoneal del proceso (véase más adelante en el presente capítulo).

La vigilancia es otra alternativa para tratar los tumores en estadio clínico I cuando no se encuentra invasión vascular linfática (T1). En estas circunstancias, sólo 20 a 30% de los pacientes tiene un estadio anatomopatológico II, lo que significa que la mayor parte de las RPLND carece de eficacia

terapéutica. Aunque no se ha comparado la vigilancia con la RPLND en ensayos aleatorizados, todos los estudios amplios indican que la vigilancia y la RPLND van seguidas de una supervivencia a largo plazo equiparable. Para que la vigilancia tenga éxito, resulta esencial que el paciente se someta a ella. El seguimiento cuidadoso del paciente consiste en realizar periódicamente radiografías de tórax, exploración física, CT abdominal y medición de los marcadores tumorales en el suero. La mediana de aparición de una recidiva es de unos siete meses, siendo raras las recidivas tardías (más de dos años). Entre 70 y 80% de los pacientes que no sufren recidivas no necesita tratamiento alguno después de la orquiectomía; el tratamiento se reserva para los que las experimentan. Cuando el tumor primario se clasifica en T2 a T4 (extensión más allá del testículo y el epidídimo o invasión linfática o vascular) se prefiere la RPLND, que deja indemnes los nervios. Alrededor de 50% de estos enfermos están dentro de la etapa II patológica de la enfermedad, y si no se efectúa la RPLND será inevitable la recidiva de la neoplasia.

Tumor no seminomatoso en etapa II

Los pacientes con adenopatía retroperitoneal ipsolateral limitada (ganglios con diámetro máximo de 3 cm o menos) y niveles normales de AFP y hCG, por lo común se someten a RPLND bilateral modificada como tratamiento primario. Los mayores niveles de uno u otro de los dos indicadores hormonales mencionados (o de ambos) denotan ataque metastásico más allá del retroperitoneo; en esta situación se utiliza quimioterapia. La tasa de recidiva local después de RPLND bien ejecutada es muy baja. Según la extensión de la enfermedad, entre las opciones de asistencia posoperatoria están vigilancia o dos ciclos de quimioterapia complementaria. La vigilancia es el método preferente en varones cuyas metástasis extirpadas tienen poco volumen (ganglios con metástasis de 2 cm de diámetro o menos, *y* menos de seis ganglios afectados), porque en ellos la probabilidad de recidiva es de 33% o menos. En el caso de sujetos con recidiva está indicada la quimioterapia dirigida al riesgo (véase más adelante en este capítulo). Se observa recidiva en 50% (o más) de varones con metástasis de gran volumen (más de seis ganglios afectados o cualquier ganglio atacado que tenga más de 2 cm de diámetro máximo *o* extensión tumoral extraganglionar), lo que lleva a considerar la aplicación de dos ciclos de quimioterapia complementaria porque ésta brinda la cura en por lo menos 98% de los casos. Son eficaces y tolerados los regímenes que incluyen etopósido (100 mg/m^2 diariamente, en los días 1 a 5) y además cisplatino (20 mg/m^2 diariamente los días 1 a 5) con bleomicina o sin ella (30 U/día, en los días 2, 9 y 16), administrados a intervalos de tres semanas.

Seminomas en estadios I y II

La orquiectomía inguinal seguida de radioterapia retroperitoneal cura a cerca de 98% de los pacientes con un seminoma en estadio I. La dosis de radioterapia (2 500 a 3 000 cGy) es baja y se tolera bien, y la tasa de recidivas locales es insignificante. Cerca de 2% de los pacientes tendrá una recidiva supradiafragmática o generalizada del tumor. Se ha propuesto vigilar a estos pacientes y se ha demostrado en los estudios que existe un 15% de probabilidades de recidiva. La mediana del período de aparición de la misma es de 12 a 15 meses, y durante la vigilancia (más de cinco años) puede haber recidivas tardías con mayor frecuencia que en los tumores no seminomatosos. Las recidivas suelen tratarse con quimioterapia. No se recomienda en general la vigilancia del

seminoma en estadio I.

La afección retroperitoneal no voluminosa (estadios IIA y IIB) se trata también con radioterapia. No se utiliza la radioterapia supradiafragmática profiláctica. Las recidivas en el mediastino anterior son raras. El porcentaje de pacientes que consigue una supervivencia sin recidiva teniendo masas retroperitoneales <5 cm de diámetro se acerca a 90%. Como por lo menos 33% de los pacientes sufren recidivas con masas tumorales más voluminosas, el mejor tratamiento inicial del proceso tumoral en estadio IIC es la quimioterapia.

Quimioterapia contra GCT avanzado

Sea cual sea la arquitectura histopatológica, los individuos con GCT en etapas IIC y III se tratan con quimioterapia. Los esquemas de combinación consistentes en cisplatino, 100 mg/m^2, con etopósido, 500 mg/m^2 por ciclo, curan a 70 a 80% de estos enfermos, con adición o no de bleomicina, según la estratificación de riesgos (véase más adelante en este mismo capítulo). En cerca de 60% de los pacientes la quimioterapia sola produce respuesta completa (desaparición total de todas las manifestaciones clínicas del tumor en la exploración física y radiográfica, además de niveles séricos normales de AFP y hCG durante ≥1 mes); y otra fracción de 10 a 20% quedará sin enfermedad con la ablación quirúrgica de masas residuales que contengan GCT viable. Las dosis menores de cisplatino originan índices inferiores de supervivencia.

Los efectos tóxicos de cuatro ciclos del régimen de cisplatino/bleomicina/etopósido (BEP) pueden ser considerables. La mayoría de los pacientes presenta náusea, vómito y caída del cabello, aunque los dos primeros síntomas se corrigen bastante con las pautas antieméticas modernas. A menudo hay mielodepresión y en cerca de 5% de los casos la bleomicina muestra toxicidad pulmonar. La mortalidad atribuida a la neutropenia más septicemia inducidas por el tratamiento o a insuficiencia respiratoria provocada por la bleomicina ocurre en 1 a 3% de los pacientes. Rara vez está indicado reducir las dosis a causa de la mielodepresión. Los efectos tóxicos permanentes a largo plazo consisten en nefrotoxicosis (disminución de la filtración glomerular y pérdida continua de magnesio), otoxicosis y neuropatía periférica. Cuando se administra bleomicina en emboladas semanales aparece fenómeno de Raynaud en 5 a 10% de los pacientes tratados. Con menos frecuencia se han descrito otros signos de lesión de los pequeños vasos, como accidentes isquémicos transitorios e infarto del miocardio.

Quimioterapia dirigida por el riesgo

Dado que no todos los pacientes se curan y se conocen los efectos tóxicos importantes derivados del tratamiento, los pacientes se clasifican en grupos de "bajo riesgo" y de "alto riesgo", según las características clínicas previas al tratamiento. En los pacientes de bajo riesgo, se pretende obtener la máxima eficacia con los menores efectos tóxicos posibles. En los pacientes de alto riesgo, la finalidad es obtener un tratamiento más eficaz con unos efectos tóxicos tolerables.

El International Germ Cell Cancer Consensus Group (IGCCCG) estableció criterios para asignar a los enfermos a tres grupos de riesgo (satisfactorio, intermedio e insatisfactorio) (cuadro 82-2). Las

cifras limítrofes de los marcadores se incorporaron en la clasificación revisada de la estadificación de GCT (sistema TNM). Por consiguiente, los grupos de la estadificación TNM se basan actualmente en las características anatómicas (sitio y extensión de la enfermedad) y biológicas (nivel de marcadores e imagen histológica). El seminoma conlleva riesgo satisfactorio o intermedio, según muestre o no metástasis viscerales extrapulmonares. En el caso del seminoma, no existe la categoría de "riesgo insatisfactorio". Los niveles de marcadores no se incorporan para definir el riesgo correspondiente al seminoma. Los tumores no seminomatosos tienen categorías de riesgo satisfactorio, intermedio e insatisfactorio, según el sitio del tumor primario, la presencia o ausencia de metástasis a vísceras extrapulmonares y los niveles de los marcadores oncológicos.

Cuadro 82-2. Clasificación de los pacientes en grupos de riesgo del IGCCCG para los tumores de células germinales avanzados

Grupo de riesgo	Tumor no seminomatoso	Seminoma
Bajo	Localización primaria gonadal o retroperitoneal	Cualquier localización primaria
	Sin metástasis viscerales no pulmonares	Sin metástasis viscerales no pulmonares
	AFP <1 000 ng/ml, β-hCG <5 000 mUI/ml, LDH <1.5 x límite superior de la normalidad (ULN)	Cualquier nivel de LDH y de hCG
Intermedio	Localización primaria gonadal o retroperitoneal	Cualquier localización primaria
	Sin metástasis viscerales no pulmonares	Con metástasis viscerales no pulmonares
	AFP 1 000-10 000 ng/ml, β-hCG 5 000 a 50 000 mUI/ml, LDH 1.5 x 10 ULN	Cualquier nivel de LDH y de hCG
Alto	Localización primaria mediastínica	Ningún paciente se clasifica en este grupo
	Con metástasis viscerales no pulmonares	
	AFP ≥10 000 ng/ml, β-hCG >50 000 mUI/ml, LDH >10 x ULN	

Nota: AFP, α-fetoproteína; hCG, gonadotropina coriónica humana; LDH, deshidrogenasa de lactato; ULN, límite superior de la normalidad (*upper limit or normal*).

Fuente: International Germ Cell Cancer Consensus Group.

En los pacientes con GCT de bajo riesgo tratados con cuatro ciclos de etopósido más cisplatino (EP) o tres ciclos de BEP, se consigue una respuesta completa y duradera en cerca de 90% de los pacientes, con efectos tóxicos agudos y crónicos de mínima intensidad. Con esas pautas, no hay toxicidad pulmonar si no se emplea bleomicina y es rara cuando el tratamiento no supera las nueve semanas; la mielodepresión con fiebre por neutropenia es menos frecuente; y la mortalidad debida al tratamiento es insignificante. Hasta 75% de los pacientes de riesgo intermedio y 45% de los de riesgo alto logran remisión completa y duradera con cuatro ciclos de BEP, y no se ha encontrado

ninguna pauta que mejore estos resultados. Es necesario conseguir tratamientos más eficaces.

Cirugía posquimioterapia

Finalizada la quimioterapia, la resección de las metástasis residuales es una parte esencial del tratamiento. Si la histología inicial indica un tumor no seminomatoso y las cifras de los marcadores se han normalizado, todas las localizaciones residuales del tumor deben ser extirpadas. En general, las masas retroperitoneales residuales exigen una RPLND modificada. Con menos frecuencia se necesita una toracotomía (unilateral o bilateral) y la disección del cuello para tratar la invasión residual del parénquima pulmonar o de los ganglios me-diastínicos o cervicales. Puede encontrarse tumor viable (seminoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino o coriocarcinoma), teratomas maduros o restos necróticos y fibrosis en casi 15, 40 y 45% de las muestras resecadas, respectivamente. La frecuencia del teratoma u otro proceso tumoral viable es máxima en los tumores mediastínicos residuales. Si hay restos necróticos o teratoma maduro no se necesita más quimioterapia. Si hay tumor viable pero se ha extirpado por completo, se necesitan dos ciclos más de quimioterapia.

Cuando la histología inicial es la de un seminoma puro, es raro que exista un teratoma maduro y el dato más frecuente es un residuo necrótico. Para tratar el proceso retroperitoneal residual, la RPLND completa plantea dificultades técnicas debido a la extensa fibrosis causada por la quimioterapia. Se aconseja la observación si no existen alteraciones radiográficas o si la tumoración residual mide menos de 3 cm. Hay disparidad de opiniones acerca de lo que conviene hacer cuando la tumoración tumoral residual tiene más de 3 cm de diámetro. Hasta 25% de esas masas contiene GCT viable. Algunos autores prefieren la extirpación o la biopsia, pero otras opciones son la radioterapia o la vigilancia.

Quimioterapia de salvamento

De las personas con GCT avanzado, 20 a 30% no obtienen una respuesta completa y duradera con los quimioterapéuticos de primera línea. En promedio, 25% de los pacientes curarán con una combinación de cisplatino, ifosfamida y vinblastina (VeIP) como tratamiento de segunda línea. En esa situación puede ser más eficaz cambiar la vinblastina por paclitaxel. Hay mayor probabilidad de obtener una respuesta completa y duradera si el varón tiene un tumor testicular primario y muestra recidiva después de remisión completa con quimioterapia de primera línea que contenga cisplatino. En cambio, si no se obtuvo una respuesta completa o el sujeto tiene un tumor primario no seminomatoso en el mediastino, rara vez se obtiene beneficio con las dosis de quimioterapéuticos que se emplean como último recurso (de salvamento). En tales casos las opciones terapéuticas comprenden tratamiento con dosis "intensivas", tratamientos experimentales y ablación quirúrgica.

Con la quimioterapia en dosis intensivas, integrada por dosis altas de carboplatino (≥1 500 mg/m^2) más etopósido (≥1 200 mg/m^2), con o sin ciclofosfamida o ifosfamida, además de un tratamiento de apoyo a las células primitivas obtenidas de la sangre periférica, se consigue una respuesta completa en 25 a 40% de los pacientes en quienes ha fracasado la quimioterapia de rescate con ifosfamida. Cerca de 50% de las respuestas completas son duraderas. El tratamiento con fármacos en dosis

altas es el mejor método y la norma asistencial homologada en esta población de pacientes. El paclitaxel también es activo en sujetos tratados, y es un fármaco promisorio en programas de combinación en dosis altas. En algunos sujetos que han mostrado recidiva es posible aún la cura.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

GCT extragonadales y carcinoma de la línea media de histogénesis dudosa

El pronóstico y tratamiento de los pacientes con GCT extragonadales depende de la histología del tumor y de su localización primaria. Todos los enfermos diagnosticados de un GCT extragonadal deben someterse a una ecografía testicular. Casi todos los pacientes con un seminoma retroperitoneal o mediastínico consiguen una respuesta completa duradera con BEP o con EP. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con un GCT no seminomatoso primario retroperitoneal son similares a las de aquéllos con un tumor de origen primario testicular, y en un estudio cuidadoso se encontrarán signos de un GCT testicular primario en casi dos tercios de los casos. En cambio, el GCT no seminomatoso primario mediastínico tiene mal pronóstico, ya que el tratamiento convencional (cuatro ciclos de BEP) no cura a más de 33% de los pacientes. Se considera que los pacientes con un tumor no seminomatoso del mediastino recién diagnosticado tienen un proceso de alto riesgo y se les debe tener en cuenta para someterles a ensayos clínicos con pautas de fármacos de prueba que posiblemente sean más eficaces. Además, el tumor no seminomatoso del mediastino se vincula con procesos hematológicos como leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y trombocitosis esencial, que no tienen relación con la quimioterapia previa. Estos trastornos hematológicos son muy resistentes al tratamiento. Los tumores no seminomatosos de cualquier localización primaria pueden transformarse en otros tu-mores malignos de distinta etiología, como el rabdomiosarcoma em-brionario o el adenocarcinoma; a esto se le denomina transformación maligna. Se ha identificado un isocromosoma i(12p) en las células transformadas, lo que indica el origen clonal de los tumores de células germinales.

Se ha descrito un grupo de pacientes que padece tumores mal diferenciados de histogénesis desconocida, que afectan a la línea media y no se vinculan con secreción de AFP ni de hCG; una minoría de ellos (10 a 20%) se curaron con la quimioterapia convencional con cisplatino. El i(12p) se encuentra en cerca de 25% de esos tumores (la fracción que responde al cisplatino), lo que confirma su procedencia de las células germinales primitivas. Este dato sirve también para pronosticar la respuesta a la quimioterapia basada en el cisplatino y el logro de una supervivencia prolongada. Este grupo de tumores es heterogéneo; también se encuentran tumores neuroepiteliales y linfomas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fertilidad

La infertilidad es una secuela importante del tratamiento de los GCT. Además, previamente suele haber infecundidad o fertilidad defectuosa. En el momento del diagnóstico existe azoospermia u oligospermia en por lo menos 50% de los pacientes con GCT testiculares. Hay trastornos de la eyaculación vinculados a la RPLND y la quimioterapia con cisplatino puede lesionar las células germinales. Las técnicas dirigidas a conservar los nervios simpáticos retroperitoneales han logrado que la eyaculación retrógrada sea menos probable en los pacientes elegibles para esta intervención. Algunos recuperan la espermatogénesis que se pierde con la quimioterapia. Pero como existe un riesgo relevante de deterioro de la capacidad reproductora, se aconseja a todos los pacientes analizar y conservar el esperma por congelación en un banco de semen antes del tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bosl GJ et al: Cancer of the testis, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6th ed, VT DeVita et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 1491–1518

Bosl GJ et al: Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. J Natl Cancer Inst 86:349, 1994 [PMID: 8308927]

Bosl GJ et al: Testicular germ-cell cancer. N Engl J Med 337:242, 1997 [PMID: 9227931]

Chaganti RSK, Houldsworth J: Genetics and biology of human male germ cell tumors. Cancer Res 60:1475, 2000 [PMID: 10749107]

Chaganti RSK et al: Molecular biology of adult male germ cell tumors, in *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, NJ Vogelzang et al (eds). Baltimore, Williams & Wilkins, 1999

Einhorn LH et al: Evaluation of optimal duration of chemotherapy in favorable-prognosis disseminated germ cell tumors: A Southeastern Cancer Study Group protocol. J Clin Oncol 7:387, 1989 [PMID: 2465391]

Feldman S et al: Low-risk metastatic gestational trophoblastic disease. Semin Oncol 22:166, 1995 [PMID: 7740318]

International Germ Cell Cancer Consensus Group: International Germ Cell Consensus Classification: A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. J Clin Oncol 15:594, 1997

Kondagunta GV, Motzer R: Adjuvant chemotherapy for stage II nonseminomatous germ cell tumors. Semin Urol 20:239, 2002 [PMID: 12489056]

Loehrer PJ et al: Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol 16:2500, 1998 [PMID: 9667270]

McGlynn KA et al: Trends in the incidence of testicular germ cell tumors in the United States. Cancer 97:63, 2003 [PMID: 12491506]

McGuire MS et al: The role of thoracotomy in managing postchemotherapy residual thoracic masses in patients with nonseminomatous germ cell tumors. BJU Int 91:469, 2003 [PMID: 12656895]

Mead GM: Risk-adapted therapy/poor-risk patients, in *Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology*, 2 ed, NJ Vogelsang et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 1024–1031

Motzer R et al: Sequential dose-intensive paclitaxel, ifosfamide, carboplatin, and etoposide salvage therapy for germ cell tumor patients. J Clin Oncol 18:1173, 2000 [PMID: 10715285]

Motzer RJ, Bosl GJ et al: Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. J Clin Oncol 18:2413, 2000 [PMID: 10856101]

Motzer RJ, Bosl GJ: High-dose chemotherapy for resistant germ cell tumors: Recent advances and future directions. J Natl Cancer Inst 84:1703, 1992 [PMID: 1331482]

Ryan CJ, Bajorin DF: Chemotherapy for good-risk germ-cell tumors. Semin Urol Oncol 20:244, 2002 [PMID: 12489057]

Siegert W et al: Germ cell tumors: Dose-intensive therapy. Semin Oncol 25:215, 1998 [PMID: 9562455]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer de ovario

Incidencia y epidemiología

El cáncer epitelial de ovario es la principal causa de muerte por cáncer ginecológico en Estados Unidos. En el año 2004 se diagnosticaron 25 580 casos nuevos y se produjeron 16 090 muertes. Este tumor representa 5% de todas las muertes por cáncer en las mujeres de Estados Unidos; mueren más mujeres por este proceso que por los cánceres de cuello uterino y de útero juntos.

La incidencia de la forma epitelial común del cáncer de ovario aumenta progresivamente con la edad y alcanza su máximo en el octavo decenio de la vida. Los tumores epiteliales, a diferencia de los de las células germinales y los del estroma, son raros antes de los 40 años. Los estudios epidemiológicos indican incidencias mayores en los países industrializados y cuando coexisten trastornos funcionales del ovario, como esterilidad, nuliparidad, abortos espontáneos frecuentes o cuando se consumen fármacos inductores de la ovulación, como el clomifeno. Cada embarazo disminuye el riesgo de cáncer de ovario en cerca de 10% y la lactancia y la ligadura de trompas también parecen disminuir el riesgo. Los anticonceptivos orales reducen el riesgo de cáncer de ovario en las pacientes con antecedentes familiares de cáncer y en la población general. Gran parte de estas disminuciones del riesgo apoyan la hipótesis de una "ovulación incesante" en la etiología del cáncer de ovario, lo cual implica que para el desarrollo del cáncer de ovario es fundamental un proceso de reparación aberrante del epitelio superficial. La estrogeneterapia sustitutiva después de la menopausia no parece aumentar el riesgo de cáncer de ovario, aunque en un estudio se ha demostrado un moderado incremento del riesgo con un consumo prolongado durante más de 11 años.

Los casos familiares representan cerca de 5% de todos los cánceres de ovario, y los antecedentes familiares de este tumor representan un factor de riesgo importante para su padecimiento. En comparación con el riesgo de 1.6% durante toda la vida en la población general, las mujeres que tienen un familiar de primer grado afectado por este tumor presentan un riesgo de 5%. En las familias con dos o más parientes de primer grado afectados, el riesgo puede superar 50%. Se conocen tres clases de cáncer de ovario de carácter familiar y herencia autosómica dominante: 1) el de localización específica, en el cual sólo aparece cáncer de ovario; 2) el de familias que presentan cáncer de ovario y de mama, y 3) el síndrome de cáncer familiar de tipo Lynch II, en el que se observa cáncer colorrectal sin poliposis, cáncer endometrial y cáncer de ovario.

Etiología y genética

En las mujeres con cáncer hereditario de mama-ovario, se han identificado dos loci de predisposición: *BRCA-1*, situado en el cromosoma 17q12-21, y *BRCA-2*, en el cromosoma 13q12-13. Ambos son genes supresores de tumores y las proteínas que producen actúan como inhibidores del crecimiento tumoral. Los dos genes son de gran tamaño y se han descrito muchas mutaciones; la mayor parte son mutaciones por cambio del marco de lectura o mutaciones sin sentido, y 86% de ellas producen proteínas "truncadas". No se conocen las consecuencias exactas de las innumerables mutaciones restantes, incluidas las múltiples mutaciones de sentido

equivocado. El riesgo acumulativo de cáncer de ovario con mutaciones críticas de *BRCA-1* o 2 es de 25%, comparado con el riesgo a lo largo de la vida de 50% de padecer cáncer de mama por mutaciones similares. Los varones de esas mismas familias presentan mayor riesgo de padecer cáncer de próstata.

El análisis citogenético de los cánceres epiteliales de ovario de tipo esporádico suele revelar la existencia de reordenamientos complejos del cariotipo. Las alteraciones estructurales aparecen con frecuencia en los cromosomas 1 y 11, y la pérdida de heterocigosidad es frecuente en 3q, 6q, 11q, 13q y 17. A menudo se observan alteraciones de los oncogenes, entre ellas de los siguientes: c-*myc,* H-*ras,* K-*ras* y *neu.*

Los tumores ováricos (habitualmente no epiteliales) a veces son parte integrante de algunos síndromes genéticos complejos. El síndrome de Peutz-Jeghers (pigmentación mucocutánea y pólipos intestinales) se vincula con tumores del estroma del cordón sexual ovárico y, en el varón, a tumores de las células de Sertoli. Los pacientes afectados por una disgenesia gonadal (genotipo 46XY o mosaico de líneas celulares que llevan Y) padecen gonadoblastomas y las mujeres con carcinomas basocelulares nevoides tienen más riesgo de padecer fibromas ováricos.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico diferencial

La mayoría de las pacientes con cáncer ovárico son diagnosticadas cuando el proceso ya se ha extendido fuera de la pelvis menor. La aparición de dolor y distensión abdominal, junto con síntomas urinarios, suele indicar una fase avanzada del proceso. El cáncer de ovario circunscrito suele ser asintomático. Sin embargo, el aumento progresivo del tamaño de un tumor ovárico circunscrito puede producir polaquiuria o estreñimiento y, en raras ocasiones, la torsión de una tumoración ovárica provoca dolor abdominal agudo o un abdomen agudo quirúrgico. A diferencia del cáncer endometrial o de cuello uterino, es raro que el cáncer de ovario produzca tempranamente hemorragia o flujo vaginal. Es frecuente que el cáncer de ovario se diagnostique precozmente cuando en una exploración ginecológica sistemática se palpa una tumoración anexial asintomática. Sin embargo, la mayor parte de las masas ováricas descubiertas de esta manera son quistes funcionantes benignos que, característicamente, desaparecen después de uno a tres ciclos menstruales. Es más probable que las masas anexiales sean patológicas en las mujeres prepúberes o posmenopáusicas. Otras causas de masas anexiales son los fibromas uterinos pediculados, la endometriosis, las neoplasias benignas del ovario y las lesiones inflamatorias del intestino.

Para evaluar a las pacientes con un posible cáncer de ovario deben medirse los niveles séricos del marcador tumoral CA-125. Los determinantes del CA-125 son glucoproteínas de peso molecular de 220 a 1 000 kDa, y para evaluar los niveles circulantes de este antígeno se emplea un radioinmunoanálisis. Entre 80 y 85% de las pacientes con un cáncer epitelial de ovario tienen niveles de CA-125 ≥35 U/ml. Hay otros tumores malignos que pueden elevar las concentraciones del CA-125, como los cánceres de endometrio, cuello uterino, trompas de Falopio, páncreas, mama, pulmón y colon. Los procesos no malignos que también pueden elevar los niveles de CA-125 son el embarazo, la endometriosis, la enfermedad inflamatoria pélvica y los fibromas uterinos. Hasta 1% de las mujeres sanas tiene niveles séricos de CA-125 >35 U/ml. Sin embargo, en las mujeres posmenopáusicas con una tumoración pélvica asintomática y niveles de CA-125 ≥65U/ml, esta evaluación tiene una sensibilidad de 97% y una especificidad de 78 por ciento.

Pruebas de detección sistemática

A diferencia de las pacientes que consultan en una fase avanzada del proceso tumoral, las mujeres con cáncer de ovario precoz (estadios I y II) suelen curarse con el tratamiento convencional. Por esa razón, se podría aumentar la tasa de curaciones de este tumor usando unas técnicas eficaces de detección sistemática. Aunque

la exploración ginecológica descubre en algunos casos el proceso en fase precoz, este examen es bastante poco sensible como prueba de detección sistemática. La ecografía transvaginal ha sustituido a la ecografía abdominal, que es más lenta y menos sensible, pero es responsable de un número considerable de positivos falsos, en particular en las mujeres premenopáusicas. En un estudio se necesitaron 67 laparotomías para diagnosticar un cáncer primario de ovario. Las técnicas de imagen de flujo Doppler combinadas con la ecografía transvaginal pueden aumentar la exactitud y disminuir la alta tasa de positivos falsos.

También se ha estudiado el valor del CA-125 como prueba de detección sistemática. Desgraciadamente, 50% de las mujeres portadoras de un cáncer de ovario en estadios I y II tiene niveles de CA-125 <65 U/ml. Se ha intentado aumentar la sensibilidad y la especificidad combinando los distintos recursos disponibles, es decir, la ecografía transvaginal con el CA-125. En un estudio de 22 000 mujeres, 42 dieron resultado positivo, y de ellas, 11 tenían un cáncer de ovario (siete en fase avanzada). Además, ocho mujeres que dieron resultado negativo padecieron un cáncer de ovario. Por tanto, la alta tasa de positivos falsos daría lugar a gran número de laparotomías innecesarias (es decir, negativas) si cada resultado positivo fuera seguido de una exploración quirúrgica. La National Institutes of Health Consensus Conference desaconsejó la realización de pruebas de detección sistemática para el cáncer de ovario en la población general que no tuviera factores de riesgo conocidos para este tumor. Aunque no existen pruebas de que la detección sistemática salve vidas, muchos médicos realizan exploraciones ginecológicas anuales, ecografía transvaginal y medición de niveles de CA-125 como prueba de detección sistemática en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de ovario o síndromes de cáncer de mama y ovario.

En un estudio se utilizaron espectros proteómicos en el suero, analizado por medio de un algoritmo de búsqueda iterativa para identificar a mujeres con cáncer ovárico. En los estudios preliminares se identificó a 50 mujeres en estadio I, con una sensibilidad del método de 100%, especificidad de 95% y valor predictivo positivo de 94%. La técnica puede ser automatizada y se necesita una gota de sangre obtenida por pinchazo digital y posee muchas de las características de un método ideal de detección o cribado. Sin embargo, se necesitan estudios conformacionales antes de establecer su aplicación amplia como técnica de cribado, por la dificultad en la congruencia de muestras duplicadas, variaciones en los equipos de espectroscopia y la tendencia de los algoritmos de inteligencia artificial hacia excesos de ajuste de los datos.

Anatomía patológica

Los tumores epiteliales comunes suponen la mayor parte (85%) de las neoplasias ováricas. Éstos pueden ser benignos (50%), francamente malignos (33%) o tumores de escasa malignidad (16%) (los llamados tumores de malignidad limítrofe). Los tumores epiteliales de baja malignidad tienen rasgos citológicos malignos, pero no invaden el estroma ovárico. Más de 75% se manifiestan precozmente y suelen afectar a mujeres jóvenes. Su evolución natural es mucho más favorable que la de las formas malignas.

Hay cinco clases principales de tumores epiteliales: serosos (50%), mucinosos (25%), endometrioides (15%), de células claras (5%) y el tumor de Brenner (1%), este último derivado del epitelio urotelial. Los tumores epiteliales benignos son casi siempre serosos o mucinosos y aparecen en mujeres de 20 a 60 años. Suelen ser grandes (20 a 30 cm), bilaterales y en general son quísticos.

Los tumores epiteliales malignos suelen verse en mujeres de más de 40 años. Se presentan como tumoraciones sólidas que tienen zonas de necrosis y hemorragia. Los mayores de 10 a 15 cm por lo general ya se han diseminado en la cavidad abdominal, lo cual suele acabar en una carcinomatosis intraabdominal que ocasiona una obstrucción intestinal y renal, así como caquexia.

Aunque la mayor parte de los tumores ováricos son epiteliales, existen otras dos clases importantes de tumores ováricos: los tumores del estroma y los de las células germinales. Estos tumores se distinguen por su célula de procedencia, pero también por sus manifestaciones clínicas y su evolución natural, y con frecuencia se tratan de forma diferente (véase más adelante en el presente capítulo).

Las metástasis que se implantan en el ovario pueden proceder de tumores de la mama, colon, estómago y páncreas, y es clásica la descripción del tumor de Krukenberg, que se manifiesta por masas ováricas bilaterales a partir de un cáncer gastrointestinal metastásico secretor de mucina.

Estadificación y factores de pronóstico

La laparotomía suele ser la primera técnica empleada para establecer el diagnóstico. Los procedimientos menos invasores muchas veces ayudan a precisar la extensión de la diseminación tumoral. Entre ellos están la radiografía de tórax, la tomografía computadorizada abdominal y la ecografía abdominal y de la pelvis. Si la mujer tiene síntomas digestivos específicos puede realizarse un enema opaco o un estudio radiológico seriado del tubo digestivo. Los síntomas de la vejiga o las alteraciones de la función renal se pueden evaluar por cistoscopia o pielografía intravenosa.

Con una laparotomía de estadificación detallada se podrán evaluar el estadio y la extensión del proceso tumoral y se podrá practicar una citorreducción de las masas tumorales en las pacientes cuyo proceso está en fase avanzada. Una laparotomía correcta exige una incisión vertical lo bastante larga como para lograr un examen suficiente del contenido abdominal. Se debe observar la presencia, la cantidad y, si existe algo de líquido ascítico, realizar citología. En el tumor primario debe evaluarse la existencia de roturas, excrecencias o adherencias espesas. Es imprescindible realizar una cuidadosa inspección visual y manual del diafragma y de la superficie peritoneal. Junto con la histerectomía total y la ovariosalpingectomía bilateral por vía abdominal debe realizarse una omentectomía parcial y hay que inspeccionar los surcos paracólicos. Debe practicarse biopsia a los ganglios linfáticos pélvicos, paraaórticos y los del hilio renal. Como esta intervención permite precisar el estadio, establecer el pronóstico y evaluar la necesidad del tratamiento consecutivo, debe realizarla un cirujano con experiencia en la estadificación del cáncer de ovario. En los estudios efectuados se ha comprobado que en las pacientes operadas por oncoginecólogos, la estadificación fue correcta en 97% de los casos, frente a un 52 y un 35% cuando la estadificación fue realizada por tocólogos o ginecólogos y por cirujanos generales, respectivamente. Al término de la estadificación, 23% de las mujeres tenía un estadio I (cáncer confinado a uno o ambos ovarios); 13% estaba en el estadio II (tumor confinado a la pelvis menor); 47% correspondía al estadio III (tumor extendido, pero circunscrito, al abdomen), y un 16% al estadio IV (tumor extendido fuera de la pelvis y el abdomen). La supervivencia a los cinco años guarda relación con el estadio de la enfermedad, estadio I: 90%; estadio II: 70%; estadio III: 15 a 20%, y estadio IV: 1 a 5% (cuadro 83-1).

Cuadro 83-1. Estadificación y supervivencia de las neoplasias ginecológicas malignas

Estadio	Neoplasia ovárica	Supervivencia a los cinco años (%)	Neoplasia endometrial	Supervivencia a los cinco años (%)	Neoplasia del cuello uterino	Supervivencia a los cinco años (%)
0	—		—		Carcinoma *in situ*	100
I	Confinada al ovario	90	Confinada al cuerpo	89	Confinada al útero	85
II	Confinada a la pelvis	70	Afecta al cuerpo y al cuello uterino	80	Invasión que rebasa el útero pero no la pared pélvica	60
III	Diseminación intra-abdominal	15 a 20	Se extiende fuera del útero pero no de la pelvis menor	30	Se extiende a la pared de la pelvis, al tercio inferior de la vagina, o a ambos, o produce hidronefrosis	33
IV	Diseminación fuera del abdomen	1 a 5	Se extiende fuera de la pelvis menor o afecta a la vejiga o al recto	9	Invade la mucosa de la vejiga o el recto o se extiende más allá de la pelvis menor	7

El pronóstico del cáncer de ovario depende no sólo del estadio sino también de la cantidad de tumor residual y del grado histológico. Las pacientes que llegan al médico en fase avanzada pero que han quedado sin enfermedad residual relevante después de operarse tienen una mediana de supervivencia de 39 meses, frente a los 17 meses de las que tuvieron una resección tumoral subóptima.

El pronóstico de los tumores epiteliales depende mucho del grado histológico, y menos de la variedad histológica del tumor. Aunque los sistemas de graduación varían según los anatomopatólogos, todos esos sistemas indican un mejor pronóstico para los tumores bien diferenciados o moderadamente diferenciados y un peor pronóstico para los tumores de histología poco diferenciada. La supervivencia habitual a los cinco años de las pacientes en todos los estadios de la enfermedad es: tumores bien diferenciados, 88%; moderadamente diferenciados, 58%; poco diferenciados, 27 por ciento.

Es dudosa la importancia para el pronóstico de los niveles pre-operatorios y posoperatorios del CA-125. Los niveles séricos reflejan generalmente la magnitud de la masa tumoral, y los niveles altos suelen indicar la inextirpabilidad y una peor supervivencia. Unos niveles posoperatorios altos en general indican que hay enfermedad residual. La velocidad de descenso de las concentraciones del CA-125 durante el tratamiento inicial o su valor absoluto después de tres ciclos de quimioterapia guarda relación con el pronóstico, pero no es lo bastante exacto como para orientar las decisiones terapéuticas individualizadas. Incluso cuando los niveles de CA-125 se normalizan después de la intervención o la quimioterapia, una nueva laparotomía de "segunda

observación" descubre enfermedad residual en 60% de las mujeres.

Los factores genéticos y biológicos pueden influir en el pronóstico. Unos niveles tumorales de p53 altos se vinculan con un peor pronóstico en los casos avanzados. Los receptores del factor de crecimiento epidérmico en el cáncer de ovario se vinculan con un alto riesgo de avance, pero la mayor expresión del HER-2/neu ha proporcionado resultados pronósticos contradictorios, y se ha observado que la expresión del Mdr-1 carece de valor pronóstico. HER-2/neu se expresa profusamente en 20% de los cánceres de ovario y en este subgrupo de mujeres se ha observado mejoría por reacción al trastuzumab.

Tratamiento

La selección del tratamiento en las pacientes con cáncer epitelial de ovario depende del estadio, de la extensión del tumor residual y del grado histológico. En general, se divide a las pacientes en tres grupos: 1) las que tienen un cáncer de ovario en fase precoz (estadios I y II) y enfermedad residual microscópica o nula; 2) las pacientes en fase avanzada (estadio III) pero con tumor residual mínimo (<1 cm) después de la primera intervención, y 3) las pacientes con tumor residual voluminoso y en fase avanzada del tumor (estadios III o IV).

Las pacientes con tumores moderados o bien diferenciados y que están en estadio I y no tienen tumor residual no precisan tratamiento coadyuvante después de la intervención quirúrgica definitiva y tienen una supervivencia a los cinco años que supera 95%. En todas las demás pacientes con un proceso de cáncer en fase precoz y en aquéllas que pertenecen al estadio I y tienen un tumor de grado histológico de mal pronóstico, es probable que esté justificado el tratamiento coadyuvante; el cisplatino como único quimioterapéutico, o una combinación de fármacos que incluya platino, mejoran la supervivencia en 8% (82 contra 76%, p = 0.08).

En las pacientes con un cáncer avanzado (estadio III) pero con enfermedad residual nula o limitada después de la operación de citorreducción definitiva (cerca de 50% de todas las pacientes en el estadio III), el tratamiento básico es la quimioterapia de combinación basada en el platino. Alrededor de 70% de las mujeres responde a la primera pauta de quimioterapia de combinación, y un 40 a 50% muestra regresión completa del proceso. Sólo 50% de estas pacientes no tiene residuos del tumor si se repite la estadificación quirúrgica. Son activas diversas combinaciones, pero un estudio prospectivo aleatorizado de paclitaxel y cisplatino en que se compararon el primer fármaco junto con el carboplatino en mujeres con enfermedad avanzada después de ablación óptima, mostró resultados equivalentes (mediana hasta la evolución, 20.7 en comparación con 19.4 meses; mediana de supervivencia, 57.4 en comparación con 48.7 meses), pero con el carboplatino hubo disminución significativa de las reacciones tóxicas. El régimen mencionado, que incluye paclitaxel, 175 mg/m^2 en goteo intravenoso durante 3 h y el carboplatino con ajuste de dosis a 7.5 del área debajo de la curva (*area under the curve*, AUC) es el tratamiento más indicado en mujeres que llegaron a una etapa avanzada de la enfermedad sin recibir tratamiento.

Las pacientes en fase avanzada de su proceso de cáncer (estadios III y IV) y con enfermedad residual voluminosa generalmente se tratan también con una pauta combinada de paclitaxel y platino, aunque el pronóstico global es peor, la supervivencia a los cinco años puede alcanzar 10 a 15 por ciento.

Antiguamente, las pacientes que lograban una respuesta inicial excelente a la quimioterapia y que no tenían manifestaciones clínicas del tumor se sometían a una laparotomía de segunda observación. Esta intervención rara vez descubre tumor residual en las pacientes con cánceres de ovario en estadio I o en los tumores de células germinales y, en gran parte, ha sido abandonada. Incluso en los estadios II y III de los tumores epiteliales, la laparotomía de segunda observación por sí misma no prolonga la supervivencia, y no es posible recomendar su empleo sistemático. El tratamiento de sostén (12 ciclos de paclitaxel cada 28 días) puede

prolongar la supervivencia sin avance de la neoplasia en mujeres que alcanzan respuesta completa; no se ha demostrado efecto alguno en la supervivencia global.

Las pacientes en fase avanzada de la enfermedad y cuyas manifestaciones recidivan después de un tratamiento inicial no suelen curarse, pero mejoran considerablemente con intervenciones dirigidas a aliviar la obstrucción intestinal, con la radioterapia local encaminada a mitigar la compresión o el dolor producidos por las masas tumorales o sus metástasis, o con la quimioterapia paliativa. La elección de la quimioterapia paliativa depende de la primera pauta administrada y de los indicios de resistencia a los fármacos. A menudo, las pacientes que han obtenido una regresión completa de seis meses o más responden a un nuevo ciclo de inducción con los mismos fármacos, algo mucho menos frecuente en quienes han sufrido una recidiva en los primeros seis meses. Los quimioterapéuticos con una eficacia superior a 15% en las pacientes que han recaído después de un primer ciclo de quimioterapia de combinación son: gemcitabina, topotecán, doxorrubicina liposómica y vinorelbina. Se puede aplicar quimioterapia intraperitoneal (habitualmente cisplatino) si existen residuos del tumor de pequeño volumen ($<1\ cm^3$). Los progestágenos y los antiestrógenos logran respuesta en 5 a 15% de las pacientes, con efectos secundarios mínimos.

Las pacientes con tumores de bajo potencial maligno, incluso con enfermedad en etapa avanzada, tienen mayor supervivencia cuando se tratan con cirugía sola. No ofrecen utilidad adicional la radioterapia ni la quimioterapia.

Tumores de células germinales del ovario

Menos de 5% de todos los tumores ováricos procede de las células germinales, como el teratoma, el disgerminoma, el tumor del saco vitelino y el carcinoma embrionario. Los tumores ováricos de células germinales suelen aparecer en mujeres jóvenes (constituyen 75% de las neoplasias ováricas malignas observadas en mujeres menores de 30 años), muestran una evolución natural excepcionalmente agresiva, y muchas veces curan con quimioterapia y con intervenciones menos extensas que no provocan esterilidad. Las mujeres que se han curado de estos procesos malignos son capaces de concebir y tener hijos normales.

Estas neoplasias pueden dividirse en tres grupos: 1) tumores benignos (generalmente quistes dermoides); 2) tumores malignos, que tienen su origen en quistes dermoides, y 3) tumores primitivos malignos de células germinales, como el disgerminoma, los tumores del saco vitelino, los teratomas inmaduros, los carcinomas embrionarios y el coriocarcinoma.

Los quistes dermoides son teratomas quísticos generalmente revestidos de epidermis y anejos cutáneos. Con frecuencia contienen cabellos y hueso calcificado o dientes, que pueden verse en una radiografía convencional de la pelvis. Casi siempre se curan por extirpación quirúrgica. Cerca de 1% de estos tumores contiene elementos malignos que en general corresponden a un carcinoma escamoso.

Los tumores malignos de las células germinales suelen ser grandes (16 cm de mediana). Rara vez son bilaterales, salvo el disgerminoma (10 a 15% de bilateralidad). La presentación habitual es en forma de dolor abdominal o pélvico en una mujer joven. Para el diagnóstico y el tratamiento de estas pacientes se utilizan los niveles séricos de gonadotropina coriónica humana beta (*beta-human chorionic gonadotropin*, β-hCG) y la fetoproteína alfa. Antes de la utilización de la quimioterapia, el tratamiento sistemático era la cirugía amplia, pero ahora se ha sustituido por una evaluación detallada de la extensión del proceso tumoral seguida de una resección de las masas más voluminosas con conservación de ovario, útero y cuello uterino, siempre que sea posible. De este modo, la mujer conserva la fertilidad. Con la estadificación quirúrgica, un 60 a 75% de las mujeres se encuentra en el estadio I, y un 25 a 30% en el estadio III de la enfermedad. Los estadios II y IV son poco frecuentes.

La mayor parte de los tumores malignos de células germinales se trata con quimioterapia después de ser operados. Se han logrado supervivencias de 95% a largo plazo en pacientes en estadios I a III con las pautas utilizadas en el cáncer testicular, como la PVB (cisplatino, vinblastina, bleomicina) y la BEP (bleomicina, 30 U semanales por vía IV; etopósido, 100 mg/m^2 los días uno y cinco; y cisplatino, 20 mg/m^2 los días uno y cinco), administrando tres o cuatro ciclos con intervalos de 21 días. Esta pauta constituye el tratamiento preferente para todos los tumores malignos de células germinales, salvo para el teratoma inmaduro de grado I y estadio I, en el que la cirugía sola es suficiente, y quizá en el disgerminoma en estadio precoz, en el que se emplean la cirugía y la radioterapia.

El disgerminoma es un tumor ovárico equivalente al seminoma testicular y es muy radiosensible. La supervivencia sin enfermedad a los cinco años es de 100% en estadios precoces, y de 61% en el estadio III. Desgraciadamente, la radioterapia causa esterilidad en muchas pacientes. La quimioterapia con BEP tiene una eficacia equiparable o mayor y no provoca esterilidad. En las pacientes con un disgerminoma resecado de forma incompleta, la supervivencia a los dos años sin enfermedad fue de 95%, sin que se observara esterilidad. Estos datos han hecho que en la mayoría de las mujeres la quimioterapia de combinación (BEP) haya reemplazado a la radioterapia posoperatoria como tratamiento preferente del disgerminoma ovárico.

Tumores del estroma ovárico

Los tumores del estroma ovárico constituyen menos de 10% de los tumores del ovario. Se les designa según el tejido del estroma del que proceden: de células de la granulosa, de la teca, de Sertoli, de Leydig y de células productoras de colágena. Los tumores de las células de la teca y la granulosa aparecen ante todo en los tres primeros decenios de la vida. A menudo, los tumores de la granulosa elaboran estrógenos y ocasionan trastornos menstruales, hemorragia y pubertad precoz. En un 5% de estas mujeres puede aparecer un carcinoma endometrial relacionado quizá con el hiperestrogenismo persistente. Los tumores de las células de Sertoli y Leydig, si son funcionantes, elaboran andrógenos causantes de virilización e hirsutismo. Cerca de 75% de estos tumores de células del estroma se descubren en el estadio I y se pueden curar con una histerectomía total y una ovariosalpingectomía bilateral por vía abdominal. Los tumores del estroma suelen crecer lentamente y pueden recidivar cinco a 10 años después de la primera intervención. No se ha demostrado que la radioterapia ni la quimioterapia sean eficaces de forma sistemática y el tratamiento quirúrgico sigue siendo el método terapéutico principal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Carcinoma de la trompa de Falopio

La trompa de Falopio es el lugar en el que el cáncer del aparato genital femenino asienta con menos frecuencia a pesar de que su epitelio es más extenso que el del ovario, donde el cáncer epitelial es 20 veces más frecuente. Cada año se detectan alrededor de 300 casos nuevos, 90% de los cuales son adenocarcinomas papilares serosos, y el resto son tumores mixtos mesodérmicos, endometrioides y de células de transición. Se encuentran mutaciones de *BRCA-1* y *BRCA-2* en 7% de los casos. Los rasgos macroscópicos y microscópicos, así como la propagación de este tumor, son similares a los del cáncer de ovario, pero pueden distinguirse si el tumor procede del endosálpinx, si el epitelio tubárico muestra rasgos intermedios entre benigno y maligno, y si los ovarios y el endometrio son normales o están mínimamente afectados. El diagnóstico diferencial debe realizarse con el cáncer de ovario primario o metastásico, la salpingitis crónica, la salpingitis tuberculosa, la salpingitis ístmica nudosa y los artificios de la cauterización.

A diferencia del cáncer de ovario, es frecuente que estas pacientes presenten síntomas precoces, que suelen consistir en hemorragia vaginal posmenopáusica, dolores y leucorrea. La estadificación quirúrgica es similar a la utilizada en el cáncer de ovario, y el pronóstico guarda relación con el estadio y la extensión de la enfermedad residual. A las pacientes en estadios I y II se acostumbra tratarlas únicamente con cirugía, o bien con cirugía y radioterapia de la pelvis, aunque no hay pruebas claras de que la irradiación prolongue la supervivencia (supervivencia a los cinco años en estadio I: 74 frente a 75%, en estadio II: 43 frente a 48%). Las pacientes pertenecientes a los estadios III y IV se tratan con la misma pauta quimioterapéutica utilizada en el carcinoma ovárico avanzado, y la supervivencia a los cinco años es parecida (del 20% en el estadio III y de 5% en el estadio IV).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Cáncer de útero

El carcinoma endometrial es la neoplasia maligna más frecuente de la pelvis femenina. Cada año se diagnostican alrededor de 40 300 casos nuevos, aunque con gran frecuencia (75%) el diagnóstico se establece cuando la neoplasia está circunscrita al cuerpo del útero, por lo que muchos tumores se pueden curar. Las 7 000 muertes anuales que causa el cáncer de útero significan que este tumor ocupe sólo el séptimo lugar como causa de muerte por cáncer en las mujeres. Es principalmente una neoplasia de mujeres posmenopáusicas, aunque hay un 25% de casos que aparecen en mujeres menores de 50 años y un 5% en menores de 40 años. Es un proceso frecuente en el este de Europa y Estados Unidos, y bastante más raro en Asia.

Los rasgos fenotípicos y los factores de riesgo más frecuentes en las pacientes con cáncer endometrial son la obesidad, los trastornos de la menstruación, un índice de fertilidad bajo, la menopausia tardía, la ausencia de ovulación y las hemorragias posmenopáusicas. Muchos de estos caracteres sugieren que una exposición no neutralizada a los estrógenos de origen endógeno o exógeno puede desempeñar un papel causal esencial. El riesgo se duplica en las mujeres que toman tamoxifén para tratar o prevenir el cáncer de mama.

Las edades de máxima aparición del carcinoma endometrial son los decenios sexto y séptimo de la vida. Los síntomas suelen ser: secreción vaginal anormal (90%); hemorragia anormal (80%), que suele ser posmenopáusica, y leucorrea (10%). El estudio de las pacientes con un posible cáncer endometrial requiere una historia y una exploración física y ginecológica, seguidas de una biopsia endometrial o una dilatación del cuello uterino con legrado fraccionado. Se pueden utilizar técnicas ambulatorias como la biopsia endometrial o el legrado por aspiración, pero sus resultados sólo tienen valor concluyente si son positivos.

Del 75 al 80% de todos los carcinomas endometriales son adenocarcinomas, y el pronóstico depende del estadio, del grado histológico y del grado de invasión del miometrio. Los tumores de grado I son carcinomas muy diferenciados, los de grado II contienen algunas zonas sólidas y los de grado III son, en gran parte, sólidos o indiferenciados. Se observan adenocarcinomas con diferenciación epidermoide en un 10% de las pacientes; la forma más diferenciada se denomina *adeno-acantoma,* y la menos diferenciada se denomina *carcinoma adenoescamoso*. Son menos frecuentes otras variedades histológicas: el carcinoma mucinoso (5%) y el carcinoma papilar seroso (<10%). Este último tiene una evolución natural similar a la del carcinoma ovárico. Otras formas

histológicas más raras son el carcinoma secretor (2%), el ciliado de células claras y el indiferenciado.

Para estadificar el cáncer endometrial se necesita una intervención quirúrgica que permita establecer la extensión del proceso y el grado de invasión del miometrio. Hay que tomar muestras del líquido peritoneal; explorar el abdomen y la pelvis; y realizar una linfadenectomía de los ganglios pélvicos y paraaórticos, dependiendo de la histología, del grado y de la profundidad de la invasión de la muestra del útero recogida y sometida a cortes por congelación. Realizada esta evaluación y estadificación, un 74% de las pacientes se encuentra en estadio I, 13% en estadio II, 9% en estadio III, y 3% en estadio IV. La supervivencia a los cinco años es la siguiente: en estadio I: 89%; en estadio II: 80%; en estadio III: 30%, y en estadio IV: 9% (cuadro 83-1).

En las pacientes con un carcinoma endometrial no complicado resulta eficaz el tratamiento quirúrgico: histerectomía total y ovariosalpingectomía bilateral por vía abdominal. Se ha utilizado la radioterapia preoperatoria y posoperatoria y, aunque así disminuyen las recidivas en el muñón vaginal, la supervivencia no se modifica. Está justificada la radioterapia intracavitaria o externa en las mujeres con tumores de grado histológico desfavorable, con invasión profunda del miometrio o con afección extensa del segmento inferior del útero o del cuello uterino.

Alrededor de 15% de las mujeres tiene sólo extensión al cuello uterino del carcinoma endometrial (estadio II) y el tratamiento depende de la intensidad de esta invasión. Una invasión superficial del cuello uterino se puede tratar como el carcinoma en estadio I, pero si la invasión del cuello es extensa se necesita histerectomía radical o radioterapia preoperatoria seguida de una histerectomía extrafascial. Cuando el proceso se ha extendido fuera del útero, pero sigue estando dentro de la pelvis menor (estadio III), el tratamiento suele consistir en cirugía más irradiación. Las pacientes que tienen sólo invasión del ovario y las trompas de Falopio suelen evolucionar bien con este tratamiento (supervivencias de 80% a los cinco años). Otras pacientes en estadio III con un proceso tumoral extendido más allá de los anejos y las que tienen un carcinoma endometrial seroso tienen un pronóstico considerablemente peor (supervivencia de 15% a los cinco años).

Las pacientes en estadio IV (extensión extraabdominal o invasión de la vejiga o el recto) se suelen tratar sintomáticamente con radioterapia, cirugía, progestágenos, o combinaciones de estas modalidades. Los progestágenos consiguen respuestas en un 25% de las pacientes. Los tumores bien diferenciados responden con mayor frecuencia y las respuestas pueden guardar relación con la magnitud con que el tumor expresa los receptores de la progesterona. Los progestágenos que más se emplean son hidroxiprogesterona (Dilalutin), megestrol (Megace) y desoxiprogesterona (Provera), y todas con tasas semejantes de respuestas; y el antiandrógeno tamoxifén (Nolvadex) que produce respuestas en un 10 a 25% de las pacientes en situaciones de rescate.

La quimioterapia no es muy satisfactoria en el carcinoma endometrial avanzado. Los fármacos que en monoterapia resultan más eficaces con tasas de respuesta constantes de 20% o más son: cisplatino, carboplatino, doxorrubicina, epirrubicina y paclitaxel. Combinando estos fármacos y

añadiendo o no progestágenos, se obtienen tasas de respuestas similares a las que se consiguen con cada uno de estos medicamentos por separado.

Cáncer de cuello uterino

Anteriormente, el carcinoma de cuello uterino era la causa más frecuente de muerte por cáncer en la mujer, pero en los últimos 30 años su tasa de mortalidad ha disminuido en un 50% a causa de la generalización del frotis de Papanicolaou. En el año 2004, hubo aproximadamente 10 500 casos nuevos de cáncer de cuello uterino invasor y más de 50 000 casos de carcinoma *in situ.* Se produjeron 3 900 casos de muerte por esta enfermedad, sin que en cerca de 85% de ellos se efectuara en ningún momento un frotis de Papanicolaou. Este proceso sigue siendo el cáncer ginecológico más importante en los países subdesarrollados. Se da más en los grupos socioeconómicos menos favorecidos, en mujeres que comienzan precozmente a tener relaciones sexuales, en las que tienen múltiples compañeros sexuales y en las fumadoras. Muchos de estos factores sugieren la existencia de una transmisión venérea. El virus del papiloma humano (*human papilloma virus*, HPV) tiene un papel causal importante. Se han aislado más de 66 tipos de este virus y muchos de ellos se vinculan con verrugas genitales. Los tipos vinculados al carcinoma del cuello uterino son 16, 18, 31, 45, y de 51 a 53. Estos virus, junto con otros muchos tipos, se asocian también a neoplasia intraepitelial cervical (*cervical intraepithelial neoplasia*, CIN). La proteína E7, un producto del HPV-16, se une al gen supresor tumoral Rb, inactivándolo, y a la proteína E6 del HPV-18 que tiene una secuencia de aminoácidos homóloga al antígeno T grande SV40 y capacidad para unirse al gen supresor tumoral p53 e inactivarlo. Las proteínas E6 y E7 son necesarias y suficientes como para causar la transformación celular *in vitro.* Estos fenómenos de unión e inactivación pueden explicar los efectos cancerígenos de los virus (cap. 169).

La vacuna contra el HPV patológico se muestra muy promisoria como forma de prevención del cáncer cervicouterino. La aplicación de la vacuna (que incluye 16 isotipos de HPV) en un estudio doble ciego de 2 392 mujeres, evitó totalmente la infección por el virus, y en las vacunadas no se identificaron casos de CIN vinculada con ese tipo de vacunas. La vacuna mencionada es promisoria, pero al final se necesitarán vacunas polivalentes que incorporen todos los tipos patológicos conocidos del virus de papiloma humano.

La infección no complicada de la parte inferior del aparato genital femenino por el HPV y la atipia de los condilomas puede agravarse y evolucionar a una CIN. Se trata de una lesión que precede al carcinoma de cuello uterino invasor y se distingue una lesión intraepitelial epidermoide (*squamous intraepithelial lesion*, SIL) de escasa malignidad, una SIL de gran malignidad y un carcinoma *in situ.* En el carcinoma *in situ* se encuentran signos citológicos de neoplasia no invasora de la membrana basal, y a veces persiste sin cambios durante 10 a 20 años, pero al final se convierte en un carcinoma invasor.

El frotis de Papanicolaou tiene una exactitud de 90 a 95% para diagnosticar las lesiones precoces, como la CIN, pero carece de sensibilidad para descubrir un cáncer cuando existe un tumor

francamente invasor o masas fungosas. La inflamación, la necrosis y las hemorragias pueden dar positivos falsos del frotis, y es preciso realizar biopsia con control colposcópico siempre que exista cualquier lesión visible en el cuello uterino independientemente de los resultados del frotis de Papanicolaou. La American Cancer Society recomienda que las mujeres que han empezado a tener relaciones sexuales o las mayores de 20 años se sometan a un frotis anual durante dos años consecutivos. Si son negativos, debe repetirse el frotis cada tres años. El American College of Obstetrics and Gynecology aconseja que cada año se realicen un frotis de Papanicolaou, una exploración ginecológica sistemática y una exploración de las mamas. Los resultados de los frotis de Papanicolaou se pueden clasificar como normales (que comprenden alteraciones benignas, reactivas o de reparación); células escamosas atípicas de significado indeterminado (*atypical squamous cells of undetermined significance*, ASCUS) o no es posible excluir SIL de grado alto (ASC-H); CIN de bajo o alto grado; o francamente malignos. Las mujeres con ASCUS, ASC-H o CIN de bajo grado deben repetir la citología tres a seis meses después y deben hacerse pruebas de detección del HPV. Las mujeres con CIN de alto grado o frotis francamente malignos deben someterse a una biopsia cervical bajo control colposcópico. En la colposcopia se emplea un microscopio binocular y ácido acético a 3% que, aplicado al cuello uterino, colorea de blanco las zonas anormales y de esa forma puede practicarse biopsia directamente. Se debe seguir realizando la conización si se sospecha un tumor endocervical, si la colposcopia es incompleta o insuficiente, si se diagnostica un carcinoma microinvasor por biopsia, o cuando hay discrepancia entre el frotis de Papanicolaou y los datos de la colposcopia. La conización basta por sí sola para tratar la CIN de muchas pacientes, aunque puede ser suficiente una extirpación menos amplia con electrocauterio.

Cerca de 80% de los carcinomas invasores del cuello uterino son carcinomas epidermoides; 10 a 15% son adenocarcinomas; entre 2 y 5% son tumores adenoescamosos con estructuras epiteliales y glandulares, y un 1 a 2% son tumores mesonéfricos de células claras.

Las pacientes con cáncer de cuello uterino generalmente consultan por hemorragias anormales o manchado poscoital que puede aumentar y volverse intermenstrual o producir menstruaciones abundantes. También pueden observarse secreción vaginal amarillenta, dolores lumbosacros y síntomas urinarios.

La estadificación del carcinoma de cuello uterino se hace por el cuadro clínico y a menudo se complementa con una exploración ginecológica con anestesia acompañada de cistoscopia y proctoscopia. Generalmente se necesitan también radiografías de tórax, pielografía intravenosa y una tomografía computadorizada, y se puede utilizar la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) para evaluar la extensión extracervical del tumor. El estadio 0 representa el carcinoma *in situ;* el estadio I el tumor confinado al cuello uterino; el estadio II indica una invasión que rebasa al cuello uterino pero no alcanza la pared de la pelvis ni el tercio inferior de la vagina; el estadio III corresponde a un tumor que invade la pared de la pelvis o el tercio inferior de la vagina o que provoca hidronefrosis; y el estadio IV se manifiesta por invasión de la mucosa de la vejiga o del recto o por una extensión que sobrepasa la pelvis menor. La supervivencia a los cinco años es la siguiente: estadio I: 85%, estadio II: 60%, estadio III: 33%, y estadio IV: 7% (cuadro 83-1).

El carcinoma *in situ* (estadio 0) se puede tratar con éxito mediante la resección de un cono de tejido o por histerectomía abdominal. En el estadio I se obtienen resultados aparentemente equiparables con la histerectomía radical y la radioterapia. Las pacientes en estadios II a IV se tratan principalmente con radioterapia radical o tratamiento de modalidades combinadas. La linfadenectomía retroperitoneal carece de valor terapéutico demostrado. La evisceración pélvica, aunque poco frecuente, se efectúa para tratar los cánceres persistentes o que producen recidivas centrales. Después de esta intervención suele ser posible la reconstrucción de la vagina, la vejiga y el recto.

En las mujeres con enfermedad avanzada local (estadios IIB a IVA), la supervivencia mejora administrando quimioterapia basada en el platino junto con radioterapia, en comparación con la radioterapia sola. Una pauta de uso frecuente es el cisplatino, en dosis de 75 mg/m^2 durante 4 h, seguido de 4 g de 5-fluorouracilo (5-FU) administrados en infusión durante 96 h en los días uno a cinco de la radioterapia. Se deben administrar dos ciclos adicionales de quimioterapia con intervalos de tres semanas. La quimiorradioterapia concurrente en una extensa gama de estadios y presentaciones redujo el riesgo de recidiva en un 30 a 50% y constituye el tratamiento preferente de los estadios IIB a IV del carcinoma de cuello uterino.

La quimioterapia se ha empleado en las pacientes con un cáncer avanzado e inextirpable, o en las recidivas. Son eficaces en ≥20% de los casos los siguientes productos: cisplatino, 5-FU, ifosfamida e irinotecán. Ninguna combinación de fármacos ha demostrado su superioridad sobre el empleo de éstos de forma aislada. Se ha estudiado también la quimioterapia intraarterial, antes o después de la intervención, pero esta técnica se vincula con efectos tóxicos locales considerables y con tasas de respuesta de 20 por ciento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumor trofoblástico del embarazo

Las enfermedades trofoblásticas gestacionales son un grupo de trastornos interrelacionados cuyo espectro abarca desde la mola hidatiforme benigna hasta el cáncer trofoblástico (tumor trofoblástico en la placenta y coriocarcinoma). Las formas cancerosas representan menos de 1% de todos los canceres del aparato genital de la mujer y pueden curarse con quimioterapia apropiada. En Estados Unidos se han vuelto raras las muertes por esta enfermedad.

Aspectos epidemiológicos

La incidencia aproximada del tumor trofoblástico es de 1 en 1 500 embarazos en Estados Unidos, y unas 10 veces más alta en Asia. Una edad en la madre superior a 45 años supone un factor de riesgo para la mola hidatiforme, y también lo es el antecedente de un embarazo molar anterior. El coriocarcinoma aparece en uno de cada 25 000 embarazos, o una vez de cada 20 000 nacidos vivos. El antecedente de mola hidatiforme representa un factor de riesgo para el coriocarcinoma. Una mujer con embarazo molar tiene una probabilidad 1 000 veces mayor de padecer un coriocarcinoma que otra mujer con un embarazo anterior que llegó a término con normalidad.

Anatomía patológica y etiología

Las neoplasias trofoblásticas se dividen morfológicamente en mola hidatiforme parcial o completa, mola invasora, trofoblastomas placentarios y coriocarcinomas. La mola hidatiforme contiene racimos de vellosidades con cambios hidrópicos, hiperplasia del trofoblasto y ausencia de vasos fetales. Las molas invasoras se distinguen sólo porque invaden el miometrio uterino. Los tumores trofoblásticos placentarios están formados predominantemente por células citotrofoblásticas que proceden del sitio de implantación de la placenta. El coriocarcinoma contiene tejido trofoblástico anaplásico con elementos de dos clases: citotrofoblásticos y sincitiotrofoblásticos, pero sin que se encuentren vellosidades identificables.

Las molas completas se deben a disomía uniparental, en la que por mecanismos desconocidos se produce la pérdida de los genes maternos (23 autosomas más X) y ello va seguido de duplicación del genoma haploide paterno (23 autosomas más X). En algunos casos (5%) las molas se deben a fecundación de un óvulo vacío por espermatozoides anómalos, dando lugar a un genotipo 46XY o 46XX. Las molas parciales se deben a la fecundación dispérmica de un óvulo acompañada de retención de la serie haploide de los cromosomas maternos, lo que origina una triploidia diándrica (cap. 56).

Manifestaciones clínicas

Los embarazos molares generalmente producen síntomas en el primer trimestre, como hemorragias, embarazos ectópicos o amenazas de aborto. El útero es más grande de lo que corresponde a la edad de gestación y las concentraciones de β-hCG son mayores de lo esperado. No se perciben las partes fetales ni se oyen sus tonos cardíacos. El diagnóstico suele establecerse cuando desde el útero se evacuan formaciones parecidas a racimos de uvas, pero la mola hidrópica también puede demostrarse por ecografía. Las pacientes con un posible embarazo molar deben someterse a una radiografía de tórax, exploraciones ginecológicas minuciosas y a un control seriado semanal de los niveles de gonadotropina coriónica humana beta.

Tratamiento

Las pacientes con mola hidatiforme deben someterse a un vaciamiento quirúrgico seguido de control posquirúrgico de los niveles de β-hCG. En la mayor parte de los casos (80%) el título de β-hCG desciende progresivamente en los ocho a 10 días siguientes a la evacuación (la vida media sérica es de 24 a 36 h). Hay que vigilar mensualmente a estas pacientes, que deben evitar quedarse embarazadas por lo menos durante un año. Las pacientes en quienes se descubre una mola invasora por medio del legrado se tratan por lo general con histerectomía y quimioterapia. Aproximadamente 50% de las pacientes con coriocarcinoma presenta esta neoplasia maligna después de un embarazo molar, y en la otra mitad la neoplasia aparece después de un aborto, de un embarazo ectópico o, en ocasiones, después de un embarazo a término normal.

La quimioterapia se emplea generalmente para los tumores trofoblásticos del embarazo y también se utiliza a menudo en la mola hidatiforme si los niveles de β-hCG se elevan, dibujan una meseta o si aparecen metástasis. Las pacientes con mola invasora o con coriocarcinoma tienen que tratarse con quimioterapia. Existen varias pautas eficaces, como el metotrexato en dosis de 30 mg/m^2 semanales por vía intramuscular, hasta que se normalizan los títulos de β-hCG. Sin embargo, cuando se emplea el metotrexato (1 mg/kg) a días alternos durante cuatro días seguido de ácido folínico (0.1 mg/kg) por vía intravenosa administrado 24 h después del metotrexato se consiguen tasas de curación ≥90% con pocos efectos tóxicos. Los ciclos se prosiguen generalmente de forma intermitente hasta que los niveles de β-hCG se vuelven indetectables durante tres semanas consecutivas, y a continuación se vigila mensualmente a las pacientes durante un año.

Las pacientes con tumores de alto riesgo (cifras altas de β-hCG, manifestaciones de la enfermedad cuatro meses, o más, después del embarazo precedente, metástasis hepáticas o cerebrales o fracaso del metotrexato como fármaco único) se tratan primero con quimioterapia de combinación. Regímenes eficaces son EMA-CO (combinación cíclica, sin resistencia cruzada, de etopósido, metotrexato y dactinomicina, que se alternan con ciclofosfamida y vincristina); cisplatino, bleomicina y vinblastina; y cisplatino, etopósido y bleomicina. La combinación de EMA-CO constituye el régimen más indicado en mujeres con enfermedad de riesgo alto, por los excelentes índices de supervivencia (>80%) y menores reacciones tóxicas. El empleo de etopósido comporta un riesgo de 1.5% de padecer leucemia mieloblástica a lo largo de la vida (riesgo relativo 16). A las

pacientes con metástasis cerebrales o hepáticas se las suele tratar con irradiación local de los focos metastásicos además de la quimioterapia. Los estudios a largo plazo de las pacientes que se han curado de un tumor trofoblástico no han podido demostrar que haya mayores riesgos de complicaciones para la madre o de anomalías fetales en los embarazos ulteriores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Barakat RR et al: Corpus epithelial tumors, in *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 3d ed, WJ Hoskins et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 919–959

Bolis G et al: EMA/CO regimen in high-risk gestational trophoblastic tumor (GTT). Gynecol Oncol 31:439, 1988 [PMID: 2846414]

Creasman WT, DiSaia PJ: Screening in ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 165:7, 1991 [PMID: 1853918]

Goldstein DP: Gestational trophoblastic neoplasia in the 1990's. Yale J Biol Med 64:639, 1991 [PMID: 1667240]

Hacker NF: Uterine cancer, in *Practical Gynecologic Oncology*, 2d ed, JS Berek, NF Hacker (eds). Baltimore, Williams & Wilkins, 1994, pp 285–326

Jacobs IJ: Screening for ovarian cancer: A pilot randomized trial. Lancet 353:1207, 1999 [PMID: 10217079]

Koutsky LA: A controlled trial of a human papilloma virus type 16 vaccine. N Engl J Med 347:1645, 2002 [PMID: 12444178]

Markman M et al: Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group Trial. J Clin Oncol 21:2460, 2003 [PMID: 12829663]

McGuire WP et al: Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. N Engl J Med 334:1, 1996 [PMID: 7494563]

Morris M et al: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N Engl J Med 340:1137, 1999 [PMID: 10202164]

Ozols RF et al: Epithelial ovarian cancer, in *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 3d ed, WJ Hoskins et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000, pp 981–1057

Ozols RF et al: Randomized phase III study of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 18:356a, 1999

Petricoin EF et al: Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. Lancet 359:572, 2002 [PMID: 11867112]

Solomon D et al: The 2001 Bethesda System. JAMA 287:2114, 2002 [PMID: 11966386]

Stehman FB et al: Innovations in the treatment of invasive cervical cancer. Cancer 98:2052, 2003 [PMID: 14603542]

VanderBurg ME et al: Intervention debulking surgery does improve survival in advanced epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 332:629, 1995

Williams S et al: Adjuvant therapy of ovarian germ cell tumors with cisplatin, etoposide and leomycin: A trial of the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol 12:701, 1994 [PMID: 7512129]

Wright JD, Mutch DG: Treatment of high-risk gestational trophoblastic tumors. Clin Obstet Gynecol 46:593, 2003 [PMID: 12972740]

Young RC et al: Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective trials. N Engl J Med 327:1021, 1990

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Sarcomas de los tejidos blandos y del hueso: introducción

Los sarcomas son neoplasias mesenquimatosas malignas infrecuentes (menos de 1% de todos los tumores malignos) que se originan en el hueso y en los tejidos blandos. La mayor parte de estas neoplasias son de origen mesodérmico, aunque unas pocas proceden del neuroectodermo, y su biología es distinta a la de las neoplasias malignas habituales de origen epitelial. Los sarcomas afectan a todos los grupos de edad: un 15% se observa en niños menores de 15 años; y un 40% aparece pasados los 55 años. Los sarcomas son uno de los tumores sólidos más comunes en la infancia y constituyen la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer en los niños. Los sarcomas pueden dividirse en dos grupos: los de origen óseo y los que derivan de los tejidos blandos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Sarcomas de los tejidos blandos

Los tejidos blandos comprenden los músculos, los tendones, la grasa, el tejido fibroso, el tejido sinovial, los vasos y los nervios. Alrededor del 60% de los sarcomas de los tejidos blandos se origina en los miembros, siendo tres veces más frecuentes en los miembros inferiores que en los superiores. En 30% de los casos se localiza en el tronco y en 40% son retroperitoneales. En el resto (10%) se trata de tumores de cabeza y cuello.

Incidencia

En Estados Unidos en 2004 se registraron aproximadamente 8 680 casos nuevos de sarcomas de los tejidos blandos. La incidencia anual por edades es cercana a 2 por 100 000 habitantes, pero esta cifra varía según la edad. Los sarcomas de los tejidos blandos constituyen 0.7% de todos los cánceres que aparecen en la población general y 6.5% de las neoplasias malignas que afectan a los niños.

Epidemiología

La transformación maligna de un tumor benigno de los tejidos blandos es sumamente infrecuente, a excepción de los tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos (neurofibrosarcoma, schwannoma maligno) que pueden formarse a partir de los neurofibromas que presentan los pacientes con neurofibromatosis. Se afirma que hay varios factores causales implicados en la génesis de los sarcomas de los tejidos blandos.

Factores ambientales

En casos raros intervienen traumatismos o alguna lesión previa, pero los sarcomas pueden formarse en el tejido cicatrizal que queda tras una intervención, quemadura, fractura o implantación de un cuerpo extraño ocurridas con anterioridad. También pueden intervenir patogénicamente los cancerígenos químicos, como los hidrocarburos policíclicos, el amianto y la dioxina.

Factores yatrógenos

Los sarcomas óseos o de los tejidos blandos aparecen en los pacientes con cáncer sometidos a radioterapia. El tumor prácticamente siempre se desarrolla en el campo irradiado. El riesgo aumenta con el tiempo.

Virus

El sarcoma de Kaposi (*Kaposi sarcoma*, KS) vinculado con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo 1, el KS clásico y el KS en varones homosexuales VIH negativos son causados por el virus herpético humano (*human herpesvirus*, HHV) 8 (cap. 166). Ningún otro sarcoma guarda relación con virus.

Factores inmunitarios

La inmunodeficiencia congénita o adquirida, incluida la inmunodepresión causada por los tratamientos, aumenta el riesgo de sarcomas.

Factores genéticos

El síndrome de Li-Fraumeni es un cuadro de cáncer familiar en el que los individuos afectados tienen alteraciones del gen de supresión tumoral p53 en la línea de las células germinales y una mayor incidencia de sarcomas de los tejidos blandos y de otras neoplasias malignas, como cáncer de mama, osteosarcomas, tumores cerebrales, leucemias y carcinomas suprarrenales (cap. 68). La neurofibromatosis 1 (NF-1, forma periférica, enfermedad de von Recklinghausen) se caracteriza por la existencia de abundantes neurofibromas y manchas café con leche. Alguna que otra vez, los neurofibromas sufren degeneración maligna y se transforman en tumores malignos de las vainas de los nervios periféricos. El gen de la NF-1 está situado en la región pericentromérica del cromosoma 17 y codifica la neurofibromina, una proteína de supresión tumoral que posee capacidad para activar la GTPasa (trifosfatasa de guanosina), que inhibe la función Ras (cap. 358). La mutación del locus *Rb-1* (cromosoma 13q14) en la línea de células germinales de los pacientes con retinoblastoma hereditario se vincula con el desarrollo de osteosarcomas en los pacientes con retinoblastoma que sobreviven a este tumor y también a la aparición de sarcomas de los tejidos blandos no relacionados con la radioterapia. Algunos otros tumores de los tejidos blandos, como los tumores desmoides, los lipomas, los leiomiomas, los neuroblastomas y los paragangliomas, también muestran de forma ocasional predisposición familiar.

Hasta 90% de los sarcomas sinoviales contienen una translocación cromosómica característica t (X;18)(p11;q11) que afecta a un factor nuclear de transcripción situado en el cromosoma 18 denominado *SYT* y dos puntos de rotura sobre X. Los pacientes con translocaciones sobre el segundo punto de rotura de X *(SSX2)* pueden tener una supervivencia más prolongada que aquellos en quienes las translocaciones afectan a *SXX1.*

Algunos sarcomas elaboran el factor de crecimiento afín a la insulina (*insulin-like growth factor*, IGF) de tipo 2 y se piensa que este factor actúa a la vez como factor de crecimiento autocrino y como factor de la motilidad capaz de favorecer la diseminación metastásica. El IGF-2 estimula el crecimiento a través de los receptores de IGF-1 pero sus efectos en la motilidad están mediados por receptores diferentes. Si se secreta en grandes cantidades, el IGF-2 puede producir hipoglucemia (caps. 86 y 324).

Clasificación

Se conocen unas 20 clases distintas de sarcomas que se identifican por el patrón de diferenciación hacia el tejido normal. Por ejemplo, el rabdomiosarcoma presenta los rasgos propios de las fibras de la musculatura esquelética con estriaciones entrecruzadas; los leiomiosarcomas contienen fascículos entrelazados de células fusiformes que presentan los rasgos del músculo liso, y los liposarcomas contienen adipocitos. Cuando resulta imposible identificar la variedad del tumor con exactitud, se habla de *sarcomas sin clasificar.* Todos los sarcomas primariamente óseos pueden formarse además en los tejidos blandos (p. ej., osteosarcoma extraesquelético). La entidad denominada *histiocitoma fibroso maligno* comprende gran número de tumores clasificados anteriormente como fibrosarcomas o como variedades polimorfas de otros sarcomas, y se caracteriza por una mezcla de células fusiformes (fibrosas) y células redondas (histiocitarias) dispuestas en un patrón estoriforme, junto con abundantes células gigantes y zonas de polimorfismo.

A efectos del tratamiento, la mayor parte de los sarcomas de los tejidos blandos se pueden considerar conjuntamente, basándose la elección de los recursos terapéuticos principalmente en el grado de extensión del tumor. Sin embargo, algunos tumores tienen características peculiares. Por ejemplo, el *liposarcoma* tiene una gama de comportamientos variable. Los liposarcomas polimorfos y los liposarcomas desdiferenciados se comportan igual que otros sarcomas de gran malignidad; en cambio, los liposarcomas bien diferenciados (llamados mejor *tumores lipomatosos atípicos*) carecen de poder metastásico, y los liposarcomas mixoides casi nunca metastatizan, pero cuando lo hacen tienen afinidad por sitios poco habituales que contienen grasa, como el retroperitoneo, el mediastino y el tejido subcutáneo. Los rabdomiosarcomas, el sarcoma de Ewing y otros sarcomas de células pequeñas tienden a ser más agresivos y responden mejor a la quimioterapia que los restantes sarcomas de los tejidos blandos.

Los tumores de células del estroma gastrointestinal (*gastrointestinal stromal cell tumors*, GIST) que solían clasificarse como leiomiosarcomas gastrointestinales, se consideran ahora como una entidad diferente entre los sarcomas de partes blandas. Sus células de origen se asemejan a las intersticiales de Cajal, que controlan el peristaltismo. La mayor parte de los GIST malignos muestra mutaciones de activación del gen c-*kit*, que origina fosforilación independiente de ligando, y activación del receptor KIT de tirosincinasa, lo cual culmina en carcinogénesis.

Diagnóstico

La manifestación más frecuente es la aparición de una tumoración asintomática. Puede haber síntomas mecánicos atribuibles a compresión, tracción o atrapamiento de nervios o músculos. Todo abultamiento nuevo que persiste o crece debe someterse a biopsia con aguja cortante (biopsia de aguja) o mejor mediante una pequeña incisión practicada de tal forma que sea fácil englobarla en la extirpación ulterior sin afectar la resección definitiva. Se producen metástasis en los ganglios linfáticos en 5%, excepto en los sarcomas sinoviales y epitelioides; en el sarcoma de células claras

(melanoma de partes blandas); en los angiosarcomas y en el rabdomiosarcoma, en los que en 17% de los casos se puede detectar diseminación ganglionar. El parénquima pulmonar es el lugar más frecuente de metástasis. Entre las excepciones están los GIST, que establecen metástasis en el hígado; los liposarcomas mixoides, que muestran avidez por el tejido graso, y los sarcomas de células claras, que pueden enviar metástasis a huesos. Son raras las metástasis del sistema nervioso central, excepto en el sarcoma alveolar de partes blandas.

Estudio radiográfico

Las mejores imágenes se obtienen en las radiografías simples y con la resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) cuando el tumor primario está situado en los miembros o en la cabeza o el cuello, mientras que la tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) es preferible para los tumores del tórax, abdomen o cavidad retroperitoneal. Para descubrir las metástasis pulmonares son importantes una radiografía y una CT del tórax. A veces están indicados otros estudios de imagen según los síntomas, los signos o la histología.

Estadificación y pronóstico

El grado de malignidad histológica, la relación con los planos aponeuróticos y el tamaño del tumor primario son los factores de pronóstico más importantes. El cuadro 84-1 muestra la clasificación actual de la American Joint Commission on Cancer (AJCC). El pronóstico guarda relación con el estadio. La curación es frecuente si no hay metástasis, pero un pequeño número de pacientes con metástasis se puede curar. La mayoría de los pacientes del estadio IV fallece en 12 meses, pero la supervivencia varía mucho y hay pacientes que viven con un proceso de avance lento durante muchos años.

Cuadro 84-1. Sistema de clasificación de los sarcomas de la AJCC

Grado histológico (G)	Tamaño tumoral (T)	Situación ganglionar (N)	Metástasis (M)
Bien diferenciado (G1)	≤5 cm (T1)	No afectados (N0)	Ausentes (M0)
Moderadamente diferenciado (G2)	>5 cm (T2)	Afectados (N1)	Presentes (M1)
Poco diferenciado (G3)	Afección superficial de la fascia (Ta)		
Indiferenciado (G4)	Afección profunda de la fascia (Tb)		
Estadio de la enfermedad	Supervivencia a los cinco años, %		
Estadio I	98.8		
A: G1,2; T1a,b; N0; M0			
B: G1,2; T2a; N0; M0			
Estadio II	81.8		

A: G1,2; T2b; N0; M0	
B: G3,4; T1; N0; M0	
C: G3,4; T2a; N0, M0	
Estadio III G3,4; T2b; N0; M0	51.7
Estadio IV	<20
A: cualquier G; cualquier T; N1; M0	
B: cualquier G; cualquier T; cualquier N, M1	

Tratamiento

Los pacientes en estadio I de la AJCC se tratan adecuadamente con cirugía sola. Los pacientes en estadio II requieren radioterapia coadyuvante. Aquellos en estadio III requieren quimioterapia coadyuvante. Los pacientes en estadio IV se tratan fundamentalmente con quimioterapia, con las otras modalidades o sin ellas.

Cirugía

Los sarcomas de los tejidos blandos tienden a crecer a lo largo de los planos aponeuróticos buscando las líneas de menor resistencia. Debido a ello, los tejidos blandos circundantes son comprimidos y forman una seudocápsula que presta al sarcoma el aspecto de una lesión bien encapsulada. Esto siempre es algo engañoso, ya que la simple "enucleación" o la extirpación marginal de tales lesiones va seguida de unas probabilidades de recidiva local de 50 a 90%. La extirpación radical con unos bordes negativos, incluido el sitio de donde se tomó la biopsia, es la técnica quirúrgica preferente en las formas circunscritas. Si se aplica además radioterapia, con o sin quimioterapia adicional, aumenta más la tasa de curaciones locales y permite realizar una intervención que respeta el miembro con una tasa de control del proceso local de 85 a 90%, que es comparable al logrado con las extirpaciones radicales y las amputaciones. La cirugía que respeta el miembro está indicada excepto cuando no pueden obtenerse unos bordes negativos en la pieza de resección, cuando el riesgo de la radioterapia es inaceptable, o cuando están afectadas las estructuras vasculonerviosas de tal modo que la resección va a tener graves consecuencias funcionales para el miembro.

Radioterapia

La radioterapia externa es un coadyuvante de la cirugía de conservación del miembro que permite controlar mejor el proceso circunscrito. Con la irradiación preoperatoria se pueden emplear campos más pequeños y dosis menores de radiación, pero hay una tasa más alta de complicaciones de la herida. En la radioterapia posoperatoria, el campo irradiado tiene que ser más amplio, ya que hay que abarcar todo el lecho quirúrgico, y la dosis tiene que ser mayor para compensar la hipoxia del campo operatorio. Se supone que la braquiterapia o el tratamiento intersticial, en los que la fuente

de la radiación se coloca dentro del tumor, tienen una eficacia comparable (excepto en las lesiones de bajo grado) y son también menos lentos y menos costosos.

Quimioterapia coadyuvante

La quimioterapia es la piedra angular del tratamiento del sarcoma de Ewing y tumores neuroepiteliales primitivos (*primitive neuroectodermal tumors*, PNET) y el rabdomiosarcoma. El metaanálisis de 14 ensayos clínicos aleatorizados reveló una importante mejoría del control local y de la supervivencia sin enfermedad con la quimioterapia de combinación a base de doxorrubicina. Sin embargo, sólo mejora la supervivencia global en los sarcomas de las extremidades. Un régimen quimioterapéutico a base de una antraciclina e ifosfamida, junto con factor de crecimiento como elemento de apoyo, mejoró la supervivencia global en el caso de sarcomas de partes blandas de alto riesgo, en las extremidades (alta gradación, primario de 5 cm o mayor o recidiva local).

Fase avanzada del proceso tumoral

Los sarcomas de tejidos blandos con metástasis son en su mayoría incurables, pero hasta 20% de los pacientes que entran en remisión completa logra supervivencias a largo plazo. Por tanto, los esfuerzos terapéuticos pretenden lograr una remisión completa con la quimioterapia, la cirugía, o con ambos recursos. La resección quirúrgica de las metástasis, siempre que pueda hacerse, forma parte del tratamiento. Algunos pacientes mejoran tras repetidas extirpaciones de las metástasis. Los dos fármacos más eficaces son la doxorrubicina y la ifosfamida. Los fármacos mencionados muestran una fuerte relación dosis-respuesta en el caso de los sarcomas. La gemcitabina y la dacarbazina también tienen alguna actividad. Los taxanos presentan actividad selectiva contra los angiosarcomas, y son eficaces vincristina, etopósido e irinotecán contra rabdomiosarcomas y sarcoma de Ewing. El mesilato de imatinib tiene acción específica contra el receptor Kit de la tirosincinasa y es el tratamiento estándar en el caso de GIST avanzados o metastásicos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Sarcomas óseos

Incidencia y epidemiología

Los sarcomas óseos son más raros que los sarcomas de los tejidos blandos; representan solamente 0.2% de todas las neoplasias malignas, y en Estados Unidos se observaron alrededor de 2 400 casos nuevos en 2004. Algunas lesiones óseas benignas pueden malignizarse. Los encondromas y los osteocondromas pueden transformarse en condrosarcomas; y la displasia fibrosa, los infartos óseos y la enfermedad de Paget ósea pueden sufrir una transformación maligna y convertirse en histiocitomas fibrosos malignos o en osteosarcomas.

Clasificación

Tumores benignos

Los tumores benignos habituales son: encondroma, osteocondroma, condroblastoma y fibroma condromixoide, todos ellos de origen cartilaginoso; osteoma osteoide y osteoblastoma, de origen óseo; fibroma y fibroma desmoplásico, que proceden del tejido fibroso; hemangioma, que es de origen vascular; y el tumor de células gigantes, cuyo origen es desconocido.

Tumores malignos

Los tumores malignos más frecuentes en el hueso son los tumores de células plasmáticas (cap. 98), y los cuatro tumores malignos más frecuentes no procedentes del tejido hematopoyético son el osteosarcoma, el condrosarcoma, el sarcoma de Ewing y el histiocitoma fibroso maligno. Otros tumores óseos malignos poco frecuentes son el cordoma (procedente de la notocorda), el tumor maligno de células gigantes y el adamantinoma (ambos de origen desconocido), y el hemangioendotelioma (de origen vascular).

Sistema de estadificación de la Musculoskeletal Tumor Society

Según este sistema, los sarcomas de hueso se clasifican en estadios, que se basan en el grado de malignidad y en la localización en distintos compartimientos. El grado de malignidad se indica con un número romano. Así, el estadio I comprende los tumores de escasa malignidad; el estadio II los de gran malignidad, y el estadio III los tumores de cualquier grado de malignidad que han producido metástasis en los ganglios linfáticos o a distancia. Además, los tumores designados por A están circunscritos a un solo compartimiento (es decir, el mismo en que se iniciaron) y los designados con B se salen del mismo (es decir, son los que se extienden a los tejidos blandos del

compartimiento vecino o al hueso). En el cuadro 84-2 se incluye el sistema de estadificación de *tumor, ganglio* y *metástasis* (TNM).

Cuadro 84-2. Sistema de estadificación de sarcomas óseos

Tumor primario (T)	TX	No es posible evaluar el tumor primario		
	T0	No hay manifestaciones del tumor primario		
	T1	El tumor tiene 8 cm o menos en su mayor dimensión		
	T2	El tumor tiene más de 8 cm en su mayor dimensión		
	T3	Tumores discontinuos en el sitio óseo primario		
Ganglios linfáticos regionales (N)	NX	No se identifican ganglios linfáticos regionales afectados		
	N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales		
	N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales		
Metástasis a distancia (M)	MX	No se identifican metástasis a distancia		
	M0	No hay metástasis a distancia		
	M1	Metástasis a distancia		
	M1a	Pulmones		
	M1b	Otros sitios distantes		
Gradación histológica (G)	GX	No es posible establecer el estadio		
	G1	Tumor diferenciado: estadio bajo		
	G2	Tumor con diferenciación moderada: estadio bajo		
	G3	Tumor poco diferenciado: estadio alto		
	G4	Tumor indiferenciado: estadio alto (el tumor de Ewing siempre se clasifica en G4)		
ESTADIFICACIÓN				
Estadio IA	T1	N0	M0	G1,2 estadio bajo
Estadio IB	T2	N0	M0	G1,2 estadio bajo
Estadio IIA	T1	N0	M0	G3,4 estadio alto
Estadio IIB	T2	N0	M0	G3,4 estadio alto
Estadio III	T3	N0	M0	Cualquier grado G
Estadio IVA	Cualquier grado de T	N0	M1a	Cualquier grado G
Estadio IVB	Cualquier grado de T	N1	Cualquier grado de M	Cualquier grado G
	Cualquier grado de T	Cualquier grado de N	M1b	Cualquier grado G

Osteosarcoma

El osteosarcoma es responsable de casi 45% de todos los sarcomas óseos, y es una neoplasia de células fusiformes que produce matriz osteoide (hueso no mineralizado) o hueso. Alrededor de 60% de todos los osteosarcomas afectan a niños y adolescentes en el segundo decenio de la vida, y 10% en el tercer decenio. Los osteosarcomas que surgen en los decenios quinto y sexto de la vida suelen ser secundarios a radioterapia o a la transformación de un proceso benigno preexistente, como la enfermedad de Paget. Los varones enferman con una frecuencia 1.5 a dos veces mayor que las mujeres. El osteosarcoma tiene predilección por las metáfisis de los huesos largos y se localiza preferentemente en la porción distal del fémur, y en la zona proximal de la tibia y del húmero. La clasificación de los osteosarcomas es complicada, pero 75% de ellos pertenece al grupo "clásico o convencional", que comprende los osteosarcomas osteoblásticos, los condroblásticos y los fibroblásticos. En el resto (25%) se trata de "variantes" determinadas por: 1) rasgos clínicos, como en el caso del osteosarcoma mandibular, el osteosarcoma posradiación o el osteosarcoma de Paget; 2) caracteres morfológicos, como en el caso del osteosarcoma telangiectásico, el osteosarcoma de células pequeñas o el osteosarcoma epitelioide; o 3) la ubicación, como en el osteosarcoma paraóseo o perióstico. El diagnóstico suele exigir una síntesis de los datos clínicos, radiológicos y anatomopatológicos. Lo habitual es que los pacientes consulten por dolor e inflamación de la zona afectada. Una radiografía simple descubre la existencia de una lesión destructiva de aspecto apolillado, una reacción perióstica en espículas (imagen de sol naciente) y un manguito de hueso neoformado de origen perióstico en el borde de la masa de los tejidos blandos (triángulo de Codman). La CT del tumor primario es la técnica que mejor define la destrucción ósea y el tipo de calcificación, mientras que la MRI es mejor para precisar la extensión intramedular y la afección de los tejidos blandos. La radiografía de tórax y la CT sirven para descubrir las metástasis pulmonares. Las metástasis óseas deben buscarse mediante gammagrafía ósea. Casi todos los osteosarcomas están hipervascularizados. La angiografía no brinda el diagnóstico, pero es el método más sensible para evaluar la respuesta a la quimioterapia preoperatoria. El diagnóstico anatomopatológico se confirma mediante una punción-biopsia con aguja, si es posible, o por biopsia a cielo abierto, a condición de practicar una incisión correcta que no comprometa la resección futura destinada a respetar el miembro. La mayor parte de los osteosarcomas son tumores de gran malignidad. El factor pronóstico más importante para la supervivencia es la respuesta a la quimioterapia. Hoy en día el tratamiento habitual es quimioterapia con una intervención para conservar el miembro (que puede llegar a practicarse en >80% de los pacientes) seguida de quimioterapia posoperatoria. Los fármacos más eficaces son: doxorrubicina, ifosfamida, cisplatino y metotrexato en dosis altas junto con ácido folínico necesario para recuperar la médula ósea. Usando distintas combinaciones de estos medicamentos se ha obtenido una eficacia similar. La supervivencia actual a largo plazo en los osteosarcomas de los miembros oscila entre 60 y 80%. El osteosarcoma es radiorresistente; la radioterapia, por tanto, no tiene ningún papel en el tratamiento habitual. Se considera que el histiocitoma fibroso maligno forma parte del espectro del osteosarcoma y su tratamiento es parecido.

Condrosarcoma

El condrosarcoma, que constituye entre 20 a 25% de los sarcomas óseos, es un tumor de adultos y ancianos cuya incidencia es máxima en los decenios cuarto a sexto de la vida. Tiene predilección por los huesos planos, en particular los de las cinturas escapular y pélvica, pero también puede afectar a las diáfisis de los huesos largos. Los condrosarcomas pueden aparecer *de novo* o por transformación maligna de un encondroma o, excepcionalmente, a partir de la cubierta cartilaginosa de un osteocondroma. La evolución de estos tumores es insidiosa y suele manifestarse por dolor e inflamación. Radiográficamente, la lesión puede tener aspecto lobular con calcificaciones moteadas, puntiformes o anulares de la matriz cartilaginosa. Es difícil distinguir mediante radiología o en el estudio histológico los condrosarcomas de escasa malignidad de las lesiones benignas. Por tanto, el diagnóstico depende en parte de la historia clínica y la exploración física. La aparición de un dolor nuevo, de signos inflamatorios y el agrandamiento progresivo de la tumoración indican una neoplasia maligna. La clasificación histológica es compleja, pero la mayor parte de los tumores pertenece al grupo clásico o convencional. Al igual que otros sarcomas óseos, los condrosarcomas muy malignos metastatizan en el pulmón. La mayor parte de estos tumores son resistentes a la quimioterapia, y el pilar básico del tratamiento es la resección quirúrgica tanto del tumor primario como de las recidivas, incluidas las metástasis pulmonares. Hay, sin embargo, dos variedades histológicas en las que esta regla no es válida. El condrosarcoma desdiferenciado es un tumor de escasa malignidad que al desdiferenciarse se convierte en un osteosarcoma muy maligno o en un histiocitoma fibroso maligno, un tumor que responde a la quimioterapia. El condrosarcoma mesenquimatoso, una rara variedad formada por elementos celulares de pequeño tamaño, también responde a la quimioterapia por vía general y se trata de la misma forma que el sarcoma de Ewing.

Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing, que constituye entre 10 y 15% de todos los sarcomas óseos, es frecuente en la adolescencia y su incidencia es máxima en el segundo decenio de la vida. Por lo general afecta a la región diafisaria de los huesos largos y también tiene afinidad por los huesos planos. La radiografía simple puede mostrar una reacción perióstica característica en "capas de cebolla" junto con una abundante tumoración de tejido blando que se ve con más claridad con la CT o la MRI. Esta tumoración está formada por sábanas de células monótonas, redondas, pequeñas y azuladas, que pueden confundirse con las de un linfoma, un rabdomiosarcoma embrionario y un carcinoma de células pequeñas. El p30/32, un producto del gen *mic-2* (circunscrito en la región seudoautosómica de los cromosomas X e Y) es un marcador de la superficie de las células del sarcoma de Ewing [y de otros miembros de un grupo de tumores llamados tumores neuroectodérmicos primitivos periféricos (PNET)]. La mayor parte de los PNET se origina en los tejidos blandos; entre ellos se encuentra el neuroepitelioma periférico, el tumor de Askin (de la pared torácica) y el estesioneuroblastoma. Otro rasgo característico del tumor de Ewing es el citoplasma celular lleno de glucógeno, demostrable con la tinción inmunohistoquímica del ácido peryódico de Schiff. La anomalía citogenética clásica vinculada a este tumor (y a otros PNET) es la translocación recíproca de los brazos largos de los

cromosomas 11 y 22, t(11;22), que origina un producto quimérico del gen, de función desconocida, que contiene elementos procedentes del gen *fli-1* del cromosoma 11 y del *ews* del cromosoma 22. Se trata de un tumor muy agresivo y por ello se le considera una enfermedad generalizada. Las metástasis suelen aparecer en los pulmones, los huesos y la médula ósea. La quimioterapia sistémica es el tratamiento preferente y suele aplicarse antes que la cirugía. Hay varios quimioterapéuticos eficaces: doxorrubicina, ciclofosfamida o ifosfamida, etopósido, vincristina y dactinomicina. El tratamiento local del tumor primario consiste en la resección quirúrgica, por lo general con conservación del miembro, o en la radioterapia. Los pacientes con lesiones situadas por debajo del codo y por debajo de 50% de la pantorrilla con un tratamiento eficaz tienen una supervivencia a los cinco años de 80%. El sarcoma de Ewing es un tumor que puede curarse incluso cuando existen metástasis evidentes, en particular en los niños menores de 11 años.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tumores óseos metastásicos

El esqueleto es el lugar en el que con mayor frecuencia metastatizan los carcinomas de próstata, mama, pulmón, riñón, vejiga y tiroides, así como los linfomas y los sarcomas. Los tumores primarios de próstata, mama y pulmón son responsables de 80% de todas las metástasis óseas. Los tumores metastásicos del hueso son más frecuentes que los tumores óseos primarios. Lo habitual es que la propagación del tumor al hueso se haga por vía hematógena; pero también puede producirse una invasión por contigüidad a partir de masas tumorales situadas en los tejidos blandos adyacentes. En orden de frecuencia decreciente los lugares más afectados son: vértebras, parte proximal del fémur, pelvis, costillas, esternón, parte proximal del húmero y cráneo. Las metástasis óseas pueden ser asintomáticas o bien producir dolor, inflamación, manifestaciones de atrapamiento de las raíces nerviosas o de compresión de la médula espinal, fracturas patológicas o mieloptisis (sustitución de la médula hematopoyética). En los casos de destrucción ósea pueden verse síntomas de hipercalcemia.

El dolor es el síntoma más frecuente. Suele aparecer paulatinamente a lo largo de semanas, en general es circunscrito, y suele ser más intenso por la noche. Cuando los pacientes con dolor de espalda presentan signos o síntomas neurológicos está indicado un estudio urgente en busca de compresión medular (cap. 88). Las metástasis óseas son una de las causas más importantes de deterioro de la calidad de la vida que soportan los pacientes con cáncer.

Los cánceres óseos pueden producir osteólisis, osteogénesis, o ambas. Las lesiones osteolíticas aparecen cuando el tumor produce sustancias que pueden favorecer directamente la resorción del hueso (esteroides afines a la vitamina D, prostaglandinas o péptidos relacionados con la hormona paratiroidea) o citocinas que pueden inducir la formación de osteoclastos (interleucina-1 y factor de necrosis tumoral). Las lesiones osteoblásticas se deben a la producción por el tumor de citocinas que activan a los osteoblastos. En general, las lesiones osteolíticas puras se ven mejor en las radiografías simples, pero quizá no sean evidentes hasta que miden más de 1 cm. Estas lesiones se asocian con frecuencia a hipercalcemia y a la excreción de péptidos que contienen hidroxiprolina, indicando la existencia de destrucción de la matriz ósea. Cuando hay actividad osteoblástica intensa, las lesiones se pueden descubrir fácilmente utilizando la gammagrafía ósea con radioisótopos (que es sensible a la neoformación ósea), y las imágenes radiográficas pueden mostrar aumento de la densidad o esclerosis ósea. Las lesiones osteoblásticas se vinculan con niveles séricos altos de fosfatasa alcalina y, si son extensas, pueden ocasionar hipocalcemia.

Aunque algunos tumores producen principalmente lesiones osteolíticas (p. ej., el cáncer renal) y otros causan lesiones fundamentalmente osteoblásticas (p. ej., el cáncer de próstata), la mayor parte de los focos metastásicos origina ambas clases de lesión y puede pasar por estadios en que predomina la una o la otra.

En los pacientes de edad, en particular en las mujeres, puede requerirse distinguir las lesiones metastásicas de la columna vertebral de la osteoporosis. En esta última, el hueso cortical está conservado, mientras que en el cáncer metastásico suele observarse destrucción de la cortical ósea.

Tratamiento

El tratamiento de las metástasis óseas depende de la clase de neoplasia maligna subyacente y de los síntomas. Las metástasis óseas de algunos tumores pueden curarse (linfoma, enfermedad de Hodgkin) y otros se tratan con fines paliativos. Los dolores pueden aliviarse con radioterapia local. Los tumores sensibles a la hormonoterapia mejoran inhibiendo las hormonas (antiandrógenos en el cáncer de próstata, antiestrógenos en el cáncer de mama). El estroncio-89 y el samario-153 son radioisótopos con afinidad por el hueso que pueden ejercer efectos antitumorales y aliviar los síntomas. Algunos bisfosfonatos, como el pamidronato, alivian el dolor además de inhibir la resorción del hueso. Cuando está amenazada la integridad de los huesos que soportan peso debido a una lesión metastásica expansiva que es rebelde a la radioterapia, está indicado practicar una fijación interna profiláctica. La supervivencia total guarda relación con el pronóstico del tumor subyacente. Los dolores óseos son especialmente frecuentes al final de la vida de estos pacientes, lo que exige el empleo de una pauta terapéutica destinada a aliviar suficientemente el dolor con cantidades generosas de analgésicos narcóticos. → ***El tratamiento de la hipercalcemia se estudia en el capítulo 332.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Borden EC et al: Soft tissue sarcomas of adults: State of the translational science. Clin Cancer Res 9:1941, 2003 [PMID: 12796356]

Brennan MF et al: Soft tissue sarcoma, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed, VT DeVita et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1997, pp 1738–1788

Burgert EO et al: Multimodal therapy for the management of nonpelvic localized Ewing's sarcoma of bone: IESS II. J Clin Oncol 8:1514, 1990 [PMID: 2099751]

Cangir A et al: Ewing's sarcoma metastatic at diagnosis—results and comparisons of two intergroup studies. Cancer 66:887, 1990 [PMID: 2201433]

Demetri GD et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347:472, 2002 [PMID: 12181401]

Frustaci S et al: Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: Results of the Italian Randomized Cooperative Group trial. J Clin Oncol 19:1238, 2001 [PMID: 11230464]

Helman LJ, Meltzer P: Mechanisms of sarcoma development. Nat Rev Cancer 3:685, 2003 [PMID: 12951587]

Jablons D et al: Metastasectomy for soft tissue sarcoma—further evidence for efficacy and prognostic indicators. J Thorac Cardiovasc Surg 97:695, 1989 [PMID: 2709861]

Lindberg RD et al: Conservative surgery and post-operative radiotherapy in 300 adults with soft tissue sarcomas. Cancer 47:2391, 1981 [PMID: 7272893]

Link MP et al: The effect of adjuvant chemotherapy on relapse-free survival in patients with osteosarcoma of the extremity. N Engl J Med 314:1600, 1986 [PMID: 3520317]

Malawer MM et al: Sarcomas of bone, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th ed, VT DeVita et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 1997, pp 1789–1852

NIH Consensus Development Panel on Limb Sparing Treatment of Adult Soft Tissue Sarcomas and Osteosarcomas. JAMA 254:1791, 1985

Roth JA: Resection of pulmonary metastases from osteogenic sarcoma. Cancer Bull 42:244, 1990

Wittig JC et al: Osteosarcoma: A multidisciplinary approach to diagnosis and treatment. Am Fam Physician 65:1123, 2002 [PMID: 11925089]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Incidencia y epidemiología

Las manifestaciones iniciales de un paciente en quien se diagnostica por vez primera una neoplasia maligna no siempre permiten conocer el sitio de origen de ésta. Los pacientes con un cáncer de origen desconocido (*cancer of unknown primary site*, CUPS) plantean dificultades diagnósticas y terapéuticas. En primer lugar, como las exploraciones complementarias que podrían solicitarse pueden ser múltiples, costosas o molestas para el enfermo, antes de emprender la búsqueda del tumor primario deben tenerse en cuenta las consecuencias, si las hay, de la identificación exacta del sitio de origen del tumor, en el tratamiento y la duración de la supervivencia del enfermo. En segundo, aunque hay individuos con CUPS que en general tienen mal pronóstico (la mediana de supervivencia es de cuatro a 11 meses), algunos subgrupos tienen más probabilidades de mejorar con el tratamiento y, en ocasiones, de gozar de intervalos largos sin enfermedad. El análisis de alcance poblacional indica que 66% reciben sólo tratamiento de apoyo y que no da más 15% de los enfermos están vivos 12 meses después del diagnóstico, lo cual sugiere el "error de selección" que es inherente a los estudios más clásicos publicados, cuyos datos provienen de centros de asistencia terciaria.

Aunque no existe una definición ciento por ciento aceptada del síndrome del CUPS, una neoplasia verdaderamente oculta debería cumplir todos los criterios siguientes: 1) malignidad comprobada por biopsia, 2) ausencia de datos reveladores en la historia, exploración física, radiografía de tórax, tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) de abdomen y pelvis, hemogramas completos, bioquímica sanguínea, mamografía (en mujeres), niveles de β-gonadotropina coriónica humana (*beta-human chorionic gonadotropin*, β-hCG) (en varones), niveles de α-fetoproteína (*alpha fetoprotein*, AFP) (en varones) y antígeno específico de la próstata (*prostate-specific antigen*, PSA) (en varones), 3) evaluación histológica incongruente con un tumor primario en el lugar biopsiado, y 4) fracaso de otras técnicas diagnósticas (basadas en los resultados de laboratorio y en la revisión de la histología) para descubrir la localización del tumor primario. Esas otras pruebas diagnósticas podrían ser, por ejemplo, una colonoscopia en los pacientes en los que el tacto rectal descubre una prueba del guayaco positiva o un meticuloso examen otorrinolaringológico en un paciente que presenta un carcinoma escamoso en un ganglio cervical. Muchos casos cumplen los criterios del CUPS pero despiertan una sospecha razonable sobre el órgano en el que probablemente asienta el tumor primario. Los datos epidemiológicos sugieren que la incidencia de los cánceres cuya localización primaria se considera desconocida va siendo decreciente. El CUPS es

causante de 2% de todos los cánceres que se diagnostican, unos 24 400 casos en el año 2000. La mayoría de los pacientes con CUPS tiene más de 60 años.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones biológicas

El comportamiento biológico de los CUPS es peculiar. En cerca de 25% de los pacientes el lugar de origen se hace evidente en el transcurso de la evolución de la enfermedad; en 57% de los casos el tumor primario se puede diagnosticar en la necropsia; pero en casi 20% el origen sigue siendo un misterio incluso disponiendo de necropsia. Los cánceres que aparecen como CUPS suelen propagarse y provocar metástasis siguiendo un comportamiento nada frecuente (p. ej., un cáncer de páncreas que se manifiesta por metástasis óseas). El hecho de que aparezca una tumoración más voluminosa en lugares distantes del sitio de origen indica que las lesiones genéticas que subyacen en los casos de CUPS producen un fenotipo especialmente agresivo. El análisis de DNA microsatélite ha mostrado que en el tejido aerodigestivo de apariencia morfológica normal se puede encontrar el mismo patrón de alteraciones genéticas que se encuentran en las metástasis ganglionares linfáticas. Estos datos implican que es posible que puedan surgir metástasis clínicamente evidentes a partir de tumores primarios microscópicos. En 11% de los sujetos con CUPS los tumores, casi todos del tipo de carcinoma poco diferenciado, expresan la proteína HER2/neu. Aunque hay pocos datos fisiológicos y genéticos que puedan explicar la singular evolución natural de los CUPS, las líneas celulares derivadas de estos tumores pueden tener alteraciones del cromosoma 1, un dato que por lo general se vincula con una neoplasia maligna avanzada. En algunos pacientes, el tumor primario experimenta regresión espontánea (quizá a causa de un ataque inmunitario) o se necrosa. En algunos casos la lesión primaria fue extirpada años antes de la presentación (p. ej., melanoma).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas, evaluación diagnóstica y anatomía patológica

Historia y exploración física

Los pacientes consultan con síntomas y signos diversos, como fatiga, pérdida de peso, y otros síntomas generales, dolor, hemorragia anormal, inflamación abdominal, masas subcutáneas y adenopatías. Cuando se considera la posibilidad de un CUPS, el criterio del médico ha de implicar un esfuerzo razonable para descubrir el tumor primario y averiguar la histología o el grupo al que pertenece el tumor metastásico con el fin de elegir el tratamiento más idóneo. La historia debe ser concienzuda, aunque pocas veces sea reveladora, y la exploración física debe tratar de conseguir pistas sobre la localización del tumor primario. Hay que preguntar al paciente si tiene dolor epigástrico, ya que en caso afirmativo sería imprescindible excluir concienzudamente un carcinoma pancreático y otras neoplasias digestivas. Los síntomas que apuntan a una determinada localización (p. ej., reciente aparición de tos, hematoquezia, hemoptisis, cambio del hábito de evacuación intestinal, hemorragia vaginal no habitual, exudación del pezón) deben invitar al empleo de técnicas diagnósticas invasoras específicas. La exposición laboral al asbesto, por ejemplo, debe suscitar la sospecha de un mesotelioma. Si no existe hábito de fumar disminuye la probabilidad de cáncer de pulmón, pero no lo excluye. El antecedente de fulguración de una lesión cutánea, de una polipectomía del colon, de una dilatación y legrado uterino o de una biopsia prostática deben incitar a revisar la histología de las muestras originales.

Revisión anatomopatológica

El aspecto más importante del estudio de un paciente con CUPS es el análisis cuidadoso del tejido obtenido en la biopsia utilizando el microscopio óptico, la inmunohistoquímica, los estudios ultraestructurales, el inmunofenotipo y los análisis cariotípicos y de biología molecular. Ante todo, si la primera muestra de biopsia ha sido insuficiente para confirmar la neoplasia maligna o para realizar más estudios especializados, es obligado repetir la biopsia. El médico debe mantener una estrecha relación de trabajo con un anatomopatólogo experto en evaluar las muestras del tumor, en particular cuando se duda incluso del órgano de origen. Se debe planificar el procesamiento del tejido para: 1) fijación sistemática para examen con el microscopio óptico, análisis histoquímico e inmunohistoquímico; 2) congelación para aislamiento del DNA o RNA, o estudios genéticos o inmunitarios *in situ*; y 3) fijación con glutaraldehído, por lo general para el análisis ultraestructural.

Las suspensiones de células tumorales aisladas en cultivo a corto plazo permiten el análisis citogenético.

Si con el análisis histológico no se obtienen pistas sobre el tejido de origen (p. ej., presencia de glándulas en el adenocarcinoma, cuerpos de psamoma en el cáncer de ovario y tiroides, o una estructura fusiforme en los sarcomas), pueden resultar útiles los estudios histoquímicos especiales. Por ejemplo, la positividad para la mucina permite identificar el adenocarcinoma mal diferenciado. La revisión con el microscopio óptico demostrará que alrededor de 60% de los CUPS son adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados, que un 30% son carcinomas/ adenocarcinomas poco diferenciados, y 5% neoplasias malignas mal diferenciadas que no es posible clasificar más. En las neoplasias mal diferenciadas, los estudios inmunohistoquímicos, citogenéticos y de biología molecular pueden ser sumamente útiles para diagnosticar los sarcomas, los carcinomas de células germinales, los linfomas, las neoplasias neuroendocrinas (incluido el melanoma) y otros tumores cuya identificación permitiría un método terapéutico más específico.

Análisis inmunohistoquímicos

Los anticuerpos dirigidos contra determinados componentes celulares permiten caracterizar los tumores no identificados con las técnicas convencionales. En el cuadro 85-1 se ofrece una relación de los antígenos que pueden evaluarse en las muestras poco o nada diferenciadas. Se deben excluir los linfomas utilizando reactivos de anticuerpos dirigidos contra el antígeno leucocitario común ([*leukocyte common antigen*, LCA], CD45). La presencia del LCA sugiere que el paciente tiene una neoplasia linfoide y que responderá al tratamiento con la misma probabilidad que si no existiera ambigüedad diagnóstica. Cerca de 50% de los pacientes con un linfoma histológicamente agresivo se pueden curar con quimioterapia de combinación (cap. 97). La observación de ciertas clases de proteínas filamentosas, mediante técnicas inmunohistoquímicas es útil para reconocer a los carcinomas y los sarcomas. El dato de queratina sugiere un carcinoma, puesto que todos los tumores epiteliales contienen esta proteína. Algunos tipos específicos de citoqueratinas (*cytokeratins*, CK) permiten un diagnóstico en firme. Por ejemplo, los cánceres de ovario son CK20−/ CK7+, los cánceres colorrectales CK20+/CK7−, y los tumores pancreaticobiliares CK20+/ CK7+. Sin embargo, algunos sarcomas, los mesoteliomas y los tumores de células germinales son también queratinpositivos. Los sarcomas a veces reaccionan con los anticuerpos contra la desmina. La coexpresión de p53 y CK5/6 hace pensar en las células escamosas como sitio de origen. Se pueden identificar subgrupos de sarcomas por la expresión de mioglobina (rabdomiosarcoma) o factor VIII (angiosarcoma o sarcoma de Kaposi). Los carcinomas de próstata, mama y tiroides expresan, respectivamente, PSA, proteína del líquido de los quistes macroscópicos o tiroglobulina. El dato de AFP, β-hCG, o la tinción de la fosfatasa alcalina placentaria son muy útiles y permiten asignar a las células germinales la procedencia del tumor. La proteína S-100 se encuentra prácticamente en todos los melanomas primarios y metastásicos, incluida la variedad amelanótica. Sin embargo, la positividad S-100 también se encuentra en otros muchos tumores de origen neuroendocrino (p. ej., cáncer de pulmón de células pequeñas, carcinoide, neuroepitelioma); un

marcador más específico de los melanomas es el antígeno HMB45 (melanoma humano negro [*human melanoma black*]).

Cuadro 85-1. Posible evaluación anatomopatológica de las muestras de biopsia de los pacientes con cáncer metastásico de origen desconocido

Evaluación y resultados	Presunta localización del tumor primario
HISTOLOGÍA (TINCIÓN DE HEMATOXILINA-EOSINA)	
Cuerpos de psamoma, morfología papilar	Ovario, tiroides
Células en anillo de sello	Estómago
INMUNOHISTOLOGÍA	
Antígeno leucocitario común (LCA, CD45)	Neoplasias linfoides
Leu-M1	Enfermedad de Hodgkin
Antígeno de membrana epitelial	Carcinoma
Citoqueratina	Carcinoma[a]
CEA	Carcinoma
HMB45	Melanoma
Desmina	Sarcoma
Tiroglobulina	Carcinoma de tiroides
Calcitonina	Carcinoma medular del tiroides
Mioglobina	Rabdomiosarcoma
PSA/fosfatasa ácida prostática	Próstata
AFP	Hígado, estómago, células germinales
Fosfatasa alcalina placentaria	Células germinales
Marcadores de células B y T	Neoplasias linfoides
Proteína S-100	Tumor neuroendocrino, melanoma
Proteína del líquido de quistes macroscópicos	Mama, glándulas sudoríparas
Factor VIII	Sarcoma de Kaposi, angiosarcoma
Factor 1 de transcripción tiroidea	Adenocarcinoma pulmonar, tiroides
CITOMETRÍA DE FLUJO	
Marcadores de células B y T	Neoplasias linfoides
ULTRAESTRUCTURA	
Filamentos de actina-miosina	Rabdomiosarcoma
Gránulos de secreción	Tumores neuroendocrinos
Desmosomas	Carcinoma

Premelanosomas	Melanoma
CITOGENÉTICA	
Isocromosoma 12p; 12q(−)	Células germinales
t(11;22)	Sarcoma de Ewing, tumor neuroectodérmico primitivo
t(8;14)[b]	Neoplasias linfoides
3p(−)	Carcinoma microcítico pulmonar, carcinoma de células renales, mesotelioma
t(X;18)	Sarcoma sinovial
t(12;16)	Liposarcoma mixoide
t(12;22)	Sarcoma de células claras (melanoma de partes blandas)
t(2;13)	Rabdomiosarcoma alveolar
1p(−)	Neuroblastoma
ANÁLISIS DE LOS RECEPTORES	
Receptor de estrógenos/progesterona	Mama
ANÁLISIS DE BIOLOGÍA MOLECULAR	
Inmunoglobulinas, *bcl*-2, reordenamiento del gen del receptor de la célula T	Neoplasias linfoides

[a] Véase en el texto el estudio de las citoqueratinas.

[b] O cualquier otro reordenamiento que afecte a un gen del receptor del antígeno.

Abreviaturas: CEA, antígeno carcinoembrionario; PSA, antígeno específico de la próstata; AFP, α-fetoproteína.

Otros métodos diagnósticos

El análisis ultraestructural con el microscopio electrónico permite descubrir las uniones celulares (es decir, los desmosomas típicos de los cánceres epiteliales), las granulaciones neuroendocrinas, los melanosomas y los filamentos musculares. El análisis citogenético puede identificar tumores con determinadas translocaciones cromosómicas u otras alteraciones genéticas (cuadro 85-1). Las anomalías citogenéticas pueden reconocerse también por hibridación de fluorescencia *in situ* utilizando sondas específicas de los cromosomas, una técnica que no exige que las células entren en división, como sucede con el análisis tradicional del cariotipo. Puede necesitarse tejido fresco para encontrar los receptores de estrógenos o progesterona (cuando se sospeche un cáncer de mama) o los antígenos que no resisten a la fijación. Es posible identificar la estirpe celular analizando la presencia en el DNA de reordenamientos característicos, como los genes de las inmunoglobulinas (células B), o del receptor de la célula T (células T). Se prevé que los adelantos tecnológicos influirán en el diagnóstico del cáncer. El aislamiento de mRNA de las muestras del tumor puede

permitir la evaluación del perfil molecular de los tumores realizando un análisis de microseries de la expresión génica. Esto podría dar lugar a mejores sistemas de clasificación de los tumores, basados en características moleculares que además podrían pronosticar el comportamiento clínico y la respuesta a tratamientos específicos.

Otros estudios

Si el anatomopatólogo no identifica el tejido probable de origen, es improbable que haya otras pruebas diagnósticas costosas que ofrezcan ventajas al paciente. En las mujeres con metástasis de un adenocarcinoma o de un carcinoma mal diferenciado debe realizarse una mamografía, aunque su rendimiento diagnóstico sea bastante bajo salvo en las pacientes con metástasis axilares. La resonancia magnética, la tomografía de emisión de positrones (*positron-emission tomography*, PET) o la gammagrafía con pentreotida marcado con indio-111 pueden identificar tumores primarios de la mama ocultos, pero son costosas. El empleo de la CT abdominopélvica permite identificar el tumor primitivo (con frecuencia un cáncer de páncreas) hasta en un 35% de los pacientes, pero tiene poco efecto en la evolución. El método PET, de uso frecuente, a pesar de ser más sensible que la CT para detectar al sitio primario, no origina mejores resultados. Se estudia si deben medirse sistemáticamente o no los marcadores séricos tumorales, como la AFP, la β-hCG, el antígeno carcinoembrionario (*carcinoembryonic antigen*, CEA), el CA-125 (vinculado al cáncer de ovario) y el PSA; aún no se ha demostrado su valor. En múltiples estudios se ha evidenciado que los análisis con contraste (examen radiológico seriado gastrointestinal, enema opaco o pielografía intravenosa) carecen de utilidad en los pacientes con metástasis de un cáncer de origen desconocido que no tienen síntomas específicos ni datos relacionados con el tubo digestivo o las vías urinarias. Es más, las series de necropsias revelan que el origen más probable del tumor primario se encuentre en los tejidos epiteliales, como el pulmón, el estómago, el colon y el riñón, donde se forman tumores que responden mal a la quimioterapia, lo que reduce al mínimo la repercusión que el diagnóstico pueda tener sobre el tratamiento.

Si las manifestaciones clínicas sugieren fundadamente un sitio de origen especial está indicado efectuar otros estudios de diagnóstico invasores. Por ejemplo, si hay pruebas radiográficas de afección pulmonar o mediastínica sería obligada una fibrobroncoscopia para excluir un cáncer de pulmón. En el caso, bastante infrecuente, de metástasis de un carcinoma escamoso que se manifiesta por una adenopatía inguinal deberían realizarse una anoscopia y una colposcopia para descubrir un carcinoma de vulva, cuello uterino, vagina, pene o del ano, todos los cuales se pueden curar aunque exista invasión ganglionar. En el cuadro 85-2 se ofrece el resumen de un procedimiento de diagnóstico adecuado.

Cuadro 85-2. Propuesta para la evaluación clínica de los pacientes con cáncer metastásico de origen desconocido

Historia: antecedentes de tabaquismo, exposición al amianto, dolor abdominal
Exploración física: ganglios linfáticos, tiroides, piel
Varones: próstata
Mujeres: mamas, exploración ginecológica
Datos complementarios: sangre oculta en heces; análisis de orina; hemograma completo; pruebas funcionales hepáticas; calcio, electrólitos, creatinina; medición de los niveles séricos de β-hCG, AFP, CEA y CA-125 (mujeres); radiografía de tórax, CT de abdomen y pelvis; mamografía
Examen anatomopatológico: véase cuadro 85-1

Abreviaturas: AFP, α-fetoproteína; β-hCG, β-gonadotropina coriónica humana; CEA, antígeno carcinoembrionario; CT, tomografía computadorizada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento

Subgrupos pronósticos

Es importante excluir las neoplasias tratables y potencialmente curables. Los pacientes con carcinomas epidermoides tienen una mediana de supervivencia algo más prolongada (nueve meses) que los afectados por un adenocarcinoma o por neoplasias inclasificables (cuatro a seis meses). Si los datos de laboratorio señalan una probabilidad importante de que la neoplasia sea un linfoma, un tumor de células germinales, un sarcoma, un tumor neuroendocrino, o un cáncer de mama o de próstata, debe aplicarse el tratamiento apropiado a cada uno de estos tumores. Los pacientes con linfomas o con neoplasias de células germinales se pueden curar con quimioterapia de combinación. En otras neoplasias debe considerarse seriamente la posibilidad de una quimioterapia paliativa eficaz (sarcomas, tumores de mama o neuroendocrinos) u hormonoterapia (cáncer de mama o de próstata). Aunque es frecuente que el diagnóstico de los tumores neuroendocrinos exija el empleo del microscopio electrónico, estas neoplasias, en particular si son anaplásicas, a menudo responden a la quimioterapia basada en el cisplatino.

Los individuos en quienes se identifica el sitio primario tienen una evolución un poco mejor que aquéllos en quienes el cuadro no puede definirse. Un modelo pronóstico validado, basado en el análisis multifactorial de parámetros clínicos, sugirió que los pacientes con un estado funcional satisfactorio sin metástasis en hígado tenían una mediana de 10.8 meses de supervivencia, en comparación con 2.4 meses en aquéllos con más síntomas y también propagación de la neoplasia al hígado. El solo dato de un mayor nivel de deshidrogenasa láctica en suero permitió prever una mediana de 3.9 meses de supervivencia (cuadro 85-3). Se puede observar que 40% de sujetos con CUPS tienen uno de los varios síndromes clínicos en los que puede resultar útil alguna estrategia terapéutica específica.

Cuadro 85-3. Formas de presentación que obligan a un tratamiento específico en los pacientes con CUPS

Datos anatomoclínicos	Presunto lugar de origen	Tratamiento propuesto
Carcinoma escamoso en ganglio cervical	Cáncer de cabeza y cuello	Disección radical de cuello; radioterapia ± quimioterapia
Carcinoma en ganglios axilares (mujer)	Cáncer de mama	Radioterapia o mastectomía, tratamiento coadyuvante por vía general
Carcinomatosis peritoneal (mujeres)	Cáncer de ovario	Cirugía citorreductora, quimioterapia a base de cisplatino
Derrame pleural, células de adenocarcinoma positivas para receptores de estrógenos o progesterona	Cáncer de mama	Tratamiento por vía general para cáncer de mama metastásico
Cáncer poco diferenciado, descubierto en pacientes <50 años, tumoración en pulmón, retroperitoneo, mediano o ganglios linfáticos, con niveles séricos de AFP o β-hCG altos	Tumor de células germinales (extragonadal)	Quimioterapia basada en cisplastino-VP-16
Metástasis óseas (varones)	Cáncer de próstata	Supresión de andrógenos (leuprolida + flutamida)
Adenocarcinoma, metástasis hepáticas, con nivel sérico alto de CEA	Neoplasia digestiva	Extirpación factible de la lesión hepática; colonoscopia con resección (si está indicada) de los tumores descubiertos, 5-fluorouracilo y ácido folínico

Abreviaturas: AFP, α-fetoproteína, β-hCG, β-gonadotropina coriónica humana; CEA, antígeno carcinoembrionario.

Síndrome del cáncer de célula germinal extragonadal no reconocido

Existe un grupo de pacientes afectados por un carcinoma mal diferenciado de origen desconocido que responde a la quimioterapia. Estos pacientes presentan uno o más de los rasgos siguientes: edad menor de 50 años; tumor que afecta a las estructuras de la línea media, al parénquima pulmonar o a los ganglios linfáticos; un nivel alto de AFP o de β-hCG; signos de crecimiento tumoral rápido; o sensibilidad del tumor a la radioterapia o quimioterapia administrada previamente. La quimioterapia a base de cisplatino ha inducido una supervivencia prolongada en una fracción considerable de los pacientes que cumplían estos criterios, en particular los que conservaban un buen estado de rendimiento en el momento del diagnóstico, sugiriendo que sus tumores se comportaban como las neoplasias de células germinales. Si todos los pacientes con un carcinoma mal diferenciado (incluido el adenocarcinoma mal diferenciado) se tratan con la pauta quimioterapéutica indicada para el cáncer de células germinales (p. ej., cisplatino más etopósido o vinblastina, y muchas veces también con bleomicina) (cap. 82), cerca de 25% obtendrán una respuesta completa y 33% lograrán una respuesta parcial. Cuando los pacientes no responden a

dos ciclos de quimioterapia no deben proseguir el tratamiento. Es probable que uno de cada seis pacientes, aproximadamente, viva más de cinco años sin signos de enfermedad. Los pacientes que tienen carcinomas o adenocarcinomas mal diferenciados y alteraciones del cromosoma 12, similares a las descritas en los pacientes con un cáncer de células germinales comprobado, tienen más probabilidades de responder a la quimioterapia a base de platino que aquéllos con manifestaciones similares pero cuyos tumores no tienen la alteración citogenética citada.

Carcinomatosis peritoneal en la mujer

Las mujeres que consultan por aumento del perímetro abdominal con dolor o una tumoración pélvica y que son diagnosticadas de un adenocarcinoma diseminado en la cavidad peritoneal, pero sin una localización evidente del tumor primario, también pueden mejorar con la quimioterapia a base de platino. Este síndrome ha sido denominado *carcinoma peritoneal primario seroso papilar* o *carcinoma seroso extraovárico multifocal.* Aunque el carcinoma de mama o una neoplasia digestiva pueden manifestarse de esta forma, la carcinomatosis peritoneal con frecuencia se atribuye al cáncer de ovario, incluso en las pacientes con ovarios aparentemente normales en el momento de la laparotomía. Las mujeres con un adenocarcinoma de la cavidad peritoneal de origen desconocido deben someterse a una citorreducción quirúrgica máxima seguida de un tratamiento a base de cisplatino (o carboplatino) más paclitaxel, ante todo si se encuentran cuerpos de psamoma, si el estudio histológico demuestra una forma papilar o si el nivel de CA-125 está elevado. La respuesta a dicho tratamiento en cada estadio parece equiparable a la de las pacientes con un cáncer de ovario comprobado. Cerca de 10% de las pacientes que se presentan de esta forma pueden permanecer sin enfermedad durante los dos años posteriores al diagnóstico.

Carcinoma de un ganglio axilar en la mujer

Las mujeres con una tumoración axilar en quienes se ha demostrado un adenocarcinoma o un carcinoma poco diferenciado deben someterse al tratamiento que corresponde al estadio II del cáncer de mama tanto si la exploración de la mama y la mamografía sugieren o no el diagnóstico de tumor primario de la mama como si hay o no receptores de estrógenos o de progesterona detectables en el ganglio. Aunque no se encuentre ninguna lesión en la mama, 50% de estas pacientes tendrá una recidiva mamaria si no se someten a mastectomía. La mastectomía radical modificada o la irradiación de la mama reducen el riesgo de recidiva local. Además, se debe administrar tratamiento coadyuvante por vía general (quimioterapia, tamoxifén, o ambos, dependiendo del estado de la paciente con respecto a la menopausia y de los receptores estrogénicos) para disminuir el riesgo de que aparezca un cáncer mamario metastásico evidente (cap. 76). El tratamiento coadyuvante por vía general se puede administrar antes de la radioterapia local definitiva. Las mujeres con metástasis axilares y sin tumor mamario evidente parecen tener las mismas probabilidades de supervivencia prolongada sin enfermedad que las pacientes con un cáncer de mama típico en estadio II.

Metástasis óseas en varones

Las probabilidades de un cáncer de próstata en estos pacientes son muchas, en particular si las lesiones son osteoblásticas, por lo que debe medirse la concentración sérica del PSA. Debe plantearse seriamente la conveniencia de realizar una hormonoterapia empírica (p. ej., con leuprolida y flutamida).

Metástasis en los ganglios cervicales

Cuando un paciente presenta masas en el cuello hay que pensar en un tumor primario del aparato aerodigestivo superior (el llamado cáncer de cabeza y cuello), mientras no se demuestre otro origen. De manera especial, si el estudio anatomopatológico sugiere una histología epidermoide y el ganglio está situado en la región cervical media o alta, debe realizarse una cuidadosa exploración de oídos, nariz y garganta, incluida la laringoscopia directa y la nasofaringoscopia, acompañadas de la toma de biopsias ciegas aleatorias. También hay que explorar y hacer una gammagrafía tiroidea para descartar un tumor primario del tiroides, en particular si la histología no es claramente epidermoide. En los casos en que se demuestre que el origen del tumor está en la cabeza y el cuello, el tratamiento local definitivo (radioterapia externa o disección radical del cuello) combinado con una quimioterapia a base de platino puede obtener una supervivencia prolongada (cap. 74).

Adenocarcinoma y metástasis hepáticas

El cuadro de metástasis hepáticas de naturaleza adenocarcinomatosa comprobada es una entidad que no está tan bien caracterizada como el síndrome del cáncer de células germinales no reconocido (ni es tan sensible al tratamiento). Es bastante probable que el tumor primario proceda del estómago, las vías biliares o el colon-recto. Los tumores confinados al hígado pueden ser susceptibles de resección. A veces, es conveniente realizar una sigmoidoscopia o colonoscopia flexible para descartar una lesión del colon potencialmente obstructiva. Si se encuentra un tumor, la resección puede ser beneficiosa, dependiendo del tamaño del tumor; si no se encuentra, la combinación de 5-fluorouracilo y ácido folínico tiene eficacia paliativa en algunos pacientes con una presunta neoplasia digestiva metastásica. Dada la diarrea intensa que incluso pone en peligro la vida del paciente (debida posiblemente a esta pauta terapéutica), y dada la relativa resistencia de los tumores digestivos a la quimioterapia, los pacientes deben estar informados sobre los riesgos que corren antes de someterse a esos tratamientos.

Otros pacientes

Los pacientes que no encajan en ninguno de los grupos anteriores deben tratarse con recursos paliativos. En algunos casos, lo más convenientes es la observación. Por ejemplo, las personas sin signos de metástasis nuevas que se sometieron a la resección de un nódulo pulmonar solitario que albergaba células malignas posiblemente hayan recibido ya el tratamiento definitivo de un pequeño tumor primario del pulmón. Los enfermos con cuadro inicial de metástasis encefálica solitaria y tumor primario de situación desconocida que se sometieron a extirpación de la lesión y radioterapia de todo el encéfalo mostraron una mediana de 13 meses de supervivencia, lo cual sugirió beneficio de la terapéutica local "intensiva". La radioterapia puede aliviar los síntomas en los pacientes con

dolor óseo o afección neurológica. El grupo de tumores más amplio y de peor respuesta al tratamiento son los adenocarcinomas moderadamente o bien diferenciados. En ellos se suele emplear la quimioterapia de combinación; sin embargo, la frecuencia de respuesta de las pautas "para todos los casos" [p. ej., FACP (5-fluorouracilo, doxorrubicina, ciclofosfamida, cisplatino)] o la ICE (ifosfamida, carboplatino, etopósido) está bastante por debajo de 50%, en particular si se excluye a los pacientes con un adenocarcinoma mal diferenciado cuya tasa de respuestas es más alta; las respuestas completas son raras. La adición de un taxano (taxotere o paclitaxel) a los regímenes mencionados ha originado un índice de respuesta mayor, aunque sólo en ciertos pacientes. No brindan beneficios las altas dosis de quimioterapéuticos. En algunas series, se ha comprobado que los pacientes con buen estado general y de actividad, y cuyo proceso está circunscrito a los tejidos blandos o se extiende sólo por encima del diafragma, tienen mejor tasa de respuestas. Aunque los pacientes que responden al tratamiento parecen obtener supervivencias más prolongadas que quienes no responden, la diferencia puede estar relacionada con los rasgos inherentes al tumor más que con los efectos beneficiosos de la quimioterapia.

Antes de emprender la quimioterapia de combinación en un paciente con CUPS hay que ponderar con todo cuidado las posibles ventajas frente a los efectos tóxicos que aparecerán con seguridad. Aunque algunos estudios aleatorizados han descrito las ventajas de algunas formas de tratamiento sobre otras, estos informes suelen estar plagados de problemas, debido al bajo número de pacientes y al control insuficiente de las posibles variables pronósticas. Dependiendo de la motivación, la admisibilidad en el estudio y la disponibilidad de los recursos existentes, los pacientes con CUPS son, a veces, aptos para la evaluación de nuevos tratamientos (en fase I).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Abbruzzese JL et al: Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. J Clin Oncol 13:2094, 1995 [PMID: 7636553]

Abbruzzese JL et al: Unknown primary carcinoma: Natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. J Clin Oncol 12:1272, 1994 [PMID: 8201389]

Califano J et al: Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma: Molecular identification of the site or origin. J Natl Cancer Inst 91:599, 1999 [PMID: 10203278]

Culine S et al: Development and validation of a prognostic model to predict the length of survival in patients with carcinomas of an unknown primary. J Clin Oncol 20:4679, 2002 [PMID: 12488413]

de Braud F, Al-Serraf M: Diagnosis and management of squamous cell carcinoma of unknown primary tumor site of the neck. Semin Oncol 20:273, 1993

Dennis JL et al: Identification from public data of molecular markers of adenocarcinoma characteristic of the site of origin. Cancer Res 62:5999, 2002 [PMID: 12414618]

Ellerbroek N et al: Treatment of patients with isolated axillary nodal metastases from an occult primary carcinoma consistent with breast origin. Cancer 66:1461, 1990 [PMID: 2207996]

Ettinger DS et al: NCCN practice guidelines for occult primary tumors. Oncology 12:226, 1998

Fletcher JA et al: Diagnostic relevance of clonal cytogenetics in malignant soft tissue tumors. N Engl J Med 324:436, 1991 [PMID: 1988828]

Fogarty GB et al: The usefulness of fluorine 18-labelled deoxyglucose positron emission tomography in the investigation of patients with cervical lymphadenopathy from an unknown primary tumor. Head Neck 25:138, 2002

Golub TR et al: Molecular classification of cancer: Class discovery and class prediction by gene expression monitoring. Science 256:531, 1999

Hainsworth JD, Greco FA: Management of patients with cancer of an unknown primary site. Oncology 14:563, 2000 [PMID: 10826316]

Hess KR et al: Classification and regression tree analysis of 1000 consecutive patients with unknown primary carcinoma. Clin Cancer Res 5:3403, 1999 [PMID: 10589751]

Horning SJ et al: Lymphomas presenting as histologically unclassified neoplasms: Characteristics and response to treatment. J Clin Oncol 17:1281, 1989

Lagendijk JH: Tracing the origin of adenocarcinomas with unknown primary using immunohistochemistry: Differential diagnosis between colonic and ovarian carcinomas as primary sites. Hum Pathol 25:491, 1998

Lenzi R et al: Poorly differentiated carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma of unknown origin: Favorable subsets of patients with unknown primary carcinoma? J Clin Oncol 15:2056, 1997 [PMID: 9164218]

Moertel CG et al: Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin: Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variety of these neoplasms. Cancer 68:227, 1991 [PMID: 1712661]

Motzer RJ et al: Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. J Clin Oncol 13:274, 1995 [PMID: 7799031]

Muggia FM, Baranda J: Management of peritoneal carcinomatosis of unknown primary tumor site. Semin Oncol 20:268, 1993 [PMID: 8503022]

Nieder C, Ang KK: Cervical lymph node metastases from occult squamous cell carcinoma. Curr Treatment Opt Oncol 3:33, 2002 [PMID: 12057085]

Pavlidis N et al: Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. Eur J Cancer 39:1990, 2003 [PMID: 12957453]

Saad ED, Abbruzzese JL: Prognostic stratification in UPC: A role for assessing the value of conventional-dose and high-dose chemotherapy for unknown primary carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol 41:205, 2002 [PMID: 11856596]

Sporn JR, Greenberg BR: Empirical chemotherapy for adenocarcinoma of unknown primary tumor site. Semin Oncol 20:261, 1993 [PMID: 7684858]

Van de wouw AJ et al: Epidemiology of unknown primary tumours: Incidence and population-based survival of 1285 patients in Southeast Netherlands, 1984–1992. Eur J Cancer 38:409, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos: introducción

Además de la invasión del tejido local y de las metástasis, las células neoplásicas producen péptidos que muestran acciones biológicas diversas, tanto localmente como en sitios distantes, y desencadenan respuestas que originan diversos síntomas de tipo hormonal, hematológico, dermatológico y neurológico. La categoría de *síndromes paraneoplásicos* engloba trastornos que acompañan a tumores benignos o malignos pero que no están vinculados directamente con los efectos ocupativos ni con invasión por la neoplasia primaria o por sus metástasis. Los tumores de origen endocrino, como el carcinoma microcítico de pulmón (*small-cell lung carcinoma*, SCLC) y los carcinoides producen hormonas peptídicas muy diversas y son causa frecuente de síndromes paraneoplásicos. Sin embargo, prácticamente todos los tipos de estos cánceres son capaces de producir hormonas o citocinas o inducir respuestas inmunitarias. Los resultados de estudios cuidadosos de prevalencia de síndromes paraneoplásicos indican que son más frecuentes de lo que se pensaba. Dentro del contexto de un cáncer y su tratamiento, a veces los médicos no conceden suficiente importancia a los signos, los síntomas y las alteraciones metabólicas que caracterizan a las enfermedades paraneoplásicas. En consecuencia, cualquier manifestación clínica atípica en un canceroso debe obligar a que se piense en un síndrome paraneoplásico. En el capítulo presente los autores revisaron los síndromes endocrinológicos, hematológicos y dermatológicos más frecuentes que aparecen a causa de la neoplasia primaria.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes paraneoplásicos endocrinos

Etiología

Las hormonas pueden ser sintetizadas en zonas eutópicas o ectópicas. El término *eutópico* denota la expresión de una hormona desde su tejido de origen normal, en tanto que el vocablo *ectópico* se refiere a la producción de hormonas de un tejido atípico que la sintetiza. Por ejemplo, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) es expresada eutópicamente por las células corticotropas de la adenohipófisis, pero lo es en forma ectópica en el carcinoma pulmonar microcítico (SCLC). Ahora que los métodos de cuantificación se han vuelto más sensibles, puede advertirse que tejidos de muy diverso tipo pueden producir muchas hormonas en cantidades pequeñas, además del mecanismo endocrino clásico. Por esa razón, la expresión ectópica suele ser una modificación cuantitativa y no un cambio absoluto en la expresión por los tejidos. A pesar de todo, se ha arraigado firmemente el término *expresión ectópica*, que denota la función anormal que ejerce la producción hormonal por parte de la neoplasia. Además de los niveles altos de las hormonas, la expresión ectópica se caracteriza, en forma típica, por la regulación anormal de la producción de ellas (sería un control retroalimentario deficiente) y la modificación de péptidos (como culminación, surgen grandes precursores "no modificados").

Se han sugerido mecanismos moleculares de muy diverso tipo como causa de la producción de hormonas ectópicas, si bien ese fenómeno no se conoce del todo. En casos raros, las redisposiciones genéticas explican la expresión hormonal aberrante. Por ejemplo, la translocación del gen de la *hormona paratiroidea* (PTH) originó niveles altos de expresión de dicha hormona en un carcinoma ovárico, tal vez porque esa redisposición pone al gen de *PTH* bajo el control de elementos reguladores específicos de ovario. Un fenómeno similar ha sido perfectamente documentado en muchas formas de leucemia y linfoma en que las redisposiciones genéticas somáticas brindan una ventaja de crecimiento y alteran a menudo la diferenciación y la función celulares (véase cap. 97). Las redisposiciones genéticas pueden originar casos aislados de producción hormonal ectópica, pero dicho mecanismo podría no ser frecunte, dado que muchos tumores conllevan producción excesiva de una gran variedad de péptidos. Es posible que muchos casos de producción de hormona ectópica sean explicados por la desdiferenciación celular. En respaldo de esa hipótesis, se sabe que muchos cánceres son poco diferenciados en su imagen histológica y que algunos productos tumorales como la gonadotropina coriónica humana (hCG), la proteína vinculada con hormona paratiroidea (*parathyroid hormone-related protein*, PTHrP) y la α-

fetoproteína, son característicos de la expresión génica en las primeras etapas del desarrollo. Por otra parte, la propensión que tienen algunos cánceres a producir hormonas particulares (p. ej., los carcinomas escamosos producen PTHrP), sugiere que la desdiferenciación es parcial o que hay desrepresión de algunas vías selectivas. Estos perfiles de expresión posiblemente sean activados por alteraciones en la repleción transcriptiva, los cambios en la metilación de DNA u otros factores que rigen la diferenciación celular. En el carcinoma microcítico celular (SCLC) se ha logrado definir con precisión relativa la vía de diferenciación. El fenotipo neuroendocrino es dictado en parte por el homólogo-1 aquetescuto (*human achaetescute homologue-1*, hASH1) del factor humano de transcripción hélice básica-hélice en rizo (*basic-helix-loop-helix*, bHLH), expresado en cantidades anormalmente altas en el SCLC que muestra la producción ectópica de ACTH. La actividad de hASH-1 es inhibido por el intensificador "piloso" de las proteínas split-1 (*hairy enhancer of split-1*, HES-1) y la llamada Notch, capaces también de inducir la detención del crecimiento. Por tanto, la expresión anormal de estos factores de desarrollo transcripcionales parece constituir un vínculo entre la proliferación y la diferenciación celulares.

La producción de hormonas ectópicas sería un simple epifenómeno que aparece con el cáncer, si en ocasiones no originara manifestaciones clínicas. La producción excesiva y no regulada de hormonas como la ACTH, la PTHrP o la vasopresina puede originar morbilidad notable y con ello complicar el plan de oncoterapia. Además, las endocrinopatías paraneoplásicas son a veces la manifestación inicial de un cáncer oculto y podrían constituir el elemento que obligue a buscarlo.

Se han señalado muy diversos síndromes endocrinos paraneoplásicos, los cuales relacionan la producción excesiva de hormonas particulares con tipos específicos de tumores. Sin embargo, de este gran grupo emergen algunos síndromes recurrentes (cuadro 86-1). Los síndromes endocrinos paraneoplásicos más comunes son la hipercalcemia por producción excesiva de la PTHrP y de otros factores, la hiponatremia por exceso de vasopresina y el síndrome de Cushing por la ACTH ectópica.

Cuadro 86-1. Síndromes paraneoplásicos por producción de hormona ectópica

Síndrome paraneoplásico	Hormona ectópica	Tipos típicos de tumores[a]
FRECUENTE		
Hipercalcemia del cáncer	Proteína vinculada con la hormona paratiroidea (PTHrP)	Escamoso (de cabeza y cuello, pulmones o piel), de mamas, vías genitourinarias y gastrointestinales
	1,25-dihidroxivitamina D	Linfomas
	Hormona paratiroidea (PTH) (rara)	De pulmones u ovarios
	Prostaglandina E2 (PGE2) (rara)	De riñones y pulmones

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)	Vasopresina	De pulmones (escamoso, microcítico), de vías gastrointestinales y genitourinarias de ovarios
Síndrome de Cushing	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	De pulmones (microcíticos, carcinoide bronquial, adenocarcinoma, escamoso), de timo, islotes pancreáticos y carcinoma de médula tiroidea
	Hormona liberadora de corticotropina (CRH) (rara)	De islotes pancreáticos, carcinoide, de pulmones y próstata
	Expresión ectópica del péptido inhibidor gástrico (GIP), hormona luteinizante (LH)/ gonadotropina coriónica humana (hCG) y otros receptores acoplados a proteína G (raros)	Hiperplasia suprarrenal macronodular
FORMAS MENOS COMUNES		
Hipoglucemia que no depende de células de islotes	Factor de crecimiento insuliniforme (IGF-II)	Tumores mesenquimatosos, sarcomas, tumores de suprarrenales, hígado, vías gastrointestinales, riñones y próstata
	Insulina (rara)	Cuello uterino (carcinoma microcítico)
Feminización del varón	hCG[b]	Testículos (embrionario, seminoma), germinomas, coriocarcinoma, de pulmones, hígado, islotes pancreáticos
Diarrea o hipermotilidad intestinal	Calcitonina[c]	De pulmones, colon, mamas, carcinoma de médula tiroidea
	Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Páncreas, feocromocitoma, esófago
SÍNDROMES RAROS		
Osteomalacia oncógena	Fosfatonina [(factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGP23)]	Hemangiopericitomas, osteoblastomas, fibromas, sarcomas, tumores de células gigantes, próstata, pulmón
Acromegalia	Hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH)	Islotes pancreáticos, carcinoides bronquiales y de otro tipo
	Hormona de crecimiento (GH)	Pulmones, islote pancreático

Hipertiroidismo	Hormona estimulante de tiroides (TSH)	Mola hidatidiforme, tumores embrionarios, *struma ovarii* (bocio ovárico)
Hipertensión	Renina	Tumores yuxtaglomerulares, de riñones, pulmones, páncreas y ovario

[a] Se incluyen únicamente los tipos de tumores más comunes. En el caso de muchos de los síndromes hormonales ectópicos se ha publicado una lista extensa de neoplasias que producen una o más hormonas.

[b] hCG producido eutópicamente por tumores trofoblásticos. Algunas neoplasias secretan cantidades desproporcionadas de subunidades alfa o beta de hCG. Los niveles altos de hCG rara vez originan hipertiroidismo, porque se ligan débilmente al receptor de hormona estimulante de tiroides.

[c] La calcitonina es producida en forma eutópica por el carcinoma de médula tiroidea y se utiliza como marcador tumoral.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Algunos síndromes endocrinos paraneoplásicos

Hipercalcemia causada por producción ectópica de PTHrP

Etiología

(véase también el cap. 332) La hipercalcemia humoral de los cánceres (*humoral hypercalcemia of malignancy*, HHM) se observa incluso en 5% de los cancerosos. HHM es más frecuente en neoplasias de pulmones, mamas, cabeza y cuello, vías genitourinarias, esófago y piel y en el mieloma múltiple y los linfomas. El HHM tiene varias causas humorales, pero con mayor frecuencia depende de la producción excesiva de PTHrP. Además de actuar como un factor humoral circulante, muchas metástasis en huesos (cáncer de mamas, mieloma múltiple) producen PTHrP, lo cual origina osteólisis local e hipercalcemia.

La PTHrP guarda relación estructural con la hormona paratiroidea (PTH) y se fija a su receptor, lo cual explica las manifestaciones bioquímicas similares de HHM y el hiperparatiroidismo. La PTHrP tiene una participación decisiva en el desarrollo del esqueleto y regula la proliferación y la diferenciación celulares en otros tejidos como piel, médula ósea, mamas y folículos pilosos. No se conoce en detalle el mecanismo de la inducción de PTHrP en los cánceres, pero es notable que los tejidos cancerosos más frecuentemente vinculados a HHM produzcan por lo regular PTHrP durante el desarrollo o la renovación celular. Las mutaciones de algunos oncogenes como *Ras* activan la expresión de la proteína vinculada con la hormona paratiroidea (PTHrP). En el linfoma de células T del adulto la proteína Tax transactivante producida por el virus linfotrópico 1 de células T humanas (*human T-cell lymphotropic virus-1*, HTLV-1) estimula la actividad del promotor de PTHrP. Se advierte una mayor facilidad de que las metástasis en huesos produzcan PTHrP en otros tejidos, lo cual sugiere que el hueso sintetiza factores que intensifican la producción de esa proteína o que las metástasis que la producen muestran una "ventaja selectiva de crecimiento" en los huesos. Sobre esa base, las mutaciones en los oncogenes, la expresión alterada de los factores de transcripción víricos o celulares y factores de crecimiento locales estimulan la producción de la proteína vinculada con la hormona paratiroidea.

Otra causa relativamente frecuente de HHM es la producción excesiva de 1,25-dihidroxivitamina D. A semejanza de los trastornos granulomatosos que conllevan hipercalcemia, los linfomas producen una enzima que transforma la 25-hidroxivitamina D en su forma más activa 1,25-dihidroxivitamina D, lo cual intensifica la absorción de calcio desde las vías gastrointestinales. Otras causas de HHM

son la producción (mediada por el tumor) de citocinas osteolíticas y mediadores de inflamación.

Manifestaciones clínicas

El cuadro inicial típico de HHM consiste en el diagnóstico previo de cáncer, que en los estudios corrientes de laboratorio concurre con hipercalcemia. Con menor frecuencia este aumento del calcio es el primer signo de la presencia de la neoplasia. En particular cuando sobreviene un aumento extraordinario de las cifras de calcio (más de 14 mg/100 ml) el paciente puede mostrar fatiga, cambios del estado psíquico, deshidratación o síntomas de nefrolitiasis.

Diagnóstico

Entre las manifestaciones que inclinan la balanza hacia el HHM, y que lo distinguen del hiperparatiroidismo primario, están la presencia de un cáncer diagnosticado, hipercalcemia de comienzo reciente y niveles altísimos de calcio en suero. A semejanza del hiperparatiroidismo, la hipercalcemia causada por PTHrP conlleva hipercalciuria e hipofosfatemia. Las mediciones de PTH son útiles para descartar hiperparatiroidismo primario; en el caso de HHM debe quedar suprimido el nivel de PTH. El aumento del nivel de PTHrP confirma el diagnóstico y se observa en alrededor de 80% de sujetos hipercalcémicos con cáncer. En los casos de linfoma pueden aumentar los valores de 1,25-dihidroxivitamina D.

Tratamiento

El tratamiento de HHM comienza con rehidratación, consistente en solución salina, para diluir el calcio sérico y estimular la calciuresis. La diuresis forzada a base de furosemida u otros diuréticos con acción en el asa de Henle estimulan la excreción de calcio, pero es relativamente pequeña su utilidad, excepto en la hipercalcemia que pone en peligro la vida. Los diuréticos con acción en el asa de Henle, en caso de emplearse, se administran sólo después de rehidratación completa y con vigilancia cuidadosa del balance hídrico. Los bifosfonatos como el pamidronato (30 a 90 mg IV) o el soledronato (4 a 8 mg IV) disminuyen el nivel de calcio sérico en uno a dos días, y durante varias semanas suprimen la liberación de dicho mineral. Para el tratamiento a largo plazo pueden utilizarse igualmente los bisfosfonatos orales. Los agentes que habían sido utilizados en etapas anteriores como la calcitonina y la mitramicina son poco útiles ahora que se cuenta con los bisfosfonatos. Hay que pensar en la administración de calcitonina (2 a 8 U/kg por vía SC cada 6 a 12 h) si se necesita la corrección rápida de hipercalcemia intensa. La que surge con linfomas como mieloma múltiple o leucemia puede mejorar con la corticoterapia (como sería 40 a 100 mg de prednisona PO en cuatro fracciones).

Vasopresina ectópica: SIADH de origen canceroso

Etiología

(véase también cap. 41) La vasopresina es una hormona antidiurética producida normalmente por la neurohipófisis. La producción ectópica de ella por parte de los tumores es causa frecuente del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion*

of antidiuretic hormone, SIADH) que se observa en cerca de 50% de los sujetos con SCLC. Los mecanismos de compensación, como el aplacamiento de la sed, la supresión de aldosterona y la producción del péptido natriurético auricular (*atrial natriuretic peptide*, ANP), pueden frenar la aparición de hiponatremia en personas que producen cantidades excesivas de vasopresina. Las causas más frecuentes de la pro-ducción de vasopresina ectópica son las neoplasias con características neuroendocrinas como el SCLC y los carcinoides, pero también aparecen otras formas de cáncer pulmonar y en lesiones del sistema nervioso central (SNC), cánceres de cabeza y cuello, y de vías genitourinarias, gastrointestinales y ovarios. Se desconoce el mecanismo de activación del gen de vasopresina en tales tumores, pero suele abarcar la expresión concomitante del gen vecino (que codifica la oxitocina), lo cual sugiere la desrepresión de dicho locus.

Manifestaciones clínicas

Muchos de los sujetos con secreción de vasopresina ectópica están asintomáticos y se les identifica por la presencia de hiponatremia en los estudios bioquímicos corrientes. Los síntomas comunes pueden consistir en debilidad, letargo, náusea, confusión, depresión del estado psíquico y convulsiones. La intensidad de los síntomas refleja la rapidez del comienzo y también la intensidad o extensión de la hiponatremia. En muchos casos, esta última surge en forma lenta, pero puede exacerbarse con la administración de soluciones intravenosas o el uso de medicamentos nuevos. En forma típica queda suprimida la sed.

Diagnóstico

Las manifestaciones diagnosticas de la producción de vasopresina ectópica son iguales a las observadas con otras causas de SIADH (caps. 41 y 318). La hiponatremia y la menor osmolalidad sérica aparecen dentro del marco de osmolalidad normal o inapropiadamente mayor en orina. Salvo que también haya depleción volumétrica, la excreción de sodio por orina es normal o aumenta. Hay que descartar otras causas de hiponatremia, como la insuficiencia renal, suprarrenal o tiroidea. Hay que pensar, como causas posibles de hiponatremia, en factores fisiológicos de estimulación de vasopresina (lesiones de SNC, neumopatías y náuseas), y mecanismos de la circulación de tipo adaptativo (hipotensión, insuficiencia cardíaca, cirrosis hepática) y también el uso de medicamentos, incluidos muchos agentes quimioterapéuticos. En general no se necesita medir la vasopresina para corroborar el diagnóstico.

Tratamiento

Muchos pacientes con producción de vasopresina ectópica terminan por mostrar hiponatremia en semanas o meses, y es razonable corregir poco a poco el trastorno, salvo que haya alteración del estado psíquico o el peligro de convulsiones. El tratamiento de la neoplasia primaria u oculta puede disminuir la producción de vasopresina ectópica, pero la reacción es lenta, si es que surge. La restricción de líquidos hasta un nivel menor del volumen de la diuresis, sumada a las pérdidas insensibles, suele bastar para corregir en parte la hiponatremia. Sin embargo, para que la restricción de líquido sea eficaz se necesita la medición estricta del volumen y de los tipos de

líquidos consumidos o administrados por vía intravenosa. No son útiles los comprimidos de cloruro de sodio ni la solución salina, salvo que en forma concomitante haya depleción volumétrica. Cabe recurrir a la demeclociclina (150 a 300 mg por vía oral tres o cuatro veces al día) para inhibir la acción de la vasopresina en la porción distal del túbulo renal, pero su acción comienza en forma relativamente lenta (una a dos semanas). Están en estudio otros antagonistas de vasopresina. La hiponatremia profunda (Na <115 meq/L) o los cambios en el estado psíquico pueden obligar a la administración de solución salina normal o hipertónica (3%) en goteo intravenoso, junto con furosemida, para estimular la eliminación de agua libre. La corrección de sodio debe ser lenta (0.5 a 1 meq/L/h), para evitar los desplazamientos rápidos de líquidos y la aparición posible de mielinólisis protuberancial central.

Síndrome de Cushing causado por la producción ectópica de ACTH

Etiología

(véase también cap. 321) La producción ectópica de ACTH es la causa de 10 a 20% de los casos de síndrome de Cushing. El síndrome en cuestión es particularmente frecuente al aparecer tumores neuroendocrinos. El SCLC (mayor de 50%) es, con mucho, la causa más común de la producción ectópica de ACTH, seguido en frecuencia por el carcinoma del timo (15%), los tumores de células insulares del páncreas (10%), el carcinoide bronquial (10%), otros carcinoides (5%) y los feocromocitomas (2%). Como se explicó en párrafos anteriores, el mecanismo de producción ectópica de ACTH en los tumores neuroendocrinos parece vincularse a la expresión de factores de transcripción que gobiernan las vías de diferenciación celular. La producción de ACTH ectópica se debe a una mayor expresión del gen de la proopiomelanocortina (POMC) que codifica ACTH, junto con la hormona melanocitoestimulante (*melanocyte-stimulating hormone*, MSH), la β-lipotropina y otros péptidos. En muchos tumores abunda la expresión del gen de POMC, pero es aberrante, por acción de un promotor interno, en sentido proximal al tercer exón que codifica la ACTH. Sin embargo, dado que el producto en cuestión no posee la "secuencia" de señales necesaria para la preparación de proteínas, no es secretada. Aumenta la producción de ACTH en vez de haber una expresión de POMC menos abundante pero no regulada, del mismo sitio promotor utilizado en la hipófisis. Sin embargo, dado que los tumores no poseen muchas de las enzimas necesarias para "preparar" el polipéptido de POMC, es liberada por lo regular en fragmentos grandes y múltiples biológicamente inactivos, junto con cantidades más o menos pequeñas de ACTH activa totalmente "preparada" (procesada).

En raras ocasiones los tumores insulares pancreáticos, SCLC, el cáncer de la médula del tiroides, los carcinoides o el cáncer prostático producen hormona liberadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone*, CRH). La concentración de esta hormona, si es muy alta, puede originar hiperplasia corticotrópica hipofisaria y síndrome de Cushing. Las neoplasias que originan CRH a veces también producen ACTH, lo cual plantea la posibilidad de un mecanismo paracrino en la producción de esta última hormona.

Un mecanismo peculiar del síndrome de Cushing independiente de ACTH comprende la expresión

ectópica de diversos receptores acoplados a proteína G en los nódulos suprarrenales. La expresión ectópica del receptor de péptido inhibitorio gástrico (*gastric inhibitory peptide*, GIP) es el ejemplo mejor definido de este mecanismo. En tal caso, el consumo de alimentos indujo la secreción de GIP, lo que estimuló in-apropiadamente el crecimiento de las suprarrenales y la producción de glucocorticoides.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la hipercortisolemia se detectan sólo en una proporción pequeña de pacientes con producción ectópica probada de ACTH. Sin embargo, el síndrome de producción ectópica se expresa por algunos signos clínicos que lo distinguen de las otras causas del síndrome de Cushing (como adenomas hipofisarios o suprarrenales, exceso yatrógeno de glucocorticoides). En el cuadro metabólico del síndrome de ACTH ectópico predominan la retención de líquidos y la hipertensión, la hipocaliemia, la alcalosis metabólica, la intolerancia a la glucosa y a menudo una psicosis por esteroides. Los sujetos con el síndrome mencionado por lo común tienen menor aumento de peso y una redistribución centrípeta menor de la grasa, tal vez porque la exposición a los corticosteroides en exceso es relativamente breve y por que la caquexia aminora la propensión al aumento de peso y al depósito de grasas. Los altísimos niveles de ACTH suelen originar hiperpigmentación y también aumenta la actividad de la hormona estimulante de melanotropos (*melanotrope-stimulating hormone*, MSH), derivada del péptido precursor de POMC. Los niveles extraordinariamente altos de glucocorticoides en sujetos con producción ectópica de ACTH pueden originar intensa fragilidad en la piel y aparición fácil de equimosis. Además, los niveles altos de cortisol suelen "superar" el nivel de la enzima de tipo II de deshidrogenasa de 11β-hidroxiesteroides de riñones, que normalmente inactiva el cortisol e impide que se fije a los receptores de mineralocorticoides renales. En consecuencia, además de los mineralocorticoides producidos excesivamente por estimulación de la glándula suprarrenal por ACTH, los niveles altos de cortisol ejercen su actividad en los receptores de mineralocorticoides y ello origina hipocaliemia profunda.

Diagnóstico

El diagnóstico del síndrome de ACTH ectópico por lo común no es difícil si se ha diagnosticado algún cáncer. Los valores de cortisol libre en la orina fluctúan, pero típicamente exceden de dos a cuatro tantos de la cifra normal, y el nivel de ACTH plasmático suele ser mayor de 100 pg/ml. La prueba se supresión de ACTH, con el señalamiento de un menor nivel, descarta la existencia de tal entidad e indica que el síndrome de Cushing proviene de algún factor independiente de ACTH (glucocorticoides suprarrenales o exógenos). A diferencia del origen hipofisario de ACTH, casi todas las fuentes ectópicas de dicha hormona no reaccionan a la supresión con glucocorticoides. En consecuencia, una dosis alta de dexametasona (8 mg por vía oral) suprime el nivel de cortisol sérico de las 8:00 horas (disminución de 50% respecto del nivel basal) en prácticamente 80% de los adenomas hipofisarios productores de ACTH, pero no suprime la ACTH ectópica en cerca de 90% de los casos. Los carcinoides bronquiales y de otro tipo son excepciones corroboradas a las

directrices generales señaladas, porque estas fuentes ectópicas de la hormona pueden mostrar regulación por retroalimentación prácticamente idéntica a la observada en adenomas hipofisarios, incluida la supresión con altas dosis de dexametasona y la reactividad de ACTH al bloqueo suprarrenal con metirapona. Si es necesario, cabe recurrir al cateterismo para obtener sangre del seno petroso y evaluar al sujeto con síndrome de Cushing que depende de ACTH, si no se define el origen de dicha hormona. Después de estimulación con CRH, la razón de ACTH de 3:1 entre sangre del seno petroso y sangre periférica indica claramente que la hipófisis es el punto de origen de ACTH. Los estudios imagenológicos también son útiles en la evaluación de lesiones carcinoides sospechadas y permiten la obtención de material para biopsia y la definición de la producción de hormona mediante el uso de tinciones especiales.

Tratamiento

Las complicaciones que surgen con el síndrome de ACTH ectópico pueden ser intensas. El paciente puede presentar depresión o cambios de la personalidad, por el enorme exceso de cortisol. Las perturbaciones metabólicas, entre ellas diabetes mellitus e hipocaliemia, empeoran la fatiga. La lentitud en la cicatrización y la predisposición a infecciones complican el tratamiento quirúrgico de tumores, y a menudo las infecciones por oportunistas (p. ej., por *Pneumocystis carinii* y micosis) son la causa del fallecimiento en sujetos con producción de ACTH ectópico. Según los planes de pronóstico y tratamiento del cáncer primario u oculto suelen estar indicadas las medidas para disminuir los valores de cortisol. El tratamiento de esta forma de cáncer puede disminuir los valores de ACTH, pero rara vez basta para normalizar los valores de cortisol. La adrenalectomía no es práctica en muchos de estos enfermos, pero hay que pensar en su realización si no es extirpable el tumor primario y el pronóstico por lo demás es satisfactorio (p. ej., en el caso de carcinoide). Una de las estrategias más prácticas para tratar el hipercortisolismo que surge con la producción de ACTH ectópica (cap. 318) es la administración de fármacos como ketoconazol (200 a 400 mg por vía oral dos veces al día), metirapona (250 a 500 mg por vía oral cada 6 h), mitotano (3 a 6 g por vía oral en cuatro dosis, que se disminuirán hasta conservar la producción baja de cortisol) o de otros agentes que bloquean la síntesis o la acción de los corticosteroides. Es importante reponer los glucocorticoides para evitar la insuficiencia suprarrenal. Por desgracia, al final muchos pacientes muestran "escape" del bloqueo por medios médicos.

Hipoglucemia oncoinducida por producción excesiva de IGF-II

(véase también el cap. 324) Se afirma que los tumores de mesénquima, los hemangiopericitomas, las neoplasias hepatocelulares, los carcinomas suprarrenales y otros grandes tumores producen cantidades excesivas del precursor del factor de crecimiento de tipo II insuliniforme (*insulin-like growth factor type II*, IGF-II), que se fija débilmente a los receptores de insulina y con firmeza a los de IGF-I, lo cual origina acciones insuliniformes. El gen de IGF-II está en el locus del cromosoma 11p15, normalmente "predestinado" (es decir su expresión depende nada más de un solo alelo parental). Hay un cúmulo creciente de pruebas de la expresión bialélica del gen IGF-II en un subgrupo de tumores, lo que sugiere pérdida de la metilación y del efecto "de expresión selectiva"

como mecanismo de la inducción génica. Además de la mayor producción de IFG-II, aumenta su biodisponibilidad por alteraciones complejas en las proteínas fijadoras circulantes. El incremento de IGF-II suprime la hormona de crecimiento (*growth hormone*, GH) y la insulina, con lo cual disminuye el nivel de proteína 3 fijadora de IGF (*IGF binding protein-3*, IGFBP-3), IGF-I y la subunidad lábil a ácido (*acid-labile subunit*, ALS). La disminución de los valores de ALS e IGFBP-3, que secuestran normalmente a IGF-II, produce su desplazamiento hasta un pequeño complejo circulante que tiene mayor acceso a tejidos en que actúa la insulina. Por esa razón, quizá no aumenten extraordinariamente los valores de IGF-II a pesar de causar hipoglucemia. Además de la hipoglucemia mediada por IGF-II los tumores pueden ocupar un sitio y un volumen suficiente en el hígado como para disminuir la gluconeogénesis.

En casi todos los enfermos el tumor que origina hipoglucemia se manifiesta clínicamente, y esa disminución surge de la glucosa, con el ayuno. El diagnóstico se corrobora al corroborar la disminución de glucosa en suero y la supresión de los valores de insulina, con los síntomas de la hipoglucemia. Los niveles séricos de IGF-II quizá no aumenten (las mediciones de IGF-II quizá no detecten a los precursores de IGF-II). La mayor expresión del mRNA de IGF-II se observa en casi todos los tumores. Es necesario eliminar todos los fármacos que originen hipoglucemia. De ser posible, el tratamiento del cáncer primario puede disminuir la predisposición a la hipoglucemia. El consumo frecuente de raciones de alimentos y la administración intravenosa de glucosa, en particular durante el sueño o el ayuno son medidas necesarias para evitar la hipoglucemia. Se han utilizado para intensificar la producción de glucosa, el glucagon, la GH y los glucocorticoides.

Gonadotropina coriónica humana

La gonadotropina coriónica humana está compuesta de subunidades alfa y beta y puede ser sintetizada en forma de hormona intacta, que es biológicamente activa, o en la forma de subunidades aisladas, biológicamente inertes. La producción ectópica de hCG intacta es un concomitante más frecuente de los tumores embrionarios testiculares y de células germinativas, los germinomas extragonadales, el cáncer de pulmón, el hepatoma y los tumores de los islotes pancreáticos. La producción eutópica de hCG se produce en casos de cánceres trofoblásticos. En tumores de tipos muy diversos se han señalados niveles bajos de hCG o sus unidades alfa o beta no combinadas. La producción de la subunidad alfa de hCG es particularmente frecuente en el cáncer de pulmón y el de los islotes pancreáticos. En los varones, los niveles altos de hCG estimulan la esteroidogénesis y la actividad de aromatasa en las células de Leydig testiculares, con lo cual aumenta la producción de estrógeno y surge ginecomastia. La pubertad temprana en niños o la ginecomastia en varones deben motivar la medición de hCG y considerar la posibilidad de un tumor testicular u otra causa de producción de hCG ectópico. Casi todas las mujeres son asintomáticas. hCG se mide fácilmente por métodos inmunorradiométricos sensibles. El tratamiento se orientará al cáncer primario.

Osteomalacia oncógena

La osteomalacia oncógena hipofosfatémica se caracteriza por disminución extraordinaria del nivel de fósforo en suero y por agotamiento de fosfato en riñones, con lo cual surge debilidad muscular y osteomalacia. Los valores de calcio y PTH en suero son normales y disminuye el nivel de 1,25-dihidroxivitamina D. La osteomalacia mencionada suele ser causada por tumores mesenquimatosos benignos, como los hemangiopericitomas, los fibromas o tumores de células gigantes, a menudo en las extremidades esqueléticas o la cabeza. También se ha observado en sarcomas y en sujetos con cánceres de próstata o pulmón. La ablación del tumor revierte el trastorno y confirma su origen humoral. El factor fosfatúrico circulante recibe el nombre de *fosfatonina*, factor que inhibe la resorción de fosfato en túbulos renales y la conversión de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D, por riñones. Se ha identificado a la fosfatonina como el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor 23*, FGF23). El cuadro anormal también incluye signos bioquímicos semejantes a los observados en las mutaciones desactivadoras del gen *PHEX*, que es la causa de hipofosfatemia ligada al X hereditaria. Este gen codifica una proteasa que activa a FGF23. El tratamiento consiste en la extirpación del tumor en la medida de lo posible y la suplementación con fosfato y vitamina D. La administración de octreótido disminuye la pérdida de fosfato en algunos sujetos con tumores que expresan el receptor de subtipo 2 de somatostatina. A veces es útil la gammagrafía con octreótido para detectar dichos tumores.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes hematológicos

La elevación de la cifra de granulocitos, plaquetas y eosinófilos que se observa en la mayoría de los pacientes con procesos mieloproliferativos es consecuencia de la proliferación de los elementos mieloides debida a la enfermedad subyacente más que a un síndrome paraneoplásico. Los síndromes paraneoplásicos hematológicos de los pacientes que tienen tumores sólidos no están tan bien caracterizados como los síndromes endocrinos, porque en la mayor parte de estos tumores no se han identificado la hormona ectópica o citocinas responsables (cuadro 86-2). La gravedad de los síndromes paraneoplásicos es paralela a la evolución del cáncer.

Cuadro 86-2. Síndromes hematológicos paraneoplásicos

Síndrome	Proteínas	Cánceres habitualmente asociados al síndrome
Eritrocitosis	Eritropoyetina	Cáncer de riñón
		Hepatocarcinoma
		Hemangioblastomas cerebelosos
Granulocitosis	G-CSF	Cáncer de pulmón
	GM-CSF	Cáncer digestivo
	IL-6	Cáncer de ovario
		Cáncer genitourinario
		Enfermedad de Hodgkin
Trombocitosis	IL-6	Cáncer de pulmón
		Cáncer digestivo
		Cáncer de mama
		Cáncer de ovario
		Linfomas
Eosinofilia	IL-5	Linfomas
		Leucemias
		Cáncer de pulmón
Tromboflebitis	Desconocidas	Cáncer de pulmón
		Cáncer de páncreas

		Cáncer digestivo
		Cáncer de mama
		Cáncer genitourinario
		Cáncer de ovario
		Cáncer de próstata
		Linfomas

Eritrocitosis

La mayor parte de las eritrocitosis paraneoplásicas se deben a la producción ectópica de eritropoyetina por las células cancerosas. Esa eritropoyetina ectópica estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea y hace que el hematócrito se eleve. Hay otras linfocinas y hormonas elaboradas por las células cancerosas que pueden estimular la liberación de eritropoyetina, pero no está probado que produzcan eritrocitosis.

En la mayoría de los pacientes con eritrocitosis hay un hematócrito alto (>52% en varones y >48% en mujeres) que se descubre en el hemograma sistemático. Cerca de 3% de los pacientes con carcinoma de células renales padece eritrocitosis, un 10% de los afectados con hepatomas y un 15% de los casos de hemangioblastomas cerebelosos. En la mayor parte de los casos, la eritrocitosis es asintomática.

En los pacientes con eritrocitosis ocasionada por un cáncer de células renales, hepatoma o a un cáncer del sistema nervioso central debe hacerse una evaluación de la masa eritrocitaria. Si ésta es alta, debe medirse la concentración sérica de eritropoyetina. Los pacientes que tienen estos tipos de cáncer, concentraciones altas de eritropoyetina y ninguna otra explicación para su eritrocitosis (p. ej., una hemoglobinopatía causante de una mayor afinidad por el O_2, véase cap. 91) padecen un síndrome paraneoplásico.

Tratamiento

Si se extirpa con éxito el cáncer, la eritrocitosis desaparece. Si el tumor no puede resecarse ni tratarse eficazmente con la radiación o la quimioterapia, las flebotomías pueden controlar los síntomas relacionados con la eritrocitosis.

Granulocitosis

Aproximadamente 30% de los pacientes con tumores sólidos tiene granulocitosis (cifras >8 000 células/μl). En cerca de 50% de ellos se encuentra una causa no paraneoplásica de esa granulocitosis (infección, necrosis tumoral, administración de glucocorticoides, etc.). Los demás pacientes tienen proteínas en suero y orina que estimulan la proliferación de las células hematopoyéticas. Se ha comprobado que algunos tumores y algunas líneas celulares tumorales de los pacientes con cáncer de pulmón, ovario y vejiga producen el factor estimulante de las colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), el factor estimulante de las colonias

de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) y/o interleucina-6 (IL-6). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se conoce la causa de la granulocitosis.

Casi ningún paciente con granulocitosis tiene síntomas y la fórmula leucocitaria no indica desviación hacia las formas inmaduras de los neutrófilos. Hay granulocitosis en un 40% de los pacientes con cáncer pulmonar y digestivo, en un 20% de las mujeres con cáncer de mama, en 30% de los pacientes con tumores cerebrales y cáncer de ovario, y en 10% de los pacientes con carcinoma renal. Es más frecuente observar granulocitosis en los pacientes que padecen un estadio avanzado del proceso tumoral que en las fases precoces de éste.

La granulocitosis paraneoplásica no precisa tratamiento, ya que la cifra de granulocitos se normaliza cuando se trata eficazmente el cáncer subyacente.

Trombocitosis

En 35% de los pacientes con trombocitosis (recuento de plaquetas >400 000 células/μl) se ha diagnosticado cáncer como proceso fundamental. La IL-6, una molécula presuntamente causante de la trombocitosis paraneoplásica, estimula la formación de plaquetas tanto *in vitro* como *in vivo*. Algunos pacientes con cáncer y trombocitosis tienen concentraciones plasmáticas altas de IL-6. Otra molécula posiblemente responsable es la trombopoyetina, una hormona peptídica que estimula la proliferación de los megacariocitos y la formación de plaquetas. En la mayor parte de los casos no se ha podido encontrar la causa de la trombocitosis.

Los pacientes con trombocitosis casi siempre están asintomáticos. No existe una relación clara entre la trombocitosis y la trombosis de los pacientes con cáncer. Se encuentra trombocitosis en 40% de los pacientes con cáncer pulmonar y digestivo, en 20% de los cánceres de mama, endometrio y ovario, y en 10% de los pacientes con linfomas. Es más probable que los enfermos con trombocitosis tengan una enfermedad avanzada y su pronóstico es peor que el de los que no la presentan. La trombocitosis paraneoplásica no requiere tratamiento.

Eosinofilia

Se encuentra eosinofilia en cerca de 1% de los pacientes con cáncer. Los tumores y las líneas de células tumorales de los pacientes que padecen linfomas o leucemias pueden producir IL-5, que estimula la proliferación de los eosinófilos. La activación de la transcripción de IL-5 en los linfomas y las leucemias puede implicar una translocación del brazo largo del cromosoma 5, donde están cartografiados los genes de la IL-5 y otras citocinas.

Normalmente, los pacientes con eosinofilia no presentan síntomas. Se encuentra eosinofilia en 10% de los pacientes con linfomas, en 3% de los pacientes con cáncer de pulmón, y en algún que otro caso de cáncer digestivo, renal y de mama. Los pacientes con cifras muy altas de eosinófilos (>5 000 células/μl) pueden tener disnea y sibilancias, y la radiografía de tórax puede revelar la existencia de infiltrados pulmonares difusos originados por infiltración y activación eosinofílica en los pulmones.

Tratamiento

El tratamiento definitivo es el que actúa en la neoplasia subyacente: los tumores deben extirparse o tratarse con radiación o quimioterapia. Los síntomas de la mayoría de los pacientes que presentan disnea debida a una eosinofilia desaparecen utilizando glucocorticoides por vía oral o inhalados.

Tromboflebitis

La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son las complicaciones trombóticas más frecuentes en los pacientes con cáncer. La tromboflebitis migratoria o recurrente puede ser la primera manifestación del cáncer. Alrededor de 15% de los pacientes que presentan trombosis venosa profunda o embolia pulmonar tiene un diagnóstico de cáncer (cap. 102). La coexistencia de trombosis venosa periférica y de un carcinoma visceral, en particular de un cáncer pancreático, se denomina *síndrome de Trousseau.*

Patogenia

Los pacientes con cáncer están predispuestos a sufrir trombosis y embolias, ya que a menudo permanecen encamados o inmovilizados. Los catéteres intravenosos crónicos también predisponen a la coagulación. Además, la liberación de sustancias procoagulantes o citocinas por el tumor o las células inflamatorias vinculadas a éste, por un lado, o bien la adherencia y la agregación plaquetaria por otro, favorecen la coagulación. No se conocen las moléculas específicas que actúan produciendo el mayor riesgo de procesos tromboembólicos.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes con cáncer que presentan trombosis venosa profunda suelen tener dolor o hinchazón en la pierna, y la exploración física demuestra dolor con la palpación, calor y enrojecimiento local. Cuando sobreviene la embolia pulmonar aparecen disnea, dolor precordial y síncope, y en la exploración física se aprecian taquicardia, cianosis e hipotensión. Aproximadamente un 5% de los pacientes sin antecedentes de cáncer que padecen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar serán diagnosticados de cáncer en el plazo de un año. Los cánceres que más se vinculan con episodios de enfermedad tromboembólica son los de pulmón, páncreas, tubo digestivo, mama, ovario y tracto genitourinario, los linfomas y los tumores cerebrales. Los pacientes con cáncer a los que se realizan intervenciones quirúrgicas que exigen anestesia general tienen un riesgo de trombosis venosa profunda de 20 a 30 por ciento.

Diagnóstico

En los pacientes con cáncer, el diagnóstico de trombosis venosa profunda se hace realizando una pletismografía de impedancia o ecografía con compresión en las venas de ambas piernas. Los pacientes con un segmento venoso no compresible tienen trombosis venosa profunda. Si la ecografía con compresión es normal y la sospecha clínica de trombosis venosa profunda es alta, se debe realizar una venografía en busca de defectos de repleción intraluminales. La elevación del dímero-D no predice tanto la trombosis venosa profunda en los pacientes con cáncer como en

quienes no lo padecen.

Cuando hay signos y síntomas que sugieren la existencia de una embolia pulmonar debe evaluarse al paciente con radiografía de tórax, electrocardiograma, gasometría arterial y gammagrafía de ventilación-perfusión. Los pacientes con defectos de perfusión segmentarios desproporcionados tienen embolia pulmonar. Si los datos de esa gammagrafía son ambiguos, se debe evaluar una eventual trombosis venosa profunda de las piernas, como se señaló antes. Si se detecta trombosis venosa profunda se requerirán anticoagulantes. Si no se detecta, deberá considerarse la realización de angiografía pulmonar.

Los pacientes sin un diagnóstico de cáncer que presentan un primer acceso de tromboflebitis o de embolia pulmonar no necesitan más pruebas en busca de un cáncer que una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Como los posibles puntos de origen del tumor son muy diversos, las pruebas diagnósticas a que pueden someterse los pacientes asintomáticos suponen un gran despilfarro. Sin embargo, si el trombo es rebelde al tratamiento habitual, si se encuentra en un lugar insólito, o si existe una tromboflebitis migratoria o recidivante, sí está justificado tratar de encontrar el cáncer subyacente.

Tratamiento

Los pacientes con cáncer diagnosticados de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar deben tratarse en un principio con heparina intravenosa no fraccionada o heparina de bajo peso molecular durante por lo menos cinco días, empezando el tratamiento con cumarínicos en uno o dos días. El tratamiento con cumarínicos se debe ajustar a una razón internacional normalizada (*international normalizaed ratio*, INR) de entre dos y tres. Cuando la trombosis venosa es proximal y existe una contraindicación relativa para el empleo de heparina (metástasis cerebrales o derrame pericárdico), está indicado colocar un filtro en la vena cava inferior (filtro de Greenfield) a fin de evitar la embolia pulmonar. Hay que administrar cumarínicos durante tres a seis meses. Un método alternativo consiste en usar heparina de bajo peso molecular por seis meses. Los pacientes con cáncer a los que se realiza una intervención quirúrgica importante son candidatos para el empleo profiláctico de heparina o de medias/pantalones neumáticos. En las pacientes con cáncer de mama con tratamiento de quimioterapia y en los pacientes con catéteres permanentes también hay que plantear el tratamiento profiláctico: 1 mg/día de Coumadin (warfarina sódica).

→ ***Los síndromes paraneoplásicos cutáneos se exponen en el capítulo 48. Los síndromes paraneoplásicos neurológicos se describen en el capítulo 87. En el capítulo 329 se ofrece una exposición más amplia de los tumores endocrinos funcionantes.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Dirnhofer S et al: Selective expression of trophoblastic hormones by lung carcinoma: Neurendocrine tumors exclusively produce human chorionic gonadotropin alpha-subunit (hCGalpha). Hum Pathol 31:966, 2000 [PMID: 10987258]

Jones PA, Baylin SB: The fundamental role of epigenetic events in cancer. Nat Rev Genet 3:415, 2002 [PMID: 12042769]

Lee AY et al: Clinical utility of a rapid whole-blood D-dimer assay in patients with cancer who present with suspected acute deep venous thrombosis. Ann Intern Med 131:417, 1999 [PMID: 10498557]

Levine MN: Can we optimise treatment of thrombosis? Cancer Treat Rev 29(Suppl 2):19, 2003

Newell-Price J et al: The CpG island promoter of the human proopiomelanocortin gene is methylated in nonexpressing normal tissue and tumors and represses expression. Mol Endocrinol 15:338, 2001 [PMID: 11158338]

Rhee I et al: DNMT1 and DNMT3b cooperate to silence genes in human cancer cells. Nature 416:552, 2002 [PMID: 11932749]

Sarlis NJ et al: Cortisolemic indices predict severe infections in Cushing syndrome due to ectopic production of adrenocorticotropin. J Clin Endocrinol Metab 85:42, 2000 [PMID: 10634361]

Seufert J et al: Octreotide therapy for tumor-induced osteomalacia. N Engl J Med 345:1883, 2001 [PMID: 11756579]

Strewler GJ: The parathyroid hormone-related protein. Endocrinol Metab Clin North Am 29:629, 2000 [PMID: 11033764]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes neurológicos paraneoplásicos: introducción

Los trastornos neurológicos paraneoplásicos (*paraneoplastic neurologic disorders*, PND) son síndromes vinculados con cánceres que pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso (cuadro 87-1). Constituyen efectos remotos de la neoplasia, causados por mecanismos diferentes de las metástasis o por cualquiera de las complicaciones del cáncer como coagulopatías, accidente cerebrovascular, cuadros metabólicos y nutricionales, infecciones y reacciones adversas a la oncoterapia. En 60% de los afectados, los síntomas neurológicos surgen antes de que se diagnostique el cáncer. En forma global, los PND clínicamente incapa-citantes se observan en 0.5 a 1% de todos los cancerosos, pero pueden aparecer en 2 a 3% de quienes tienen un neuroblastoma o un cáncer pulmonar microcítico (*small-cell lung cancer*, SCLC) y en 30 a 50% de las personas con timoma o mieloma esclerótico.

Cuadro 87-1. Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso

Síndromes del encéfalo, tallo encefálico y cerebelo
Encefalitis focal
Encefalitis cortical
Encefalitis límbica
Encefalitis del tallo encefálico
Disfunción cerebelosa
Disfunción del sistema autónomo
Degeneración cerebelosa paraneoplásica
Opsoclono-mioclono
Síndromes de médula espinal
Mielopatía necrosante subaguda
Disfunción de neurona motora
Mielitis
Síndrome del hombre rígido
Síndrome de ganglios de raíces dorsales
Neuronopatía sensorial

Niveles múltiples de afección
Encefalomielitis,[a] neuronopatía sensorial, disfunción del sistema autónomo
Síndromes de nervios periféricos
Neuropatía periférica sensorimotora crónica y subaguda
Vasculitis de nervios y músculos
Neuropatía vinculada con gammapatías monoclonales malignas
Hiperexcitabilidad de nervios periféricos
Neuropatía del sistema autónomo
Síndromes de la unión neuromuscular
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton
Miastenia grave
Síndromes de músculos
Polimiositis y dermatomiositis
Miopatía necrosante aguda
Síndromes que afectan los órganos visuales
Retinopatía vinculada con cáncer
Retinopatía vinculada con melanoma
Uveítis (por lo común en coexistencia con encefalomielitis)

[a] Incluye encefalitis cortical, límbica o del tallo encefálico, disfunción cerebelosa y mielitis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Patogenia

Casi todos los PND son mediados por respuestas inmunitarias desencadenadas por la expresión tumoral de proteínas neuronales (antígenos onconeuronales). En los PND del sistema nervioso central (SNC), se han identificado innumerables respuestas inmunitarias vinculadas con anticuerpos (cuadro 87-2); estos últimos por lo común reaccionan con la neoplasia y su detección en el suero o el líquido cefalorraquídeo (LCR) permite pronosticar decididamente la presencia de cáncer. Los antígenos contra los cuales surgen los anticuerpos suelen ser proteínas intracelulares que intervienen en el desarrollo y en la función de las neuronas. Algunos de los anticuerpos reaccionan con epitopos que están en dominios importantísimos (críticos) de la proteína, y con ello quebrantan su función, situación que culmina en la apoptosis neuronal. Además de los anticuerpos onconeuronales, gran parte de los PND del SNC surgen junto con infiltrados de linfocitos T CD4+ y CD8+, activación de la microglia, gliosis y pérdida neuronal variable. Los linfocitos T infiltrantes suelen estar en íntimo contacto con neuronas que terminarán por degenerar, lo cual sugiere una participación patogénica primaria. La citotoxicidad mediada por los linfocitos T podría contribuir de manera directa a la apoptosis mencionada. De todo lo expuesto se deduce que los mecanismos inmunitarios humoral y celular participan en la patogenia de muchos PND; esta inmunopatogenia compleja pudiera ser la explicación de la resistencia que ofrecen muchos de estos trastornos al tratamiento.

Cuadro 87-2. Anticuerpos paraneoplásicos antineuronales y síndromes y cánceres relacionados

Anticuerpo	Síndrome	Cánceres concurrentes
Anti-Hu (ANNA-1)	PEM (incluida encefalitis cortical, límbica o del tallo encefálico; disfunción cerebelosa y mielitis), PSN, disfunción del sistema autónomo	SCLC, otros tumores neuroendocrinos
Anti-Yo (PCA-1)	PCD	Cánceres de ovario y de otras zonas del aparato reproductor de la mujer, mamas
Anti-Ri (ANNA-2)	PCD, encefalomielitis del tallo encefálico, opsoclono-mioclono	Mamas, aparato reproductor femenino, SCLC

Anti-Tr	PCD	Linfoma de Hodgkin
Anti-Zic	PCD, encefalomielitis	SCLC y otros tumores neuroendocrinos
Anti-CV_2/CRMP5	PEM, PCD, corea, neuropatía periférica, uveítis	SCLC, timoma y otros cánceres
Anti-proteínas Ma[a]	Encefalitis límbica, del hipotálamo, del tallo encefálico (pocas veces PCD)	Tumores de células germinativas de testículos, cáncer pulmonar y otros tumores sólidos
Anti-anfifisina	Síndrome del hombre rígido, PEM	Mamas, SCLC
Anti-VGCC[b]	LEMS, PCD	SCLC, linfoma
Anti-AChR[b]	MG	Timoma
Anti-VGKC[b]	Hiperexcitabilidad de nervios periféricos (neuromiotonía)	Timoma, SCLC, otros
Anti-recoverina	Retinopatía vinculada con cáncer	SCLC y otros
Anti-células bipolares de la retina	Retinopatía vinculada con melanoma	Melanoma

[a] Los individuos con anticuerpos contra Ma2 por lo común son varones con cáncer testicular. Los sujetos con anticuerpos adicionales contra otras proteínas de tipo Ma son varones y mujeres con diversos tumores sólidos.

[b] Los anticuerpos en cuestión pueden surgir asociados o no al cáncer.

Nota: PEM, encefalomielitis paraneoplásica (*paraneoplastic encephalomyelitis*); PCD, degeneración cerebelosa paraneoplásica (*paraneoplastic cerebellar degeneration*); PSN, neuronopatía sensorial paraneoplásica (*paraneoplastic sensory neuronopathy*); LEMS, síndrome miasténico de Lambert-Eaton; MG, miastenia grave; VGCC, canal de calcio regulado por voltaje; AChR, receptor de acetilcolina (*acetylcholine receptor*); VGKC; canal del potasio regulado por voltaje; SCLC, cáncer pulmonar microcítico.

Se ha demostrado que intervienen de manera directa en la patogenia de los PND sólo tres de los anticuerpos incluidos en el cuadro 87-2; todos producen trastornos peculiares del sistema nervioso periférico; son: anticuerpos contra los canales del calcio regulados por voltaje (*voltage-gated calcium channels*, VGCC) de tipo P/Q en sujetos con el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (*Lambert-Eaton myasthenic syndrome*, LEMS), anticuerpos contra los receptores de acetilcolina en individuos con miastenia grave y anticuerpos contra los canales de potasio regulados por voltaje (*voltage-gated potassium channels*, VGKC) en algunos enfermos con hi-perexcitabilidad de los nervios periféricos (neuromiotonía). Entre los elementos comunes de los tres anticuerpos cabe mencionar que son moléculas orientadas a la superficie de las células diana (células blanco) y que su transferencia pasiva a los animales reproduce los trastornos. La plasmaféresis o la inmunomodulación con concentrado inmunoglobulínico intravenoso (*intravenous immunoglobulin*, IVIG) producen a menudo mejoría neurológica. Cada uno de los trastornos surge a veces sin que

exista cáncer, razón por la cual la detección de los anticuerpos no es un elemento que anticipe la presencia de una neoplasia.

Otros PND muy posiblemente son mediados por mecanismos inmunitarios, aunque se desconocen sus antígenos; comprenden algunos síndromes de neuropatías y miopatías inflamatorias. Además, muchos individuos con síndromes de PND típicos no muestran anticuerpos en su suero.

En lo que toca a otros PND más, no se conoce en absoluto su causa; incluyen, entre otros, a algunas neuropatías que surgen en las fases terminales del cáncer y otras vinculadas con discrasias de plasmacitos o linfomas sin manifestaciones de infiltrados inflamatorios ni depósitos de inmunoglobulinas, crioglobulinas o amiloide.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Estudio del paciente

El diagnóstico y el tratamiento de los PND pueden ser difíciles, por varias razones. En primer lugar, es frecuente que surjan las manifestaciones antes que se detecte la presencia del tumor. En segundo lugar, el síndrome neurológico evoluciona en forma rápida y progresiva y produce un déficit neurológico intenso y por lo común irreversible en un lapso muy breve. Hay pruebas de que el control tumoral inmediato mejora la evolución de PND. Sobre tal base, el interés principal del médico sería identificar inmediatamente un trastorno como paraneoplásico, y detectar y combatir el tumor.

PND del sistema nervioso central y de los ganglios de las raíces dorsales

Cuando los síntomas afectan el encéfalo, la médula espinal o los ganglios de las raíces dorsales, la sospecha de que existe PND suele basarse en una combinación de datos clínicos, radiológicos y en el líquido cefalorraquídeo. En los casos mencionados, suele ser difícil obtener un fragmento del tejido afectado para biopsia y, a pesar de que tal método es útil para descartar otros trastornos (como metástasis o infección), los datos neuropatológicos no son específicos de PND. Además, no se cuenta con métodos radiológicos o electrofisiológicos específicos que permitan diagnosticar un PND. La presencia de anticuerpos contra neuronas (cuadro 87-2) puede resultar útil para el diagnóstico, con las salvedades siguientes: 1) se detectan los anticuerpos sólo en 40 a 50% de PND del sistema nervioso central; 2) los anticuerpos pueden aparecer en el suero y en el LCR, pero en algunas personas lo hacen únicamente en este último (en particular los anticuerpos contra las proteínas Tr y Ma); 3) los anticuerpos (por lo común en título pequeño) aparecen en una proporción variable de los cancerosos sin PND; 4) hay una correlación inperfecta entre los títulos de anticuerpos y la evolución del trastorno neurológico; 5) diversos anticuerpos pueden asociarse a síndromes similares y su especificidad suele guardar relación con el tipo de tumor (como sería la degeneración cerebelosa vinculada contra anticuerpos contra Tr si el tumor fuera la enfermedad de Hodgkin, pero con anticuerpos contra Yo si la neoplasia afectara el ovario o la mama), y 6) pueden aparecer en el suero o el LCR del mismo paciente varios anticuerpos (como los orientados contra Hu y contra CV_2/CRMP5 o, con menor frecuencia, anti-Ri).

La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) y los estudios de LCR son importantes para descartar complicaciones neurológicas causadas por la propagación directa del cáncer, en particular la enfermedad metastásica y leptomeníngea. En casi todos los PND, los datos en MRI son

inespecíficos. La encefalitis límbica paraneoplásica suele acompañarse de anormalidades características en la MRI, en la porción mesial de los lóbulos temporales (véase después en este capítulo), pero pueden surgir signos similares en otros trastornos [como el lupus eritematoso sistémico o la encefalitis por virus herpético humano 6 (*human herpesvirus*, HHV)]. De manera típica, el LCR de los sujetos con PND del SNC o de los ganglios de las raíces dorsales muestra pleocitosis leve o moderada (menos de 200 mononucleares, sobre todo linfocíticos), incremento en la concentración de proteína, síntesis intrarraquídea de IgG y presencia variable de bandas oligoclonales.

PND de nervios y músculos

Si los síntomas se localizan en nervios periféricos, unión neuromuscular o músculo, por lo común se definirá el diagnóstico de un PND específico, sobre bases clínicas, electrofisiológicas o patológicas. Los datos de anamnesis, los síntomas concurrentes (como anorexia y pérdida de peso) y el tipo de síndrome, son los elementos que rigen la selección de estudios de diagnóstico y los esfuerzos necesarios para demostrar la presencia de una neoplasia. Por ejemplo, el vínculo frecuente entre el LEMS y el SCLC debe ser el elemento que oriente hacia la práctica de una tomografía computadorizada de tórax o de abdomen o a una tomografía por emisión positrónica (*positron emission tomography*, PET) corporal total y, si sus resultados son negativos, periódicamente se harán pruebas repetidas en busca del tumor durante tres años, como mínimo, después del diagnóstico neurológico. A diferencia de lo señalado, el vínculo poco frecuente de la polimiositis con el cáncer pone en tela de juicio la necesidad de repetir las exploraciones en tal situación. Hay que pensar en la práctica de estudios de inmunofijación en suero y orina en personas con neuropatía periférica de causa desconocida; la detección de una gammapatía monoclonal sugiere la necesidad de practicar más estudios para identificar un cáncer de linfocitos B o plasmacitos. En las neuropatías paraneoplásicas, los anticuerpos antineuronales que son útiles para el diagnóstico son solamente los dirigidos contra CV_2/CRMP5 y contra Hu.

En lo que se refiere a todos los tipos de PND, si no se detectan anticuerpos antineuronales, el diagnóstico dependerá de la demostración del cáncer y de la exclusión de otros trastornos neurológicos vinculados con él o independientes. Las PET corporales suelen identificar tumores que no se habían identificado con otros métodos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Encefalomielitis paraneoplásica y encefalitis focal

(cuadro 87-3.) El término *encefalomielitis* describe un cuadro inflamatorio con ataque multifocal del sistema nervioso que comprende encéfalo, tallo encefálico, cerebelo y médula espinal. Suele acompañarse de disfunción de ganglios de las raíces dorsales y del sistema autónomo. En lo que toca a un paciente en particular, el cuadro clínico depende de la zona o zonas predominantemente afectadas, pero la arquitectura histopatológica casi siempre denota anormalidades (infiltrados inflamatorios, pérdida de neuronas o gliosis) que se extienden más allá de las regiones sintomáticas. Algunos síndromes clinicopatológicos surgen a veces solos o en combinación: 1) *encefalitis cortical,* cuyo cuadro inicial puede ser el de una "epilepsia parcial continua"; 2) *encefalitis límbica*, que se caracteriza por confusión, depresión, agitación, ansiedad, déficit intenso de la memoria a corto plazo, convulsiones complejas parciales y demencia; en la MRI, por lo común se advierten anormalidades unilaterales o bilaterales en la mitad interna del lóbulo temporal que se identifican mejor con la resonancia con tiempo de recuperación T2 y secuencias de recuperación de inversión atenuadas por líquido, aunque a veces se pueden intensificar con gadolinio; 3) *encefalitis del tallo encefálico* que origina oftalmoplejías (nistagmo, opsoclono, paresia supranuclear o nuclear), paresias de pares craneales, disartria, disfagia y disfunción del sistema autónomo central; 4) *marcha cerebelosa y ataxia de extremidades*; 5) *mielitis,* que puede originar síntomas de motoneurona superior o inferior, mioclono, rigidez muscular y espasmos, y 6) *disfunción del sistema autónomo,* por la afección del neuroeje en múltiples niveles, incluidos hipotálamo, tallo encefálico y nervios del sistema autónomo (véase neuropatía paraneoplásica del sistema autónomo más adelante en el presente capítulo). Causas frecuentes de fallecimiento en individuos con encefalomielitis son arritmias cardíacas, hipotensión postural o hipoventilación central.

Cuadro 87-3. Guía de síndromes paraneoplásicos y no paraneoplásicos que conllevan la presencia de anticuerpos[a]

	Anticuerpos		
	Paraneoplásicos		
Síndrome	**Frecuentes**	**Poco frecuentes**	**Síndromes no paraneoplásicos**
Encefalitis límbica	Ma2, Hu, CV_2/CRMP5	Tr, VGKC	VGKC
Degeneración cerebelosa	Yo, Tr, P/Q VGCC; Hu *Zic*, Ri, CV_2/ CRMP5, Mal-2	*mGluR1; MAZ*	Gliadina GAD
Encefalitis hipotalámica y de tallo encefálico	Ma2, Hu	CV_2/CRMP5	
Encefalomielitis	Hu, *Zic*	CV_2/CRMP5, Ri, anfifisina	
Corea	CV_2/CRMP5		
Opsoclono-mioclono	Ri	Hu, Ma2, Yo	*APC*
Síndrome de hombre rígido	Anfifisina	*Gephyrin*, Ri	GAD
PNH (neuromiotonía)	VGKC		VGKC
Miastenia grave	AChR		AChR, MuSK
LEMS	VGCC de tipo P/Q	*MysB*	VGCC de tipo P/Q
Neuronopatía sensorial	Hu		
Neuropatía sensorimotora axónica	Hu, CV_2/CRMP5		Gammapatía monoclonal (proteína M)[b]
Neuropatía del sistema autónomo	Hu	CV_2/CRMP5, AChR ganglionar	AChR ganglionar
Neuropatía desmielinante predominantemente sensorial		MAG, anticuerpos gangliósidos; a menudo presentes en la macroglobulinemia de Waldenström	MAG, anticuerpos gangliósidos, suelen aparecer con MGUS
Retinopatía paraneoplásica	Recoverina (CAR), anticuerpos contra células bipolares (*MAR*)	*Proteína 1 similar a Tubby, PNR*	

[a] La presencia de los anticuerpos ha sido corroborada por más de un laboratorio y se conoce la secuencia de proteínas del antígeno contra el cual se dirigen o surgen ambas características.

[b] La proteína M por lo común no tiene una actividad específica de anticuerpo.

Nota: Las *cursivas* denotan que no se cuenta con métodos comerciales para identificar tales anticuerpos. PNH, hiperexcitabilidad de nervios periféricos (*peripheral nerve hyperexcitability*); CAR, retinopatía vinculada con cáncer (*cancer-associated retinopathy*); MAR, retinopatía vinculada con melanoma (*melanoma-associated retinopathy*); PNR, receptor nuclear específico del fotorreceptor (*photoreceptor-specific nuclear receptor*); MGUS, gammapatía monoclonal de importancia no precisada (*monoclonal gammopathy of uncertain significance*); VGKC, canal de potasio regulado por voltaje; GAD, descarboxilasa de ácido glutámico; AChR, receptor de acetilcolina; LEMS, síndrome miasténico de Lambert-Eaton; VGCC, canal de calcio regulado por voltaje; MAG, glucoproteína vinculada con mielina (*myelin-associated glycoprotein*).

La encefalomielitis paraneoplásica y la encefalitis focal por lo común acompañan al SCLC, pero su presencia también se ha señalado con otros muchos cánceres. Los sujetos con SCLC y los síndromes que presentamos suelen tener anticuerpos contra Hu en el suero y en el LCR. Los anticuerpos contra CV_2/CRMP5 por lo regular aparecen con menor frecuencia; algunos de estos pacientes presentarán al final corea o uveítis. Los anticuerpos contra las proteínas Ma surgen con la presencia de encefalitis límbica y del tallo encefálico y a veces junto con síntomas cerebelosos; también pueden observarse disfunción hipotalámica notable, hipersomnio y cataplexias. Las anormalidades de MRI son frecuentes e incluyen las descritas en la encefalitis límbica y el ataque variable del hipotálamo, de los ganglios basales y del tallo encefálico. En el cuadro 87-2 se señalan los vínculos oncológicos de dichos anticuerpos.

Todos los tipos de encefalitis y encefalomielitis paraneoplásicas, excepto la encefalitis límbica, reaccionan deficientemente al tratamiento. A veces se obtiene la estabilización de los síntomas o mejoría neurológica parcial, particularmente cuando hay una reacción satisfactoria de la neoplasia, a la oncoterapia. No se ha definido la utilidad de la plasmaféresis, el IVIG y la inmunosupresión. Algunos pacientes ocasionales con encefalitis límbica han mostrado una mejoría impresionante después del tratamiento, pero no se sabe si ello dependió de la remisión del cáncer, de la acción de los glucocorticoides o del uso de la inmunoglobulina intravenosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Degeneración cerebelosa paraneoplásica

El trastorno en cuestión suele ser antecedido de un pródromo que incluye a veces mareo, oscilopsia, visión borrosa o doble, náusea y vómito. Días o semanas después aparecen disartria, ataxia de la marcha y de las extremidades y disfagia variable. En la exploración física, por lo común se detectan nistagmo descendente y en raras ocasiones, opsoclono. En ocasiones se encuentran asimismo disfunción del tallo encefálico, signo de Babinski positivo o una neuropatía leve, pero con mayor frecuencia los síntomas y los signos provienen del cerebelo. En el comienzo de la evolución, los datos de la resonancia magnética suelen resultar normales; en algunos pacientes se ha advertido un mayor contraste, de tipo transitorio, de la corteza cerebelosa. Más adelante en la MRI típicamente se observa atrofia del cerebelo. El trastorno es consecuencia de la degeneración extensa de las células de Purkinje, con ataque variable de otras neuronas de la corteza cerebelosa, núcleos profundos del cerebelo y haces espinocerebelosos. La patogenia mediada por mecanismos inmunitarios es reforzada por los signos en LCR y por los resultados de la biopsia realizada durante las fases iniciales del trastorno. Los tumores que con mayor frecuencia originan tal degeneración paraneoplásica son el SCLC, el cáncer de mama y ovario y el linfoma de Hodgkin.

Los dos tipos de anticuerpos paraneoplásicos que en forma típica aparecen en caso de degeneración cerebelosa notable o pura son los dirigidos contra Yo en mujeres con cánceres de mama y del aparato reproductor y contra Tr en individuos con linfoma de Hodgkin. En algunos pacientes con SCLC y disfunción cerebelosa surgen anticuerpos contra VGCC de tipo P/Q; sólo algunos de los enfermos terminan por mostrar LEMS. La ataxia cerebelosa subaguda puede ser el síntoma inicial de la encefalomielitis paraneoplásica. En dicho síndrome, al final se manifiestan los síntomas de ataque amplio del SNC. Como aspecto destacable, prácticamente cualquier tipo de PND del SNC vinculado a anticuerpos conlleva un grado variable de disfunción cerebelosa (cuadro 87-2). Diversos señalamientos de casos aislados han descrito mejoría neurológica después de la eliminación del tumor, plasmaféresis, IVIG, ciclofosfamida o glucocorticoides. Sin embargo, los datos de grandes series de pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica y con presencia perfectamente definida de anticuerpos indican que los trastornos en cuestión muy pocas veces mejoran con tratamiento de cualquier tipo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome paraneoplásico de opsoclono-mioclono

El *opsoclono* es un trastorno del movimiento extraocular que se caracteriza por "sacudidas" caóticas involuntarias, que se producen en todas las direcciones de la mirada; suele acompañarse de mioclono y ataxia. La presencia de opsoclono-mioclono puede depender de la existencia de un cáncer o ser idiopática. Cuando la causa es paraneoplásica, los tumores que la originan por lo común son los de pulmones y mamas en los adultos y el neuroblastoma en los niños. No se ha definido el sustrato anatomopatológico del opsoclono-mioclono. La mayoría de las personas con SCLC no tienen anticuerpos contra neuronas. Un subgrupo pequeño de individuos con ataxia, opsoclono y otros trastornos de los movimientos oculares terminan por desarrollar anticuerpos contra Ri; en casos raros también se identifican rigidez muscular, disfunción del sistema autónomo y demencia. El tumor que con mayor frecuencia ocasiona el cuadro en los síndromes que conllevan anticuerpos contra Ri es el cáncer de mama; sin embargo, sólo 50% de los pacientes con estos anticuerpos terminan por mostrar opsoclono.

Si el tratamiento de la neoplasia no es satisfactorio, el síndrome paraneoplásico de opsoclono-mioclono en los adultos suele evolucionar hasta la aparición de encefalopatía, coma y muerte. Además del tratamiento del tumor, los síntomas pueden mejorar con inmunoterapia (glucocorticoides, IVIG o ambos).

Por lo menos 50% de los niños con opsoclono-mioclono tienen un neuroblastoma primario u oculto. Síntomas frecuentes son hipotonía, ataxia, cambios conductuales e irritabilidad. A pesar de que algunos pacientes tienen anticuerpos contra Hu, estos faltan en muchos de los enfermos. Los síntomas neurológicos suelen mejorar con la oncoterapia (incluida la quimioterapia) y también con los glucocorticoides, la hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH), la plasmaféresis y la IVIG. La respuesta al tratamiento es variable; los sujetos que no mejoran con los glucocorticoides pueden reaccionar a la ACTH. Las recidivas neurológicas son frecuentes y muchos enfermos quedan con retraso psicomotor y problemas de conducta y sueño.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes paraneoplásicos de la médula espinal

El número de señalamientos de los síndromes de ese tipo, como la *neuronopatía motora subaguda* y la *mielopatía necrosante aguda,* ha descendido en años recientes; ello pudiera representar una disminución verdadera en su incidencia por intervenciones neurológicas mejores y rápidas o quizá se deba a la identificación de causas no paraneoplásicas; por ejemplo, la mielopatía necrosante subaguda puede asociarse a infecciones por HSV, por lo común virus herpético humano de tipo 2.

Algunos cancerosos terminan por mostrar *disfunción de la motoneurona superior, inferior* o ambas, que remeda la esclerosis lateral amiotrófica. No se identifican los anticuerpos paraneoplásicos que sirven de marcadores y por ello no se sabe si los trastornos en cuestión tienen una causa paraneoplásica o simplemente coinciden con la presencia de cáncer. Se han publicado ocasionalmente casos de pacientes con disfunción de motoneurona que mostraron mejoría neurológica después de la oncoterapia. Existe un vínculo más que casual entre el linfoma y la disfunción de la motoneurona. Habrá que emprender la búsqueda de un linfoma en los individuos con un síndrome de motoneurona en quienes se identifique una proteína monoclonal en el suero o el LCR, o en este último líquido haya una mayor concentración de proteína.

La *mielitis paraneoplásica* puede surgir al principio con síntomas de las motoneuronas superior o inferior, mioclono segmentario y rigidez; el síndrome en cuestión pudiera constituir la manifestación inicial de la encefalomielitis y pudiera vincularse con el SCLC y con la presencia de anticuerpos séricos contra Hu, CV_2/CRMP5 o anfifisina.

La mielopatía paraneoplásica también origina síndromes caracterizados por rigidez intensa e hipertonías musculares. La gama de manifestaciones varía desde síntomas focales en una o varias extremidades (*síndrome de extremidad* o *síndrome de persona rígida*) hasta un trastorno que también abarca el tallo encefálico (conocido como *encefalomielitis con rigidez*) y posiblemente tienen patogenias diferentes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome paraneoplásico del hombre rígido

El trastorno en cuestión se caracteriza por rigidez e hipertonía musculares progresivas y espasmos dolorosos desencadenados por estímulos auditivos, sensoriales o emocionales. La rigidez abarca predominantemente la mitad inferior del tronco y los miembros pélvicos, pero también puede afectar las extremidades escapulares y el cuello. Los síntomas mejoran con el sueño y los anestésicos generales. Estudios electrofisiológicos señalan actividad continua de la unidad motora. Los anticuerpos que surgen en el síndrome que exponemos se orientan contra proteínas [descarboxilasa del ácido glutámico (*glutamic acid decarboxylase*, GAD), anfifisina] que intervienen en la función de las sinapsis inhibitorias que utilizan ácido aminobutírico gamma (*gamma-aminobutyric acid*, GABA) o glicina como neurotransmisores. El síndrome paraneoplásico del hombre rígido y los anticuerpos contra anfifisina suelen depender del cáncer mamario. Por lo contrario, los anticuerpos contra la descarboxilasa del ácido glutámico GAD se observan a veces en pacientes con cáncer, pero son mucho más frecuentes en el trastorno que no es paraneoplásico. El tratamiento óptimo del síndrome del hombre rígido obliga a combatir el tumor primario u oculto, a administrar glucocorticoides y al uso sintomático de fármacos que mejoren la transmisión GABAérgica (diazepam, baclofén, valproato sódico y vigabatrina). En el caso del trastorno no paraneoplásico, se ha demostrado beneficio del concentrado inmunoglobulínico (IVIG), pero tal situación no se ha confirmado en el caso del síndrome paraneoplásico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neuronopatía sensorial paraneoplásica o ganglionopatía de la raíz dorsal

El síndrome en cuestión se caracteriza por deficiencias sensoriales que pueden ser simétricas o asimétricas, disestesias dolorosas, dolor radicular e hiporreflexia o arreflexia. Pueden ser afectadas todas las modalidades de la sensibilidad y cualquier zona del cuerpo, incluidas la cara y el tronco. Los sentidos especializados, como el gusto y la audición también pueden resultar lesionados. Los estudios electrofisiológicos señalan disminución o ausencia de los potenciales de nervios sensoriales, aunque las velocidades de conducción motora son normales o casi normales. Los síntomas son consecuencia de un trastorno inflamatorio, posiblemente mediado por mecanismos inmunitarios que afectan a los ganglios de las raíces dorsales, lo que origina pérdida neuronal, proliferación de células satélites y degeneración secundaria de las columnas posteriores de la médula espinal. Las raíces de nervios dorsales y con menor frecuencia las raíces nerviosas anteriores y los nervios periféricos también pueden ser afectadas.

El trastorno en cuestión suele anteceder a la encefalomielitis y a la disfunción del sistema autónomo o asociarse a ellas y tiene los mismos vínculos inmunológicos y oncológicos, es decir, la presencia de anticuerpos contra Hu y la de carcinoma pulmonar microcítico. Como ocurre en la encefalomielitis que conlleva anticuerpos contra Hu, la estrategia terapéutica se orienta a la oncoterapia inmediata. Los glucocorticoides a veces producen estabilización clínica o mejoría. No se han corroborado los beneficios de IVIG y la plasmaféresis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neuropatías periféricas paraneoplásicas

Los trastornos en cuestión pueden surgir en cualquier momento de la evolución de una enfermedad neoplásica. Las neuropatías que aparecen en las etapas finales del cáncer o del linfoma por lo común causan déficit sensorimotores leves o moderados por degeneración axónica de origen desconocido. Las neuropatías mencionadas suelen ser disimuladas por los efectos neurotóxicos concomitantes de los quimioterapéuticos y otras oncoterapias. En cambio, las neuropatías que aparecen en las etapas iniciales del cáncer suelen presentar una evolución rápida, a veces con un ciclo de recidivas y remisiones y manifestaciones de infiltrados inflamatorios y pérdida axónica o desmielinización en los estudios anatomopatológicos. Si predominan los signos de desmielinización (cap. 363), podrán mejorar con IVIG o glucocorticoides. Las neuropatías mencionadas no suelen acompañarse de anticuerpos antineuronales. A veces se detectan anticuerpos contra CV_2/CRMP5; la aparición de anticuerpos contra Hu sugiere una ganglionitis simultánea de las raíces dorsales.

En ocasiones se han señalado, en personas con linfoma, el *síndrome de Guillain-Barré* y la *plexitis braquial,* pero no hay pruebas contundentes de un vínculo paraneoplásico.

Las *gammapatías monoclonales malignas* comprenden: 1) mieloma múltiple y mieloma esclerótico, que conlleva la presencia de proteínas monoclonales IgG o IgA y 2) macroglobulinemia de Waldenström, linfomas de células B y leucemia linfocítica crónica de células B, vinculadas a proteínas monoclonales de tipo IgM. Los trastornos mencionados pueden originar neuropatía por diversos mecanismos, como compresión de raíces y plexos por metástasis en cuerpos vertebrales y pelvis; depósitos de amiloide en nervios periféricos y mecanismos paraneoplásicos. La variedad paraneoplásica posee varias características propias. Cerca de 50% de personas con mieloma esclerótico terminan por mostrar una neuropatía sensorimotora en que predominan los déficit motores y que se asemeja a una neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (cap. 365); algunos pacientes presentan elementos del síndrome POEMS (*polineuropatía*, *organomegalia*, *endocrinopatía*, proteína *M* y cambios en la piel [*skin*]). El tratamiento del plasmacitoma o de las lesiones escleróticas suele mejorar la neuropatía. En cambio, rara vez mejora con el tratamiento la neuropatía sensorimotora o sensorial que surge junto con el mieloma múltiple. Se sabe que de 5 a 10% de sujetos con macroglobulinemia de Waldenström desarrollan más adelante una neuropatía sensorimotora simétrica distal en que predomina el daño de las fibras sensoriales grandes. Los pacientes en cuestión pueden tener en su suero anticuerpos IgM contra la glucoproteína vinculada a

la mielina (cap. 365). Además de combatir la macroglobulinemia de Waldenström, otros tratamientos pueden mejorar la neuropatía, como son plasmaféresis, IVIG, clorambucilo, ciclofosfamida, fludaravina o rituximab.

La *vasculitis de nervios y músculos* origina una neuropatía sensorimotora distal, simétrica o asimétrica y dolorosa, con debilidad proximal variable. Afecta predominantemente a ancianos varones y conlleva aumento de la tasa de eritrosedimentación y una mayor concentración de proteína en el líquido cefalorraquídeo. Los tumores primarios que suelen ocasionarla son SCLC y linfomas. El estudio histopatológico demuestra degeneración axónica e infiltrados de células T en los vasos finos de nervio y músculos. Los inmunosupresores (glucocorticoides y ciclofosfamida) suelen mejorar las manifestaciones neurológicas.

La *hiperexcitabilidad de nervios periféricos (neuromiotonía* o *síndrome de Isaacs)* se caracteriza por una actividad espontánea y continua de fibras musculares que surge de los nervios periféricos. El cuadro clínico incluye calambres, contracciones musculares (fasciculaciones o mioquimia), rigidez, retraso de la relajación muscular (seudomiotonía) y espasmos carpianos o pédicos espontáneos o provocados. Los músculos afectados pueden estar hipertróficos y algunos pacientes terminan por mostrar parestesias e hiperhidrosis. A veces se observan disfunciones del SNC como cambios del ánimo, trastornos del sueño o aluci-naciones. En el electromiograma (EMG) se identifican fibrilaciones, fasciculaciones, y descargas de una, dos, tres o más unidades (mioquímicas) que tienen una frecuencia alta dentro de cada andanada. La presencia frecuente de anticuerpos séricos contra VGKC sugiere que en la patogenia interviene el sistema inmunitario. El trastorno suele afectar a individuos sin cáncer; cuando es paraneoplásico, los tumores más frecuentes en estos casos son los timomas benignos y malignos y el SCLC. Algunos sujetos con timoma terminan por desarrollar anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, con aparición de miastenia grave o sin ella. La difenilhidantoína, la carbamazepina y la plasmaféresis mejoran los síntomas.

El *síndrome de espasmos-fasciculación* se asemeja a la neuromiotonía, pero en la EMG no se identifican descargas mioquímicas. También puede surgir en casos de timoma, cáncer de pulmones y anticuerpos contra los canales de potasio regulados por voltaje.

La *neuropatía paraneoplásica del sistema autónomo* puede ocurrir como componente de otros trastornos, como el LEMS y la encefalomielitis. Rara vez aparece como una neuropatía pura o predominante del sistema autónomo con disfunción adrenérgica o colinérgica en los niveles preganglionar o posganglionar. Los afectados pueden presentar complicaciones a veces mortales, como paresia gastrointestinal con seudoobstrucción, disritmias cardíacas e hipotensión postural. Otros síntomas incluyen xerostomía, disfunción eréctil, anhidrosis y disfunción de esfínteres. Según señalamientos, el trastorno ha surgido junto con algunos tumores como el SCLC, el cáncer de páncreas o testículos, neoplasias carcinoides y linfomas. Los síntomas del sistema autónomo pueden ser la manifestación inicial de la encefalomielitis, razón por la cual hay que emprender estudios para identificar anticuerpos séricos contra Hu y CV_2/CRMP5. En el síndrome en cuestión se ha señalado la aparición de anticuerpos séricos contra receptores de acetilcolina ganglionares, pero

tales anticuerpos aparecen igualmente sin vínculo alguno con un cáncer (véase también cuadro 354-6).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS)

→ ***El síndrome se expone en el capítulo 366 .***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Miastenia grave

→ ***Para un comentario de dicha enfermedad, consúltese el capítulo 366.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Polimiositis-dermatomiositis

→ ***La polimiositis y la dermatomiositis se exponen en detalle en el capítulo 369.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Miopatía necrosante aguda

Las personas con este síndrome terminan por mostrar mialgias y debilidad de evolución rápida que abarca las extremidades y los músculos faríngeos y de la respiración y ello suele culminar en la muerte. Hay mayores niveles de enzimas musculares en suero y la biopsia de músculo indica necrosis extensa con mínima o nula inflamación y a veces, depósitos del complemento. El trastorno surge como manifestación paraneoplásica de cánceres de diverso tipo que incluyen el SCLC y los de vías gastrointestinales, mamas, riñones y próstata, entre otros. Rara vez el trastorno es controlado con la corticoterapia o con oncoterapia dirigida al tumor primario.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes visuales paraneoplásicos

El grupo comentado de trastornos afecta la retina y con menor frecuencia, el tracto uveal y los nervios ópticos. Se utiliza el término *retinopatía vinculada con cáncer* para describir la disfunción paraneoplásica de conos y bastones que se caracteriza por fotosensibilidad, pérdida progresiva de la visión y de la percepción del color, escotomas centrales o anulares, nictalopía y disminución de las respuestas fotópica y escotópica en el electrorretinograma (ERG). El tumor que con mayor frecuencia ocasiona el síndrome es el carcinoma pulmonar microcítico. La retinopatía en casos de melanoma afecta a personas con melanoma cutáneo metastásico. El enfermo presenta un cuadro de comienzo agudo que incluye nictalopía y fotopsias "resplandecientes", con destellos repetitivos o pulsátiles, que suele evolucionar hasta la pérdida visual. En ERG se advierte disminución en la amplitud de la onda b. La neuritis óptica y la uveítis paraneoplásicas son cuadros poco frecuentes y aparecen junto con la encefalomielitis. Algunos sujetos con uveítis paraneoplásica tienen anticuerpos contra CV_2/CRMP5.

En algunas retinopatías paraneoplásicas aparecen anticuerpos séricos que reaccionan de manera específica con el subgrupo de células retinianas que mostrarán degeneración y ello es un dato en pro de que existe una patogenia mediada por mecanismos inmunitarios (cuadros 87-2 y 87-3). Las retinopatías mencionadas por lo común no mejoran con el tratamiento, aunque se han señalado ocasionalmente respuestas a glucocorticoides, plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Albert ML et al: Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. Nat Med 11:1321, 1998

Benyahia B et al: Cell-mediated auto-immunity in paraneoplastic neurologic syndromes with anti-Hu antibodies. Ann Neurol 45:162, 1999 [PMID: 9989617]

Chan JW: Paraneoplastic retinopathies and optic neuropathies. Surv Ophthalmol 48:12, 2003 [PMID: 12559325]

Dalmau J et al: Paraneoplastic neurologic syndromes: Pathogenesis and physiopathology. Brain Pathol 9:275, 1999 [PMID: 10219745]

Dropcho EJ: Remote neurologic manifestations of cancer. Neurol Clin 20:85, 2002 [PMID: 11754303]

Rosenfeld MR, Dalmau J: Current therapy of paraneoplastic syndromes. Curr Treat Opt Neurol 5:69, 2003 [PMID: 12521564]

Rudnicki SA, Dalmau J: Paraneoplastic syndromes of the spinal cord, nerve, and muscle. Muscle Nerve 23:1800, 2000 [PMID: 11102903]

Tanaka K et al: Cytotoxic T lymphocyte–mediated cell death in paraneoplastic sensory neuronopathy with anti-Hu antibody. J Neurol Sci 163:159, 1999 [PMID: 10371077]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Urgencias oncológicas: introducción

Las situaciones de urgencia que presentan los pacientes con cáncer pueden dividirse en tres grupos: compresión u obstrucción producida por una lesión ocupante de espacio, problemas metabólicos u hormonales (síndromes paraneoplásicos, cap. 86), y complicaciones secundarias a los efectos del tratamiento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Urgencias oncológicas estructurales-obstructivas

Síndrome de la vena cava superior

El síndrome de la vena cava superior (*superior vena cava syndrome*, SVCS) es un cuadro clínico que resulta de la obstrucción de la vena cava superior (*superior vena cava*, SVC) y que se manifiesta por una disminución intensa del retorno venoso procedente de la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. Los tumores malignos, como el cáncer de pulmón, los linfomas y los tumores metastásicos, son responsables de más de 90% de todos los casos de SVCS. El cáncer de pulmón, en particular el microcítico y el epidermoide, dan cuenta alrededor de 85% de todos los casos de origen neoplásico maligno. En adultos jóvenes, el linfoma maligno es la causa más frecuente del síndrome de vena cava superior (SVCS). El linfoma de Hodgkin afecta al mediastino con mayor frecuencia que otros linfomas, pero rara vez origina el SVCS. Cuando aparece el síndrome de vena cava superior en un joven con una tumoración mediastínica, la principal entidad por considerar en el diagnóstico diferencial es el linfoma, en oposición a un tumor mediastínico primario de células germinativas. A las metástasis cancerosas del mediastino, como las procedentes de los carcinomas testiculares y de mama, se les atribuye un porcentaje menor de casos. Otras causas de este síndrome son los tumores benignos, el aneurisma aórtico, agrandamiento del tiroides, la trombosis y la mediastinitis fibrosa secundaria a una radiación previa o a una histoplasmosis.

Los pacientes con SVCS suelen presentar hinchazón del cuello y la cara (especialmente alrededor de los ojos), disnea y tos. Otros síntomas son: ronquera, hinchazón de la lengua, cefalalgias, congestión nasal, epistaxis, hemoptisis, disfagia, dolor, mareos, síncope y aletargamiento. Estos síntomas pueden agravarse al inclinarse hacia adelante o echarse boca abajo. Los signos físicos característicos son: venas cervicales dilatadas, mayor número de venas colaterales visibles en la pared anterior del tórax, cianosis y edema de la cara, los brazos y el tórax. En los casos más graves aparecen proptosis, edema lingual y laríngeo, y obnubilación mental. El cuadro clínico es más leve si la obstrucción se encuentra por encima de la vena ácigos.

Los signos y síntomas de edema encefálico o laríngeo, pese a ser infrecuentes, conllevan mal pronóstico y obligan a una evaluación urgente. Las convulsiones quizá dependan de metástasis encefálicas y no de edema cerebral por oclusión venosa. Los pacientes con cáncer pulmonar microcítico y SVCS tienen mayor incidencia de metástasis en el encéfalo que los que no tienen el

síndrome de vena cava superior.

Los síntomas cardiorrespiratorios en reposo, en particular con los cambios de posición, sugieren obstrucción notable de vías respiratorias y vasos, y limitación de la reserva fisiológica. En ocasiones surgen paro cardíaco o insuficiencia respiratoria, particularmente en quienes reciben sedantes o se someten a anestesia general.

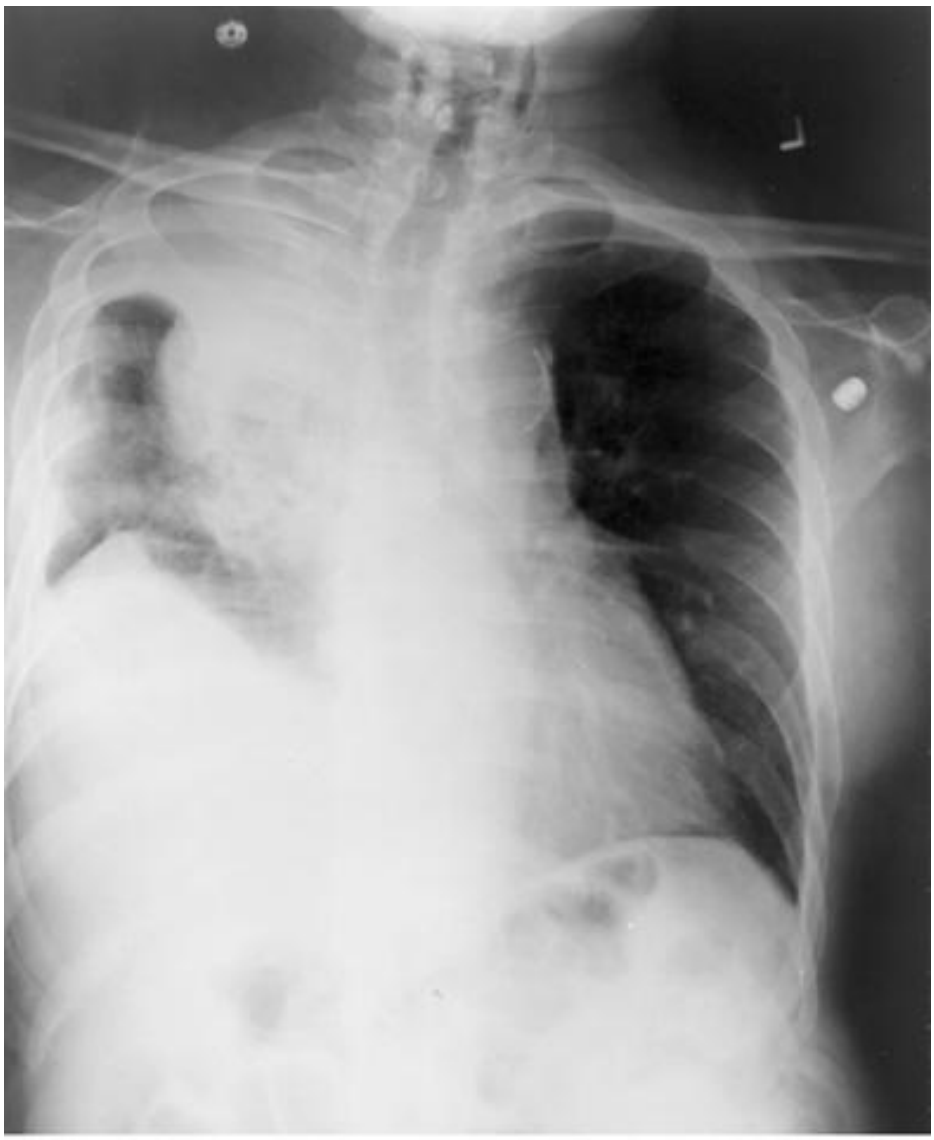
El diagnóstico de SVCS se basa en el cuadro clínico. El signo radiográfico más relevante es el ensanchamiento del mediastino superior, con mayor frecuencia en el lado derecho. En 25% de los casos aparece derrame pleural, ante todo en el lado derecho. Sin embargo, una radiografía de tórax normal sigue siendo compatible con el diagnóstico de este proceso si existen otros datos característicos de éste. La tomografía computadorizada (CT) ofrece las imágenes anatómicas más fidedignas del mediastino. El diagnóstico de SVCS exige el dato de una opacificación atenuada o nula de las estructuras venosas centrales junto a una abundante circulación venosa colateral. La resonancia magnética (MRI) no tiene ventajas sobre la CT. Un médico experto puede recurrir a técnicas invasoras, como la broncoscopia, la biopsia percutánea, la mediastinoscopia e incluso la toracotomía, sin gran riesgo de hemorragia. En los pacientes con diagnóstico previo de neoplasia maligna no suelen necesitarse técnicas diagnósticas minuciosas complementarias, y puede emprenderse el tratamiento apropiado después de efectuar una CT torácica. Cuando no existen antecedentes de neoplasia maligna es absolutamente necesaria una evaluación para descartar las causas benignas de este síndrome, así como también para establecer un diagnóstico específico que permita aplicar el tratamiento apropiado.

Tratamiento

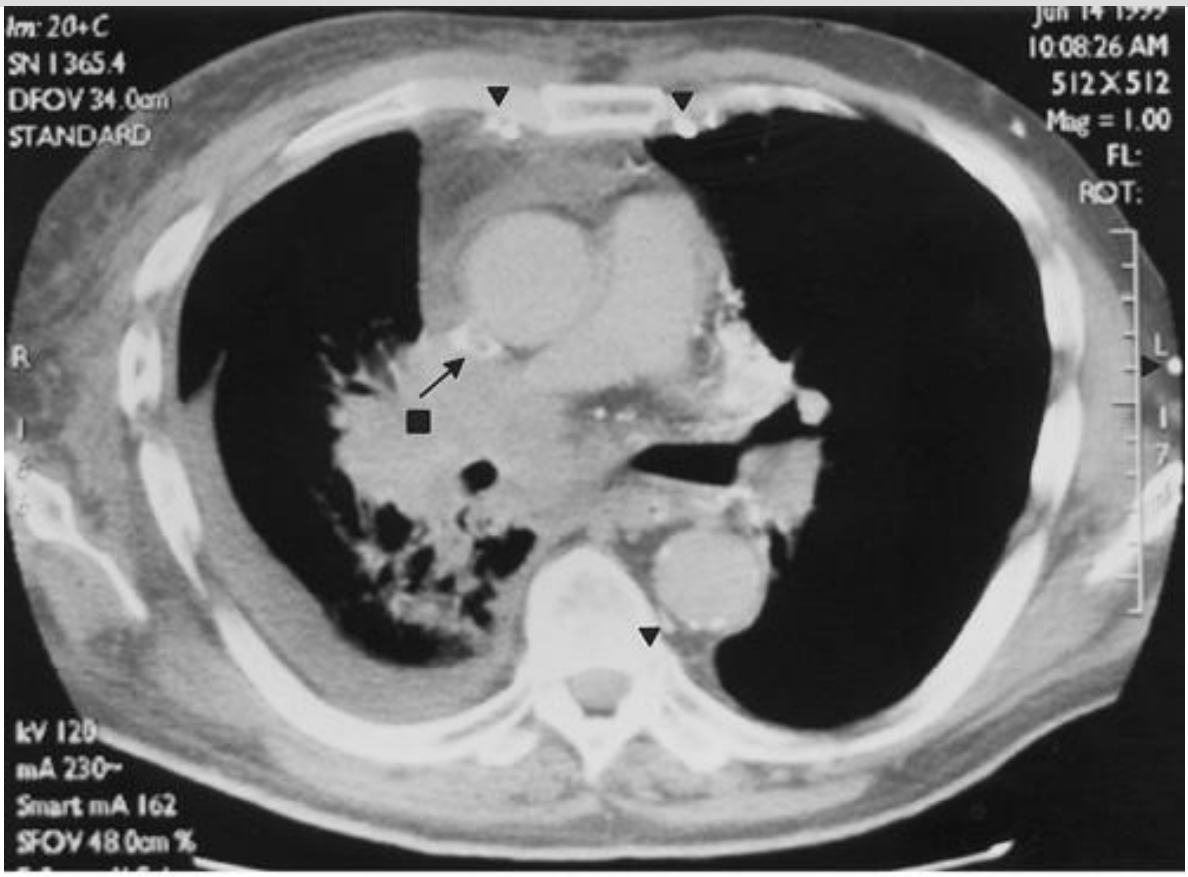
La única complicación capaz de poner en peligro la vida cuando hay una tumefacción o tumoración en el mediastino superior es la obstrucción de la tráquea. Toda obstrucción de las vías respiratorias superiores exige tratamiento urgente. Los diuréticos, junto a una alimentación con poca sal, la elevación de la cabeza y el oxígeno pueden aliviar los síntomas de forma transitoria. Los glucocorticoides pueden ser útiles para disminuir el volumen de las masas del linfoma; no lo son en los casos de cáncer pulmonar.

La radioterapia es el tratamiento básico en el SVCS debido a un cáncer pulmonar no microcítico y a otros tumores sólidos metastásicos. La quimioterapia resulta eficaz cuando el tumor de base del SVCS es un carcinoma pulmonar microcítico o un linfoma. Después del tratamiento inicial en 10 a 30% de los pacientes se produce recidiva del SVCS; puede paliarse con el empleo de endoprótesis intravasculares autoexpandibles (fig. 88-1). En ocasiones, en pacientes con síntomas intensos se necesita la colocación temprana de endoprótesis; sin embargo, un incremento rápido del retorno venoso tras la instalación de la endoprótesis puede desencadenar insuficiencia cardíaca y edema pulmonar. Con la cirugía se puede obtener alivio inmediato en sujetos en quienes la causa fue un trastorno benigno.

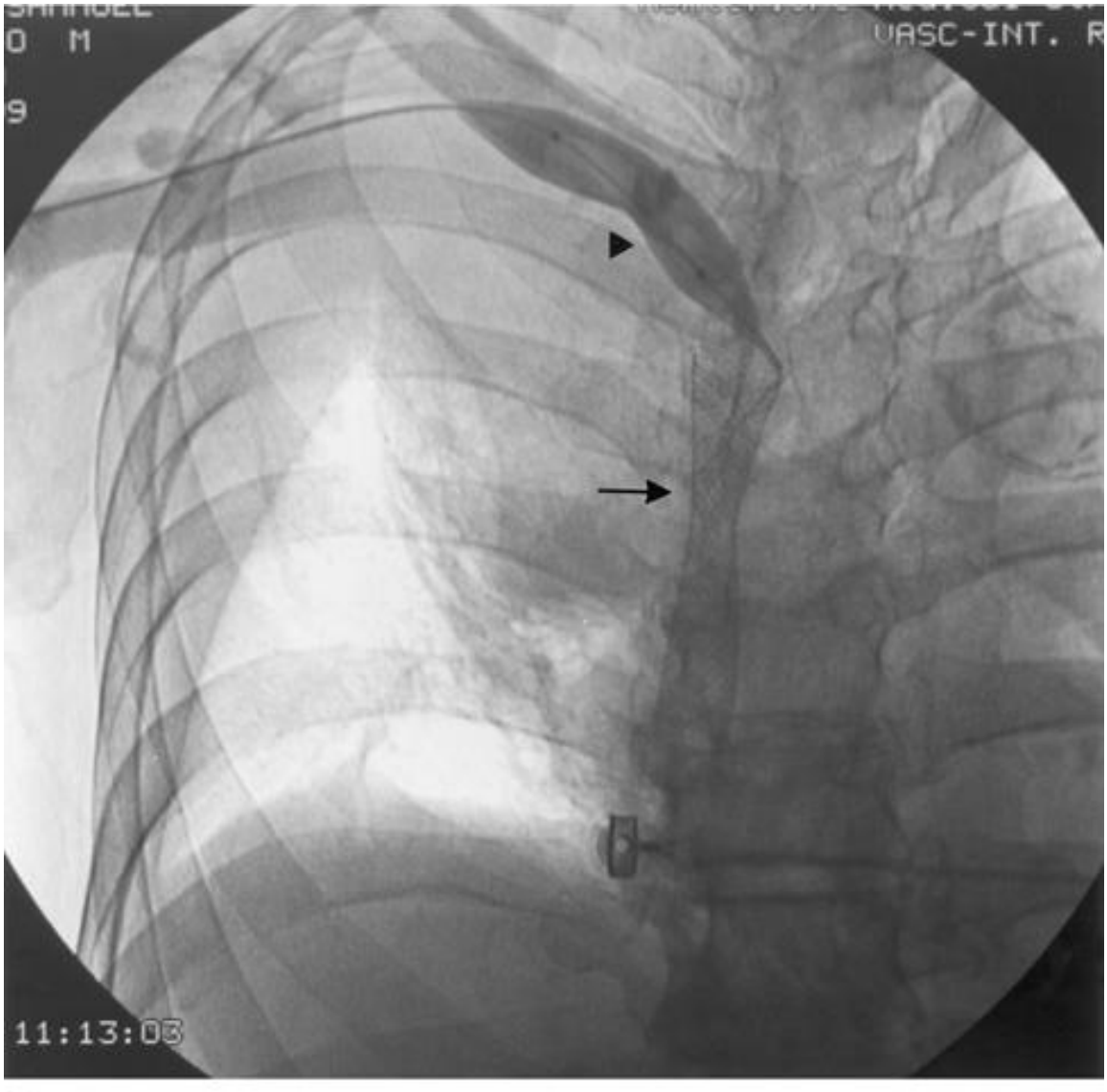
FIGURA 88-1.



A


kv 20+C
SN 1365.4
DFOV 34.0cm
STANDARD
10:08:26 AM
512X512
Mag = 1.00
FL:
ROT:
R
L
kV 120
mA 230
Smart mA 162
SFOV 48.0cm %

B


0 M
9
VASC-INT.
11:13:03

C

C

A. Radiografías de tórax de un varón de 59 años con SVCS recurrente producido por un carcinoma pulmonar no microcítico que muestra una tumoración paratraqueal derecha con derrame pleural derecho. *B*. Tomografía computadorizada del mismo paciente que muestra la obstrucción de la SVC con trombosis (*flecha*) causada por el cáncer de pulmón (*cuadro negro*) así como las colaterales (*puntas de flecha*). *C*. Angioplastia con globo con endoprótesis (*flecha*) en el mismo paciente.

La mayoría de los pacientes mejora, aunque esto puede deberse a la aparición de una circulación colateral suficiente. La mortalidad vinculada al SVCS no depende de la obstrucción de la cava, sino de la causa subyacente.

SVCS y catéteres venosos centrales en los adultos

El empleo prolongado de catéteres venosos centrales se ha convertido en una práctica médica habitual en los pacientes con cáncer. Esto puede dar lugar a una trombosis de los grandes vasos. En tales casos, la retirada del catéter debe combinarse con un tratamiento anticoagulante para evitar las embolias. En estas circunstancias, si se diagnostica de forma precoz un SVCS, se puede combatir satisfactoriamente con un tratamiento fibrinolítico sin necesidad de retirar el catéter. La warfarina (1 mg/día) reduce la incidencia de trombosis sin alterar las pruebas de coagulación.

Derrame/taponamiento pericárdico

Se encuentran procesos pericárdicos malignos en un 5 a 10% de las necropsias de los pacientes con cáncer, ante todo en el cáncer de pulmón y de mama, en las leucemias y en los linfomas. Sin embargo, el taponamiento cardíaco es raro como primera manifestación de una neoplasia extratorácica. En 50% de los pacientes con cáncer y síntomas de afección pericárdica la causa no es maligna, sino que puede estar relacionada con la radiación, la pericarditis inducida por fármacos, el hipotiroidismo, la pericarditis idiopática, las infecciones o las enfermedades autoinmunitarias. Se han descrito dos clases de pericarditis por radiación: una forma inflamatoria aguda con derrame, que aparece en los meses siguientes a la radiación y que se suele resolver espontáneamente, y una pericarditis crónica con derrame, que puede manifestarse hasta 20 años después de la radioterapia y que conlleva engrosamiento pericárdico.

La mayoría de los pacientes con metástasis pericárdicas no tiene síntomas, pero cuando aparecen, los más frecuentes son: disnea, tos, dolor precordial, ortopnea y debilidad. Los signos exploratorios más habituales son: derrame pleural, taquicardia sinusal, distensión de las venas yugulares, hepatomegalia, edema periférico y cianosis. Son menos frecuentes que en la afección no maligna del pericardio ciertos datos de valor diagnóstico relativamente específico, como el pulso paradójico, unos tonos cardíacos apagados, el pulso alternante (ondas pulsátiles cuya amplitud varía entre un máximo y un mínimo en latidos consecutivos) y un roce pericárdico. En la radiografía de tórax y en el electrocardiograma (ECG) se descubren alteraciones en 90% de los casos, pero aproximadamente 50% de las veces son inespecíficas. La técnica diagnóstica más útil es la ecocardiografía. El líquido pericárdico puede ser seroso, serosanguinolento o hemorrágico, y el estudio citológico del mismo proporciona el diagnóstico en la mayoría de los pacientes. En los

pacientes con linfomas y mesoteliomas puede encontrarse una citología falsamente negativa.

Tratamiento

Son tratamientos eficaces la pericardiocentesis, acompañada o no de la introducción de agentes esclerosantes, la creación de una ventana pericárdica, la extirpación completa del pericardio, la radiación cardíaca o una quimioterapia general. El taponamiento pericárdico agudo con inestabilidad hemodinámica y amenaza para la vida obliga a drenar el líquido de inmediato. Esto puede lograrse rápidamente con la pericardiocentesis. Otra posibilidad es la pericardiotomía subxifoidea, que puede realizarse en 45 min con anestesia local. En casos benignos cabe utilizar la fenestración pericárdica por toracoscopia; sin embargo, 60% de los derrames pericárdicos de origen canceroso reaparecen después de la fenestración.

Obstrucción intestinal

La obstrucción y la reobstrucción intestinal es un problema frecuente en los pacientes con cáncer en fase avanzada, en particular en los carcinomas colorrectales y ováricos. Pero también otros cánceres, como los de pulmón o mama, y los melanomas, pueden provocar metástasis intraabdominales causantes de la obstrucción intestinal. De forma característica, la obstrucción se produce en muchos lugares. El melanoma afecta preferentemente el yeyunoíleon; la afección puede ser aislada y la ablación del segmento afectado puede prolongar la supervivencia. La seudoobstrucción intestinal se debe a la infiltración del mesenterio o de la musculatura intestinal por el tumor, a la afección del plexo celíaco, o a una neuropatía paraneoplásica en los pacientes con cáncer pulmonar microcítico. La neuropatía paraneoplásica se vincula con anticuerpos IgG que reaccionan con las neuronas en los plexos mientéricos y de la submucosa del yeyuno y el estómago. El cáncer de ovario puede dar lugar a una auténtica obstrucción de la luz o a una seudoobstrucción secundaria a la invasión de toda la circunferencia de un segmento del intestino, que actúa impidiendo el avance de las contracciones peristálticas.

La obstrucción suele comenzar insidiosamente. El síntoma más frecuente es el dolor, por lo común de carácter cólico. También puede haber dolor producido por la distensión abdominal, las masas tumorales o la hepatomegalia. El vómito puede ser intermitente o continuo. Los pacientes con obstrucción completa suelen tener estreñimiento. En la exploración física a veces se observa distensión con timpanismo, ascitis, peristaltismo visible, ruidos de tono agudo y masas tumorales. En las radiografías simples de abdomen en bipedestación pueden verse múltiples niveles hidroaéreos y dilataciones del intestino delgado o grueso. Se considera como urgencia quirúrgica, una dilatación aguda del ciego mayor de 12 a 14 cm, dadas las grandes posibilidades de que sufra una rotura. La tomografía computadorizada es útil para diferenciar entre las causas benignas y malignas de la obstrucción en personas que se han sometido a cirugía oncológica. La obstrucción cancerosa se sospecha por una tumefacción en el sitio de la obstrucción o de una operación anterior, adenopatía y una zona de transición abrupta y engrosamiento intestinal irregular en el sitio de obstrucción. Es más probable que se trate de una obstrucción benigna cuando la tomografía

muestra cambios vasculares mesentéricos, un gran volumen de ascitis o una zona transicional lisa, y engrosamiento uniforme del intestino en el sitio de obstrucción. El pronóstico de la persona con cáncer que muestra obstrucción intestinal es insatisfactorio; la mediana de supervivencia es de tres a cuatro meses. Se ha observado que 25 a 30% de los cancerosos presentan obstrucción intestinal por causas no neoplásicas. Una de las causas benignas frecuentes son las adherencias que se producen por operaciones previas. Otra causa reversible es el íleo adinámico inducido por vincristina.

Tratamiento

El tratamiento de la obstrucción intestinal en los pacientes con un cáncer avanzado depende de la extensión alcanzada por la neoplasia subyacente y del estado funcional de los principales órganos. Lo primero es evaluar la posibilidad de una intervención quirúrgica, si bien la cirugía no siempre es eficaz y puede dar lugar a complicaciones acompañadas de una mortalidad importante (10 a 20%). Las endoprótesis metálicas autoexpandibles colocadas en la salida gástrica, el duodeno, el yeyuno proximal, el colon o el recto pueden paliar los síntomas obstructivos en dichas localizaciones sin necesidad de cirugía mayor. Cuando se sabe que un paciente tiene una neoplasia maligna intraabdominal en fase avanzada, está indicado aplicar un ciclo prolongado de medidas conservadoras, entre ellas la descompresión nasogástrica. El tratamiento con antieméticos, antiespasmódicos y analgésicos puede permitir evitar el ingreso hospitalario del paciente. Los síntomas de obstrucción intestinal de los pacientes con cáncer se pueden aliviar con octreótido, un análogo de la somatostatina, por su acción inhibidora sobre las secreciones digestivas.

Obstrucción urinaria

Puede aparecer obstrucción urinaria en los pacientes con neoplasias malignas prostáticas y ginecológicas, en particular en el carcinoma de cuello uterino, o en las metástasis de distinta procedencia como los carcinomas de mama, estómago, pulmón, colon y páncreas, y los linfomas. La radioterapia de los tumores de la pelvis puede producir fibrosis seguida de obstrucción ureteral. La obstrucción del cuello de la vejiga suele deberse al cáncer prostático o del cuello uterino y puede ocasionar hidronefrosis bilateral seguida de insuficiencia renal.

El dolor en un flanco abdominal es el síntoma más frecuente. La infección persistente de las vías urinarias, una proteinuria prolongada o una hematuria en un paciente con cáncer deben hacer sospechar al médico la posibilidad de una obstrucción ureteral. Puede haber anuria completa, anuria que alterna con poliuria, o la una y la otra. Si la concentración sérica de creatinina se eleva de un modo lento pero continuo, es preciso evaluar de inmediato al paciente. El método más innocuo y más barato para diagnosticar una hidronefrosis es la exploración ecográfica de los riñones. La función de un riñón obstruido se puede evaluar por gammagrafía. En la CT puede identificarse el punto de obstrucción y también una tumoración o adenopatía retroperitoneales.

Tratamiento

La obstrucción que conlleva dolor en el flanco, septicemia o formación de fístula, constituye

indicación para la realización inmediata de una derivación paliativa del flujo de orina. Cabe colocar, bajo anestesia local, endoprótesis internas en los uréteres. La nefrostomía percutánea constituye otra opción para el drenaje. En el caso de obstrucción del cuello vesical por cáncer, se puede realizar una cistostomía suprapúbica para drenar la orina.

Obstrucción biliar maligna

Este problema clínico frecuente puede deberse a un carcinoma primario del páncreas, de la ampolla de Vater, de las vías biliares, o del hígado, o a metástasis ganglionares periductales o implantes metastásicos en el parénquima hepático. Los tumores metastásicos que producen obstrucción biliar con mayor frecuencia son los de estómago, colon, mama y pulmón. Los síntomas habitua-les son ictericia, heces poco pigmentadas, orina oscura, prurito y pérdida de peso por malabsorción. Es raro que la obstrucción biliar maligna produzca dolor e infección secundaria. Se puede descubrir la localización y la naturaleza de la obstrucción biliar mediante la ecografía, la CT o la colangiografía percutánea transhepática o endoscópica retrógrada.

Tratamiento

Sólo está indicada una intervención paliativa en los pacientes con prurito invalidante resistente al tratamiento médico, con malabsorción grave o con una infección. La obstrucción se puede aliviar colocando una endoprótesis bajo control radiográfico, realizando una derivación quirúrgica o aplicando radioterapia con o sin quimioterapia. El método elegido debe basarse en la localización de la obstrucción (proximal o distal), la clase de tumor (radiosensible, quimiosensible, o ni una ni otra cosa) y el estado general del paciente. Si no hay prurito, la obstrucción biliar puede ser una causa de muerte en gran parte asintomática.

Compresión de la médula espinal

La compresión de la médula espinal se produce en un 5 a 10% de los pacientes con cáncer. La primera manifestación de una neoplasia maligna es la aparición de una tumoración epidural en cerca de 10% de los pacientes. En la mayoría de estos casos, el cáncer subyacente se diagnostica durante la primera evaluación; el cáncer de pulmón es la neoplasia maligna más frecuente.

Las metástasis tumorales afectan a la columna vertebral con mayor frecuencia que a otras partes del esqueleto. Las principales neoplasias responsables son el cáncer de pulmón, mama y próstata. El mieloma múltiple también tiene una alta incidencia de afección de la columna. Linfomas, melanoma, cáncer de células renales y cánceres genitourinarios también causan compresión medular. La localización más frecuente es la región dorsal (70%), seguida de las vértebras lumbosacras (20%) y cervicales (10%). En los pacientes con cánceres de mama y de próstata es frecuente que haya focos metastásicos en muchos puntos de la columna. La lesión de la médula espinal aparece cuando las metástasis situadas en un cuerpo vertebral o un pedículo crecen y comprimen la duramadre subyacente. Otra causa de compresión medular es la propagación directa de una lesión paravertebral a través del agujero intervertebral. Estos casos suelen deberse a linfomas, mielomas o neoplasias pediátricas. Son raras las metástasis del parénquima medular

originadas por diseminación hematógena.

Los tumores extradurales en expansión originan lesión por varios mecanismos. La obstrucción del plexo venoso epidural ocasiona edema. La producción local de citocinas inflamatorias intensifica el flujo de sangre y la formación de edema. La compresión aminora el flujo, con la consecuente isquemia.

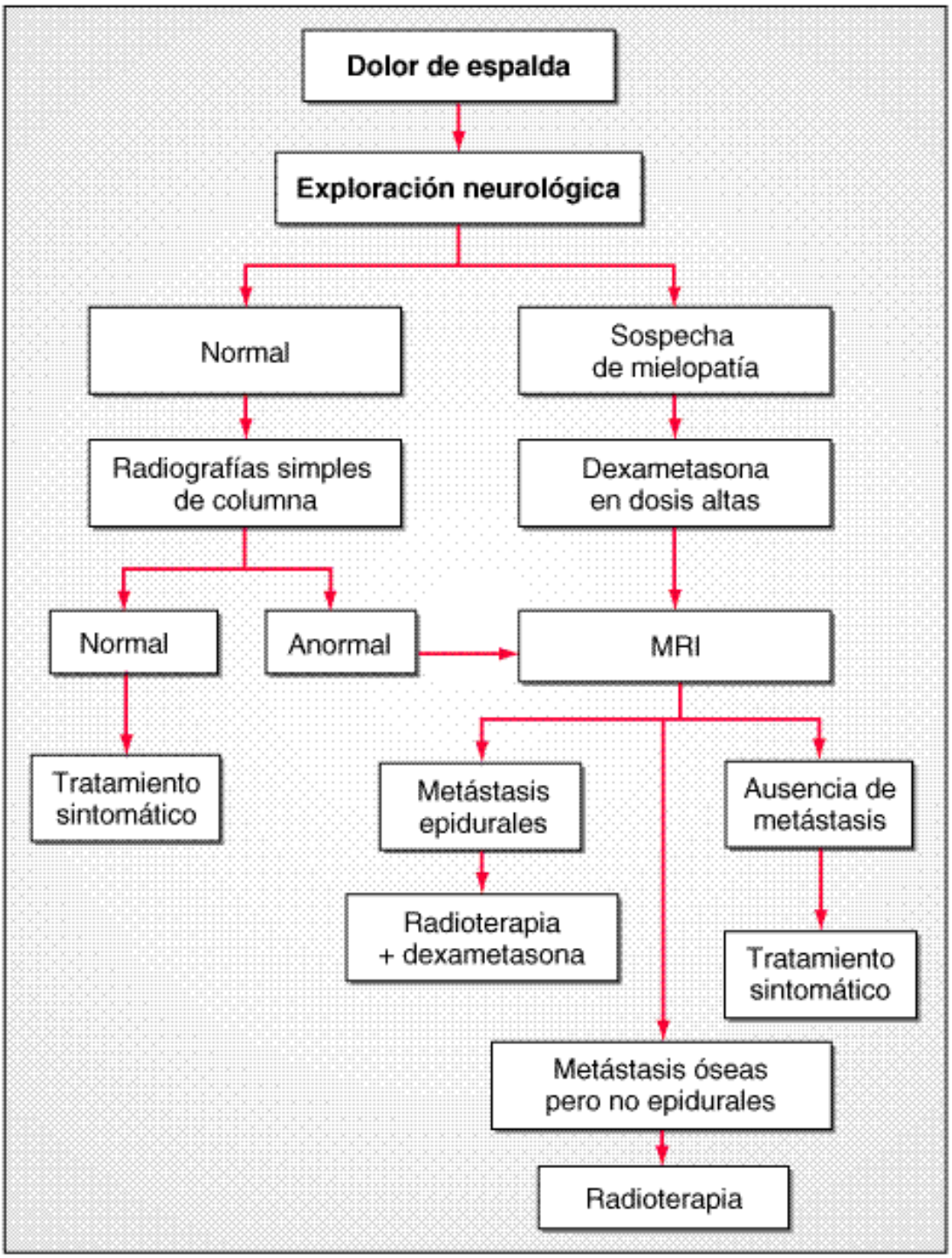
El primer síntoma que suelen presentar los pacientes con compresión de la médula espinal es un dolor espontáneo y provocado que se limita a la espalda, ocasionado por afección de las vértebras por el tumor. El dolor suele preceder en días o meses a la aparición de otros signos neurológicos. Se acentúa con los movimientos y la tos o el estornudo. Se puede distinguir el dolor de una discopatía porque empeora cuando el paciente se encuentra en decúbito supino. El dolor radicular es menos frecuente que el dolor limitado a la espalda y suele aparecer más tarde. El dolor radicular de las regiones cervical o lumbosacra puede ser unilateral o bilateral. El dolor radicular debido a la compresión de las raíces dorsales suele ser bilateral y los pacientes lo describen como una sensación de opresión o constricción en banda o cinturón que rodea el tórax o el abdomen. En condiciones normales, el dolor radicular cervical se irradia hacia el brazo; en la región lumbar, lo hace hacia las piernas. Uno de los signos iniciales de la compresión medular puede ser el de Lhermitte, que es una sensación "eléctrica" o de hormigueo que recorre el dorso, los brazos o piernas, al flexionar o extender el cuello. La pérdida del control rectal o vesical puede ser el síntoma inicial, aunque suele aparecer en etapa tardía de la evolución clínica.

En la exploración física, el dolor desencadenado por la elevación de una pierna estirada, la flexión del cuello o la percusión de las vértebras puede ayudar a establecer el nivel de la compresión medular. Los pacientes presentan pérdida de la sensibilidad y parestesias en los miembros o el tronco. La pérdida de la sensibilidad al pinchazo es tan frecuente como la pérdida de la sensibilidad vibratoria o de posición. El límite superior de la zona de anestesia suele estar una o dos vértebras por debajo del lugar de la compresión. Los signos motores consisten en debilidad, espasticidad y dificultad para estirar los músculos. Un reflejo plantar en extensión indica una compresión importante. Los reflejos tendinosos profundos pueden estar exaltados. La pérdida de la fuerza y de la sensibilidad suelen preceder a los trastornos esfinterianos. Los pacientes con trastornos funcionales de la inervación autónoma a veces tienen disminución del tono del esfínter anal y de la sensibilidad perineal, así como distensión vesical. Si hay abolición de los reflejos bulbocavernoso o de cierre anal se confirma la afección medular (del cono o de la cola de caballo). En los casos dudosos puede resultar útil evaluar el volumen urinario residual posmiccional. Un volumen residual mayor de 150 ml sugiere un trastorno funcional de la vejiga. Los trastornos del sistema nervioso autónomo constituyen un factor pronóstico desfavorable. En los pacientes cuyos síntomas neurológicos empeoran progresivamente hay que realizar exploraciones neurológicas frecuentes y aplicar pronto medidas terapéuticas. Otras enfermedades que pueden remedar la compresión de la médula son el colapso de vértebras osteoporóticas, discopatías, abscesos piógenos o tuberculosis vertebral, mielopatía por radiación, leptomeningitis neoplásica, tumores benignos, hematoma

epidural y lipomatosis espinal.

Los pacientes con diagnóstico de cáncer que presentan dolor de espalda deben evaluarse a la brevedad posible en busca de compresión medular (fig. 88-2). El tratamiento suele tener más éxito si se inicia cuando los pacientes pueden caminar y conservan todavía el control esfinteriano. Deben realizarse una exploración neurológica y radiografías de la columna. Cuando la exploración sugiere una compresión medular hay que empezar a administrar inmediatamente dexametasona (24 mg por vía intravenosa cada 6 h).

FIGURA 88-2.



Tratamiento de los pacientes con cáncer y dolor de espalda.

La erosión de los pedículos (signo de "vértebra tuerta") es el primer dato radiológico de tumor vertebral. Otras lesiones radiográficas son el aumento de la distancia entre los pedículos, las destrucciones de las vértebras, las lesiones líticas o escleróticas, los cuerpos vertebrales festoneados y el colapso de los cuerpos vertebrales. El aplastamiento vertebral no es un fiel indicador de la existencia de un tumor; cerca de 20% de los casos de compresión vertebral, en particular en los ancianos y las mujeres posmenopáusicas, no se deben a un cáncer. Además, las radiografías simples de columna de aspecto normal no excluyen un cáncer. No se conoce bien la utilidad de la gammagrafía ósea en el diagnóstico de una compresión medular. Es un método sensible, pero menos específico que las radiografías de columna.

Es útil contar con una imagen de la longitud total de la médula, obtenida por resonancia magnética. En 25% de los sujetos con compresión medular se identifican múltiples metástasis epidurales y su presencia influye en los planes terapéuticos. En las imágenes potenciadas en T1 se obtiene un buen contraste entre la médula, el líquido cefalorraquídeo y las lesiones extradurales. Gracias a su sensibilidad para demostrar la sustitución de la médula ósea por el tumor, la MRI permite comprobar qué partes de una vértebra están afectadas por el tumor (cuerpo, pedículos, láminas, apófisis espinosa). Estas imágenes también permiten ver las masas extradurales intrarraquídeas que comprimen la médula. Las imágenes potenciadas en T2 son más útiles para demostrar las lesiones intramedulares. La MRI con contraste de gadolinio puede ayudar a caracterizar y delimitar los tumores intramedulares. En estudios comparativos se ha comprobado que la MRI es tan buena o mejor que la mielografía combinada con una CT posmielografía para diagnosticar las metástasis epidurales acompañadas de compresión medular. La mielografía debe reservarse para cuando no se obtienen buenas MRI o cuando no puede realizarse una MRI inmediatamente. La CT combinada con la mielografía aumenta la detección de pequeñas zonas de destrucción espinal.

En los pacientes con compresión de la médula espinal y un tumor primario desconocido, unas técnicas complementarias sencillas, como la radiografía de tórax, la mamografía, la titulación del antígeno prostático específico y una CT abdominal, suelen descubrir la neoplasia responsable.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con compresión de la médula espinal tiene como finalidad aliviar el dolor y recuperar la función neurológica (fig. 88-2).

El tratamiento inicial más apropiado suele ser la radioterapia más glucocorticoides. Hasta un 75% de los pacientes tratados con ambos recursos cuando todavía pueden caminar conservará la ambulación, mientras que sólo un 10% de quienes ya están parapléjicos volverá a caminar. Las indicaciones para operar son: una causa desconocida, el fracaso de la radioterapia, un tumor radiorresistente (p. ej., melanoma o carcinoma renal), una fractura/luxación patológica, y los síntomas neurológicos que evolucionan rápidamente. Hasta hace poco tiempo, la laminectomía era la intervención más habitual para tratar la compresión medular debida a las metástasis tumorales, aunque los resultados eran malos. Hoy en día sólo debe emplearse para el diagnóstico histológico y para eliminar los implantes epidurales de localización posterior sin afección vertebral. Como la

mayor parte de los casos de compresión medular por focos epidurales se debe a masas extradurales anteriores o anterolaterales, se han logrado buenos resultados con la resección de la parte anterior del cuerpo vertebral junto con el tumor, seguida de una técnica de estabilización de la columna. La quimioterapia puede ser eficaz en los pacientes con tumores quimiosensibles que han sido irradiados anteriormente en la misma región y que no son aptos para la cirugía. Muchos varones con cáncer de próstata que terminan por mostrar compresión medular han estado recibiendo hormonoterapia; sin embargo, en quienes no se ha utilizado, se combina la privación androgénica con cirugía y radioterapia.

Las personas con tumores metastásicos en las vértebras se benefician a veces de la vertebroplastia percutánea, y de la inyección de cemento acrílico en la vértebra que se ha hundido, para estabilizar la fractura. La paliación del dolor es frecuente y se han observado efectos antitumorales locales. La fuga del cemento puede originar síntomas en cerca de 10% de los pacientes.

La histología del tumor es un factor importante tanto para la recuperación como para la supervivencia. Un comienzo rápido y un avance acelerado son signos de mal pronóstico.

Hipertensión intracraneal

Alrededor de 25% de los pacientes con cáncer mueren por metástasis intracraneales. Los tumores malignos que más veces metastatizan en el cerebro son los cánceres de pulmón y mama, y el melanoma. Las metástasis cerebrales sedan ante todo cuando el proceso tumoral está diseminado y es frecuente que causen síntomas importantes, incapacidad y la muerte precoz.

Los signos y los síntomas de las metástasis cerebrales son similares a los de otras lesiones expansivas intracraneales: cefalalgia, náusea, vómito, cambios conductuales, convulsiones y trastornos neurológicos locales progresivos. En ocasiones, el comienzo es brusco, semejante a un ictus, con aparición repentina de cefalalgias, náusea, vómito y signos de déficit neurológico. Este cuadro clínico suele deberse a las hemorragias en el interior de las metástasis. El melanoma, los tumores de células germinales y el cáncer de riñón son los que tienen una incidencia particularmente alta de hemorragia intracraneal. La masa tumoral y el edema circundante pueden obstruir la circulación del líquido cefaloraquídeo y producir hidrocefalia. Los pacientes con hipertensión intracraneal pueden tener edema de papila, con trastornos visuales y rigidez de nuca. Conforme la tumoración se agranda, el tejido cerebral se desplaza a través de las aberturas craneales fijas, produciendo diversos síndromes de herniación.

La CT y la MRI son igualmente valiosas para diagnosticar las metástasis cerebrales. Como técnica de detección selectiva debe emplearse la CT con contraste. La CT puede mostrar las metástasis cerebrales bajo la forma de múltiples lesiones que captan medio de contraste, de tamaño variable, rodeadas por zonas de baja densidad que corresponden a edema. Si hay una sola lesión o si no hay metástasis visibles en la CT realzada con contraste, debe realizarse una MRI cerebral. La MRI realzada con gadolinio es más sensible que la CT para descubrir lesiones pequeñas, en particular del tronco encefálico o del cerebelo.

Tratamiento

Si existen signos y síntomas de herniación cerebral (en particular cefalalgia, somnolencia y edema de papila), se debe intubar al paciente, mantenerle en hiperventilación con una Pco_2 de 25 a 30 mmHg y administrarle un goteo de manitol (1 a 1.5 g/kg) cada 6 h. La dexametasona es el mejor tratamiento inicial en todos los pacientes con síntomas de metástasis cerebrales (véase antes en el presente capítulo). Cuando existen muchas lesiones, el paciente debe someterse a radiación cerebral total. A los pacientes con una sola metástasis cuyo proceso tumoral extracraneal está controlado se les puede extirpar quirúrgicamente la masa tumoral intracerebral y a continuación aplicar radioterapia holocraneal, en particular si tienen menos de 60 años. Los tumores radiorresistentes, si es posible, deben ser extirpados. La radiocirugía estereotáctica es un tratamiento eficaz para las lesiones inaccesibles o recurrentes. Con un bisturí de rayos gamma o con un acelerador lineal, múltiples haces pequeños y bien colimados de radiación ionizante destruyen las lesiones vistas con la MRI. Algunos pacientes con hipertensión intracraneal vinculada a hidrocefalia pueden mejorar con la colocación de una derivación. Si el deterioro neurológico no se corrige con medidas médicas, quizá se deba efectuar ventriculotomía, para desviar el líquido cefalorraquídeo (LCR), o craneotomía, para extraer tumores o hematomas.

Meningitis neoplásica

La afección de las leptomeninges por el tumor es una complicación tanto de los tumores primarios del sistema nervioso central (SNC) como de las metástasis en el mismo. Se calcula una incidencia de 3 a 8% de todos los pacientes con cáncer. Las causas más frecuentes son el melanoma, los cánceres de mama y pulmón, el linfoma (incluido el vinculado al SIDA) y la leucemia aguda.

Es frecuente que los pacientes acudan con signos y síntomas neurológicos multifocales, como cefalalgia, alteraciones de la marcha, trastornos mentales, náusea, vómito, convulsiones, dolor de espalda o radicular, y debilidad de las extremidades. Los signos cutáneos comprenden parálisis de los pares craneales, debilidad de las extremidades, parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos.

El diagnóstico se realiza demostrando la presencia de células malignas en el líquido cefalorraquídeo (LCR); sin embargo, hasta 40% de los pacientes puede tener negativos falsos en la citología del LCR. Casi siempre existe una mayor concentración de proteínas en el LCR (con excepción de la leucemia de células T del adulto vinculada a virus linfotrópico de células T humanas tipo 1 [*human T-cell lymphotropic virus 1*, HTLV-1]). En los pacientes con signos y síntomas neurológicos congruentes con una meningitis neoplásica con citología del LCR negativa pero aumento de la concentración de proteínas en el LCR se debe repetir la citología hasta tres veces antes de excluir el diagnóstico. Entre los signos de la MRI que señalan meningitis neoplásica están la intensificación de la imagen de las leptomeninges, del plano subependimario, de la duramadre o de los pares craneales, lesiones cerebrales superficiales e hidrocefalia comunicante. Un componente necesario de la evaluación de la meningitis neoplásica no leucémica es el estudio de la médula espinal por

resonancia magnética, porque cerca de 20% de los enfermos tienen anormalidades medulares, como serían nódulos intradurales con mayor contraste, que constituyen un signo diagnóstico de la afección de la leptomeninges. Las lesiones de la cola de caballo son frecuentes, pero en cualquier punto pueden surgir lesiones en el conducto raquídeo. Los estudios de flujo de LCR con radionúclidos son anormales hasta en 70% de sujetos con trastornos como meningitis neoplásica; obstrucción del infundíbulo ventricular; flujo anormal en el conducto raquídeo o disminución de la corriente en las convexidades de los hemisferios cerebrales, y pueden afectar la distribución de quimioterapéuticos intrarraquídeos, con lo cual disminuye la eficacia de los mismos o aumentan sus reacciones tóxicas. La radioterapia puede corregir las anormalidades del flujo de LCR antes de utilizar la quimioterapia intrarraquídea.

La aparición de meningitis neoplásica se produce habitualmente con un cáncer descontrolado fuera del SNC y de esta forma el pronóstico es malo (mediana de supervivencia de 10 a 12 semanas). No obstante, el tratamiento de la meningitis neoplásica puede tener éxito para aliviar los síntomas y detener su extensión por el sistema nervioso central.

Tratamiento

Se administra quimioterapia intratecal, por lo general metotrexato, citarabina o tiotepa, a través de punción lumbar o de un depósito o reservorio intraventricular (de Ommaya), tres veces por semana hasta que el líquido cefalorraquídeo quede sin células malignas. Después se administran las inyecciones dos veces por semana durante un mes y, más tarde, una vez a la semana durante un mes. Un preparado de liberación retardada de citarabina (Depocyte) posee una vida media más prolongada y es más eficaz que los preparados habituales. De los tumores sólidos, el que mejor responde al tratamiento es el cáncer de mama. Los pacientes con meningitis neoplásica por una leucemia aguda o un linfoma pueden curarse de su enfermedad del SNC si es posible eliminar la enfermedad general.

Convulsiones

Las convulsiones de los pacientes con cáncer pueden deberse al propio tumor, a trastornos metabólicos, a lesiones por radiación, a infartos cerebrales, a encefalopatías relacionadas con la quimioterapia o a infecciones del sistema nervioso central. La aparición de metástasis en el sistema nervioso central es la causa más frecuente de convulsiones en los pacientes con cáncer. Sin embargo, las convulsiones se observan con mayor frecuencia en el caso de los tumores encefálicos primarios que en el de lesiones metastásicas en el encéfalo. En 6 a 29% de los pacientes las convulsiones son el primer síntoma de una metástasis cerebral. Alrededor de 10% de los pacientes con metástasis intracraneales acaban teniendo convulsiones. La existencia de lesiones frontales guarda relación con la aparición temprana de convulsiones, y si hay síntomas de lesión hemisférica, el riesgo de convulsiones aumenta. Tanto las convulsiones tempranas como las tardías son poco frecuentes en los pacientes con lesiones primarias de la fosa posterior. También son frecuentes las convulsiones en los pacientes con las metástasis intracraneales del melanoma. Los fármacos

citotóxicos, como el etopósido, el busulfán y el clorambucilo muy rara vez producen convulsiones.

Tratamiento

Los pacientes cuyas convulsiones se deben a metástasis del sistema nervioso central comprobadas deben tratarse con fenilhidantoína, un fármaco anticonvulsivo. No es recomendable la administración profiláctica de anticonvulsivos, salvo que exista alto riesgo de convulsiones tardías (melanoma primario, metástasis hemorrágicas o práctica de radiocirugía). En los pacientes de ese tipo habrá que cuantificar con gran frecuencia los niveles séricos de difenilhidantoína y ajustar sus dosis con arreglo a los niveles detectados. La fenilhidantoína induce el metabolismo de la dexametasona en el hígado y acorta su vida media, en tanto que la dexametasona puede disminuir los niveles de la fenilhidantoína. Casi todos los medicamentos anticonvulsivos alteran el metabolismo de los agentes antitumorales.

Leucocitostasis pulmonar e intracerebral

La hiperleucocitosis y el síndrome de leucostasis con él vinculado constituyen complicaciones que pueden ser fatales de la leucemia aguda (en particular la mieloide) y aparecen cuando el número de blastos periféricos excede 100 000 células/ml. La frecuencia de hiperleucocitosis es de 5 a 13% en la leucemia mielógena aguda (*acute myelogenous leukemia,* AML) y de 10 a 30% en la leucemia linfoide aguda; sin embargo, la leucostasis es rara en la leucemia linfoide. Cuando el número de blastos es muy grande, aumenta la viscosidad de la sangre, se reduce el flujo sanguíneo por la acumulación de células tumorales, y las células leucémicas mieloides primitivas pueden atravesar el endotelio y causar hemorragia. El encéfalo y los pulmones son los órganos más afectados. Los individuos con leucostasis encefálica pueden mostrar estupor, cefalalgia, mareos, tinnitus, perturbaciones visuales, ataxia, confusión, coma y muerte repentina. La aplicación de 600 cGy de radiación integral al encéfalo protege a veces de tal complicación, y después puede emprenderse pronto la terapéutica antileucémica. El cuadro inicial de la leucostasis pulmonar puede incluir dificultad para la respiración (disnea) e hipoxemia, y evolucionar hasta la insuficiencia respiratoria. Los signos en la radiografía de tórax pueden resultar normales, pero por lo común denotan la presencia de infiltrados intersticiales o alveolares. La leucoféresis puede resultar útil para disminuir el número de blastos circulantes. El tratamiento de la leucemia puede originar hemorragia pulmonar por lisis de los blastos en el pulmón, lo que se denomina "neumopatía por lisis de células leucémicas". La depleción del volumen intravascular y las transfusiones innecesarias pueden aumentar la viscosidad hemática y empeorar el síndrome de leucostasis. Este estado no es una característica de la leucocitosis que acompaña a la leucemia linfoide o mieloide crónica.

En la leucemia promielocítica aguda, el uso de agentes de diferenciación como la tretinoína y el trióxido de arsénico produce a veces leucostasis cerebral o pulmonar. Esta complicación puede evitarse en gran medida con el uso de quimioterapéuticos citotóxicos, junto con los agentes de diferenciación.

Hemoptisis

La hemoptisis puede deberse a procesos que no son malignos, pero el cáncer de pulmón explica una alta proporción de casos. Hasta 20% de los pacientes con cáncer de pulmón tiene hemoptisis en algún momento de su evolución. Las metástasis endobronquiales de tumores carcinoides, de mama, colon, cáncer de riñón y melanoma pueden provocar también hemoptisis. Es difícil evaluar a veces la magnitud de la hemorragia. Se define como hemoptisis masiva la expulsión de más de 600 ml en 48 h. Cuando hay dificultades respiratorias, la hemoptisis debe tratarse de forma urgente. Es frecuente que los pacientes puedan indicar el sitio de donde procede la hemorragia. Deben permanecer colocados sobre el lado que sangra, se les suministrará oxígeno y se les practicará una broncoscopia urgente. Si se descubre el punto de la hemorragia, se debe someter al paciente a un tratamiento quirúrgico definitivo o tratar la lesión con láser de neodimio:itrio-aluminio-granate (*neodymium:yttrium.aluminum-garnet*, Nd:YAG). Se prefiere la solución quirúrgica. En 75 a 90% de los pacientes la embolización de la arteria bronquial puede controlar la hemorragia aguda permitiendo abordar el tratamiento quirúrgico definitivo con mayor seguridad. La embolización no seguida de cirugía definitiva tiene una tasa de recidiva hemorrágica en 20 a 50% de los pacientes. La hemoptisis recurrente suele mejorar con un segundo procedimiento de embolización. A veces ocurre un síndrome posterior a la embolización, que se caracteriza por dolor pleurítico, fiebre, disfagia y leucocitosis; dura cinco a siete días y muestra resolución con el tratamiento sintomático. Entre las complicaciones raras están la necrosis de la pared de bronquios o esófago, el infarto del miocardio y el de la médula espinal.

La hemorragia pulmonar, con o sin hemoptisis, en las neoplasias hematológicas a menudo se vincula con infecciones por hongos, en particular por especies de *Aspergillus*. Después de la resolución de la granulocitopenia, los infiltrados pulmonares de la aspergilosis pueden cavitarse y provocar hemoptisis masiva. Deben corregirse en lo posible la trombocitopenia y los defectos de la coagulación. Se recomienda la evaluación quirúrgica en sujetos con lesiones cavitarias por aspergilosis.

Obstrucción de las vías respiratorias

Por lo general, la obstrucción de las vías respiratorias consiste en un bloqueo de las mismas a nivel de los bronquios principales o por encima de éstos. Puede deberse al crecimiento intraluminal o a una compresión extrínseca de la vía aérea. La causa más común de obstrucción cancerosa de vías respiratorias altas es la invasión por un tumor primario vecino, muy a menudo cáncer pulmonar, al que le siguen en frecuencia los cánceres de esófago, tiroides y mediastino. Los tumores primarios extratorácicos como el de células renales, el de colon o el de mama, causan obstrucción de las vías mencionadas, por medio de metástasis endobronquiales, de ganglios mediastínicos o por ambos mecanismos. El cuadro inicial puede incluir disnea, hemoptisis, estridores, sibilancias, tos rebelde, neumonía posobstructiva o ronquera. En las radiografías de tórax por lo común se detectan lesiones obstructivas. La tomografía computadorizada por lo regular aporta datos más detallados en cuanto a la extensión y magnitud del tumor. Se logra alivio temporal con oxígeno humidificado y frío, glucocorticoides y ventilación con una mezcla de helio y oxígeno (Heliox). Si la obstrucción está

situada en sentido proximal a la laringe, se puede salvar la vida del paciente con una traqueostomía. En muchos casos de obstrucciones más distales, en particular lesiones intrínsecas que obstruyen de manera incompleta las vías respiratorias, se puede obtener alivio inmediato con broncoscopia y tratamiento con láser, terapéutica fotodinámica o colocación de endoprótesis. Sin embargo, estas vías también pueden tener mejor tránsito de aire con la radioterapia (aplicación de haz externo, o braquiterapia) aplicada junto con glucocorticoides. La compresión extrínseca sintomática puede ser paliada por la endoprótesis. Los sujetos con tumores primarios de vías respiratorias como el carcinoma escamoso, el tumor carcinoide, el carcinoma endocístico o el cáncer pulmonar no microcítico deben someterse a intervención quirúrgica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Urgencias metabólicas

Hipercalcemia

La hipercalcemia es el síndrome paraneoplásico más común. → ***Su patogenia y el tratamiento se exponen en forma completa en los capítulos 86 y 332.***

Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética

La hiponatremia es una anormalidad frecuente de electrólitos en cancerosos y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*, SIADH) es la causa más común de la disminución del sodio entre tales enfermos. → ***El SIADH se expone en forma completa en los capítulos 86 y 319.***

Acidosis láctica

Es una complicación metabólica poco frecuente y potencialmente letal del cáncer. La acidosis láctica vinculada a sepsis y a insuficiencia circulatoria es un fenómeno preterminal frecuente en muchas neoplasias malignas. Puede haber acidosis láctica sin hipoxemia en los pacientes con leucemias, linfomas o tumores sólidos. En muchos casos existe invasión extensa del hígado por el tumor. Las alteraciones de la función hepática pueden ser las responsables de la acumulación del lactato. Los individuos infectados de VIH están en mayor riesgo de presentar un linfoma agresivo; en estos casos surge a veces acidosis láctica, por la pronta proliferación del tumor o por las reacciones tóxicas de los inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósido (componentes de HAART). Tales productos nucleósidos también pueden originar reacciones tóxicas graves en el hígado, que se manifiestan por acidosis láctica aguda. Los síntomas de esta última incluyen taquipnea, taquicardia, cambios del estado psíquico y hepatomegalia. La concentración sérica de ácido láctico puede alcanzar la cifra de 10 a 20 meq/L (90 a 180 mg/100 ml). El tratamiento se dirige a la enfermedad subyacente. El peligro de la acidosis láctica está en la acidosis, no en el lactato. Se debe añadir bicarbonato sódico si la acidosis es muy intensa o si la producción de hidrogeniones es muy rápida y no está controlada. El pronóstico es malo.

Hipoglucemia

En ocasiones se observa hipoglucemia persistente en tumores que no son insulinomas pancreáticos. Se trata, en general, de tumores voluminosos, muchas veces de origen mesenquimatoso, o bien de hepatomas o tumores corticosuprarrenales. Los tumores mesenquimatosos suelen encontrarse en el

retroperitoneo o en el tórax. En estos pacientes aparecen obnubilación, confusión mental y alteraciones conductuales durante el período posabsortivo precediendo, a veces, al diagnóstico del tumor. Los tumores mencionados a menudo secretan el factor de crecimiento insuliniforme II (*insulin-like growth factor II*, IGF-II), sintetizado de manera incompleta, hormona capaz de activar los receptores de insulina y originar hipoglucemia. Pocas veces esta última es causada por la secreción de insulina por parte de un carcinoma diferente del de células insulares del páncreas. Además, la aparición de una disfunción hepática por las metástasis hepáticas y el aumento del consumo de glucosa por el tumor pueden contribuir a la hipoglucemia. Si el tumor no puede extirparse, el tratamiento de la hipoglucemia en general es sintomático, con administración de glucosa, glucocorticoides o glucagon.

La hipoglucemia puede ser un artificio; la leucocitosis extrema de la leucemia, las enfermedades mieloproliferativas, las reacciones leucemoides y el tratamiento con factor estimulador de colonias pueden aumentar el consumo de glucosa en el tubo de análisis después de la extracción, lo que provoca una seudohipoglucemia.

Insuficiencia suprarrenal

En los pacientes con cáncer, la insuficiencia suprarrenal puede pasar inadvertida porque los síntomas, como náusea, vómito, anorexia e hipotensión ortostática, son inespecíficos y pueden atribuirse erróneamente al empeoramiento del cáncer o a su tratamiento. En los pacientes con cáncer puede aparecer insuficiencia suprarrenal primaria debida a la invasión de ambas glándulas por metástasis (del cáncer de pulmón, mama, colon, riñón o linfoma), a la extirpación de ambas glándulas, o a la necrosis hemorrágica de éstas, vinculada a sepsis o a tratamiento anticoagulante. Se observa menor síntesis de esteroides suprarrenales en los pacientes con cáncer tratados con mitotano, ketoconazol, aminoglutetimida o con el producto en fase de investigación denominado suramina, así como en los pacientes que reducen rápidamente las dosis de glucocorticoides. Rara vez, la invasión metastásica provoca insuficiencia suprarrenal como primera manifestación de una neoplasia oculta. En las necropsias de hasta 5% de los pacientes con cáncer se encuentran metástasis en la hipófisis o el hipotálamo, pero es raro que haya también insuficiencia suprarrenal secundaria. El acetato de megestrol, que se utiliza para combatir el cáncer y la caquexia vinculada con infección por VIH, puede suprimir los niveles plasmáticos de cortisol y hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*, ACTH). Los pacientes que lo reciben pueden presentar insuficiencia suprarrenal, e incluso los que tienen disfunción suprarrenal asintomática pueden tener una reserva deficiente de dicha glándula en caso de mostrar enfermedad muy grave.

La insuficiencia suprarrenal aguda es potencialmente fatal. Ante la sospecha de una crisis suprarrenal se debe emprender el tratamiento después de tomar una muestra de sangre para medir las concentraciones séricas de cortisol y ACTH (cap. 321).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Urgencias relacionadas con el tratamiento

Síndrome de la lisis tumoral

Se trata de una entidad clínica bien conocida que se caracteriza por diversas combinaciones de hiperuricemia, hipercaliemia, hiperfosfatemia, acidosis láctica e hipocalcemia, cuya causa reside en la destrucción de la tumoración formada por el gran número de células neoplásicas que están proliferando rápidamente. A menudo, y como consecuencia del síndrome de la lisis tumoral, se produce un cuadro de insuficiencia renal aguda.

El síndrome de lisis tumoral se relaciona a menudo con el tratamiento del linfoma de Burkitt, de la leucemia linfoide aguda y de otros linfomas de alto grado de malignidad, pero también puede verse en las leucemias crónicas y, en contados casos, en los tumores sólidos. Se ha observado este síndrome en los pacientes con leucemia linfocítica crónica después de tratarles con fludarabina y cladribina. El síndrome de la lisis tumoral suele aparecer durante la administración de la quimioterapia o poco tiempo después (uno a cinco días). Rara vez la necrosis espontánea de una neoplasia maligna produce este síndrome.

Durante la quimioterapia puede producirse hiperuricemia, ya que un tratamiento eficaz apresura la destrucción de las células malignas y da lugar a una elevación de las concentraciones séricas de ácido úrico consecutivamente al recambio de los ácidos nucleicos. Debido a la acidez local del medio, el ácido úrico puede precipitar en los túbulos, la médula y los tubos colectores del riñón, provocando insuficiencia renal. La acidosis láctica y la deshidratación pueden favorecer la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales. La presencia de cristales de ácido úrico en la orina es una prueba sólida de la nefropatía por ácido úrico. El cociente entre el ácido úrico urinario y la creatinina urinaria es mayor de uno en los pacientes con nefropatía hiperuricémica aguda y menos de uno en los pacientes con insuficiencia renal debida a otras causas.

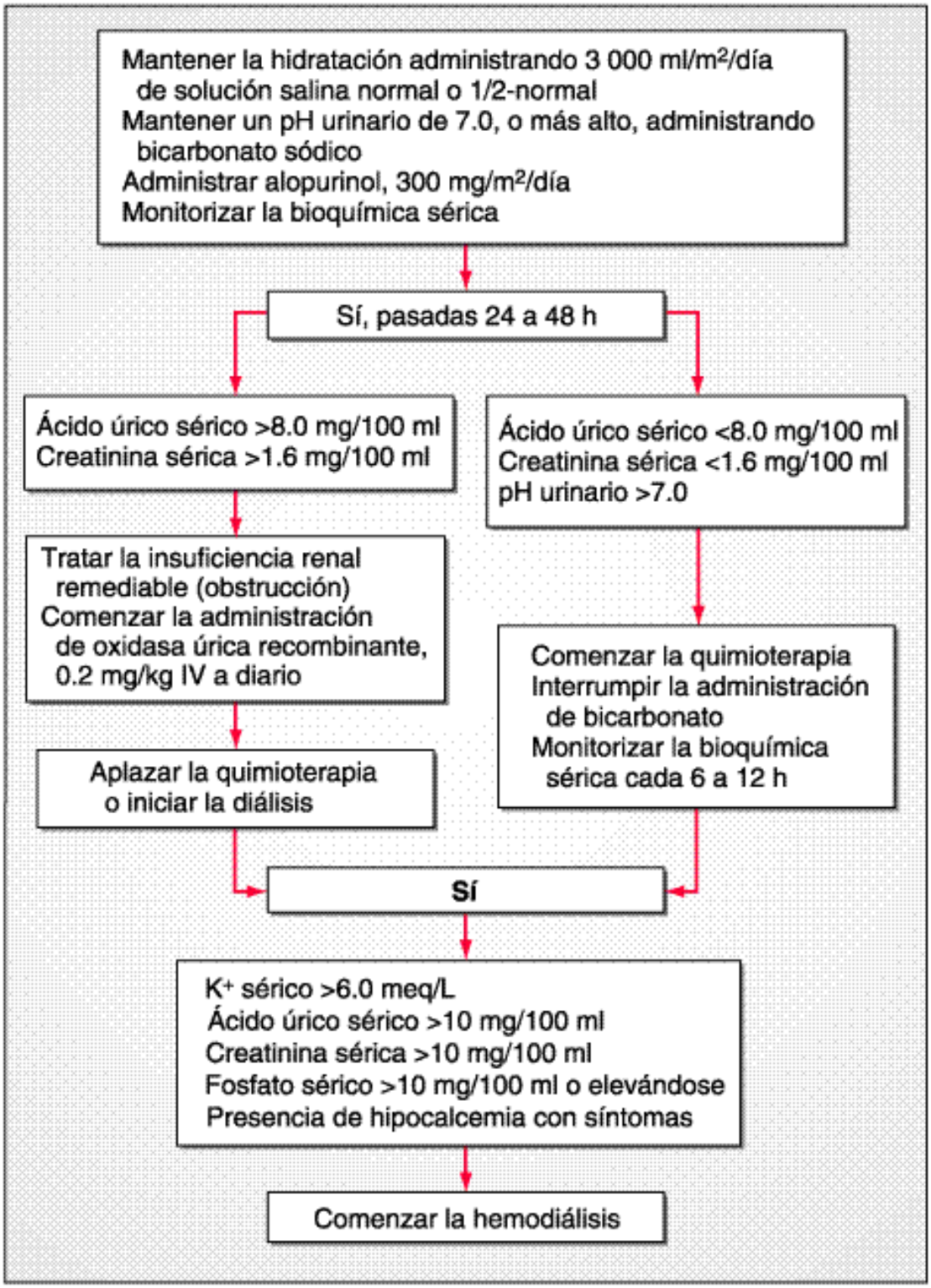
La hiperfosfatemia, que puede deberse a la liberación de las reservas de fosfatos intracelulares durante la lisis de las células tumorales, produce recíprocamente un descenso del calcio sérico, que da lugar a irritabilidad neuromuscular intensa y a tetania. El depósito de fosfato cálcico en el riñón y la hiperfosfatemia pueden producir insuficiencia renal. El potasio es el principal catión intracelular, y la destrucción masiva de las células malignas puede producir hipercaliemia. En los pacientes con insuficiencia renal, la hipercaliemia puede pronto poner en riesgo la vida, ya que es capaz de causar arritmias ventriculares y muerte súbita.

La posibilidad de que aparezca un síndrome de lisis tumoral en los pacientes con linfoma de Burkitt depende de la carga tumoral y del estado de la función renal. La hiperuricemia y la actividad alta de deshidrogenasa de lactato ([*lactate dehydrogenase*, LDH] >1 500 U/L), dos factores que muestran paralelismo con la carga tumoral total, también guardan relación con el riesgo de aparición del síndrome de la lisis tumoral posterior al tratamiento. En los pacientes que corren ese riesgo, los estudios previos al tratamiento deben incluir recuentos sanguíneos completos, datos de la bioquímica sanguínea y un análisis de orina. Unas cifras altas de leucocitos y plaquetas pueden elevar artificialmente los valores del potasio ("seudohipercaliemia") debido a la lisis de estas células después de extraer la sangre. En estos casos, debe vigilarse el potasio plasmático en lugar del potasio sérico. En la seudohipercaliemia no existen alteraciones electrocardiográficas. En los pacientes con una función renal anormal en situación basal debe realizarse una exploración de los riñones y de la región retroperitoneal por ecografía, CT, o ambas técnicas, para descartar uropatía obstructiva. La diuresis debe vigilarse estrechamente.

Tratamiento

Los elementos más importantes en el tratamiento del síndrome son la identificación del riesgo y las medidas preventivas (fig. 88-3). Las medidas preventivas más frecuentes son la administración de alopurinol, la alcalinización de la orina y la hidratación intensiva. El alopurinol intravenoso puede aplicarse a personas que no toleran el producto por vía oral. En algunos casos resulta imposible disminuir los valores de ácido úrico en grado suficiente con la estrategia preventiva corriente. En tales situaciones puede ser eficaz la rasburicasa (oxidasa de urato obtenida por bioingeniería). La oxidasa de urato no está presente en los primates, y en el ser humano cataliza la conversión del ácido úrico poco soluble hasta la forma de alantoína muy soluble. La rasburicasa actúa con rapidez, disminuyendo en cuestión de horas los valores de ácido úrico; sin embargo, puede originar reacciones de hipersensibilidad, como broncospasmo, hipoxemia e hipotensión. Este fármaco está contraindicado en individuos con deficiencia de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato que no degradan el peróxido de hidrógeno, un producto terminal de la reacción de oxidasa de urato. A pesar de la profilaxis intensiva puede aparecer el síndrome de lisis tumoral, e insuficiencia renal oligúrica o anúrica. El médico tendrá gran cuidado de evitar que empeore la hipocalcemia sintomática por inducción de la alcalosis durante la venoclisis de soluciones de bicarbonato. La administración de este álcali también puede hacer que se precipite fosfato de calcio en la orina, que es menos soluble en el pH alcalino. Suele ser necesaria la diálisis y hay que pensar en emplearla desde el comienzo del trastorno. Se prefiere la hemodiálisis. La hemofiltración es una técnica escalonada y continua que elimina los productos secundarios y los líquidos celulares. El pronóstico es excelente y la función renal se recupera cuando el nivel de ácido úrico disminuye a 10 mg/100 ml o menos.

FIGURA 88-3.



Tratamiento de los pacientes con riesgo alto de síndrome de la lisis tumoral.

Reacciones a la infusión de anticuerpos humanos

La infusión inicial de anticuerpos humanos o humanizados (p. ej., rituximab, gemtuzumab, trastuzumab) provoca fiebre, escalofríos, náusea, astenia y cefalalgia hasta en 50% de los pacientes tratados. En 1% de los pacientes ocurren broncospasmo e hipotensión. La patogenia se atribuye a la activación de los procesos efectores inmunitarios (células y complemento). En presencia de unos niveles altos de células tumorales, pueden producirse también trombocitopenia, un descenso rápido de los niveles de células tumorales circulantes y un síndrome leve de lisis tumoral. Además, a veces se observan incrementos del nivel de enzimas hepáticas, del dímero D,

LDH y prolongación del tiempo de protrombina. El síndrome en cuestión depende de la liberación de citocinas inflamatorias, como el factor alfa de necrosis tumoral y la interleucina-6. A menudo se evitan o suprimen los síntomas con difenhidramina y paracetamol. Si aparecen, se debe parar la infusión, reanudándola a 50% del ritmo inicial de infusión una vez que han cedido los síntomas.

Síndrome hemolítico-urémico

Se ha descrito la aparición de un síndrome hemolítico-urémico (*hemolytic-uremic syndrome*, HUS) y, con menos frecuencia, de púrpura trombótica trombocitopénica (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) después de la administración de fármacos antineoplásicos. La mitomicina es, con mucho, el agente que con mayor frecuencia provoca este peculiar síndrome. También se ha descrito este síndrome en asociación con otros agentes quimioterapéuticos, en particular el cisplatino, la bleomicina y la gemcitabina. Este proceso se ve con mayor frecuencia en los pacientes con carcinoma gástrico, colorrectal y de mama. En una serie, 35% de los pacientes no tenían manifestaciones del cáncer en el momento de aparecer este síndrome. También se ha publicado la aparición de HUS/TTP secundario como una complicación poco frecuente, pero en ocasiones letal, del trasplante de médula ósea.

El HUS suele comenzar cuatro a ocho semanas después de la última dosis de quimioterapia, pero no es raro que se descubra varios meses después. El HUS se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. Otros síntomas y signos frecuentes al comienzo son: disnea, debilidad, fatiga, oliguria y púrpura. Es frecuente la aparición de hipertensión arterial y de edema de pulmón. Después de una transfusión de sangre pueden observarse hipertensión intensa, edema pulmonar y un empeoramiento rápido de la hemólisis y de la función renal. Las manifestaciones cardíacas son: arritmias auriculares, roce pericárdico y derrame pericárdico. En los pacientes tratados con bleomicina se ha descrito el fenómeno de Raynaud como parte de este síndrome.

Entre los datos de laboratorio destacan anemia intensa a moderada vinculada a la fragmentación de los eritrocitos y a múltiples esquistocitos en el frotis de sangre periférica. Otros signos de hemólisis son: reticulocitosis, descenso de la haptoglobina en el plasma y valores altos de deshidrogenasa de lactato (*lactic dehydrogenase*, LDH). La concentración de bilirrubina sérica suele resultar normal o ligeramente alta. La prueba de Coombs es negativa. El recuento leucocitario suele resultar normal y casi siempre hay trombocitopenia (<100 000/μl). La mayoría de los pacientes tiene un perfil de la coagulación normal, aunque en algunos se encuentran ligeros aumentos del tiempo de trombina y de los productos de degradación de la fibrina. La concentración de creatinina sérica está elevada al comienzo y sigue un perfil de empeoramiento subagudo en las semanas que siguen a la hiperazoemia inicial. En el análisis de orina hay hematuria, proteinuria y cilindros granulosos o hialinos; puede haber inmunocomplejos circulantes.

La lesión anatomopatológica básica parece consistir en el depósito de fibrina en las paredes de los capilares y arteriolas, depósitos que son similares a los observados en el HUS debido a otras

causas. Estas alteraciones de la microcirculación afectan principalmente a los riñones y es raro que aparezcan en otros órganos. Se desconoce la patogenia del HUS vinculado a la quimioterapia. Se ha defendido un mecanismo a través de los inmunocomplejos, pero no está confirmado su papel causal.

La tasa de mortalidad es alta y la mayoría de los pacientes fallece en pocos meses. La plasmaféresis y el intercambio de plasma pueden normalizar las alteraciones hematológicas, pero la insuficiencia renal en la mayoría de los enfermos no mejora. El tratamiento más satisfactorio es la inmunoperfusión a través de una columna de proteína A estafilocócica. Alrededor de 50% de los pacientes tratados con inmunoperfusión responden con la desaparición de la trombocitopenia, la mejoría de la anemia y la estabilización de la función renal. Este tratamiento se tolera bien, aunque no está claro su mecanismo de acción.

Neutropenia e infecciones

Éstas siguen siendo las complicaciones habituales más graves del tratamiento del cáncer. → ***Se estudian en detalle en el capítulo 72*** **.**

Infiltrados pulmonares

Los pacientes con cáncer en las radiografías de tórax pueden presentar disnea vinculada a infiltrados pulmonares difusos. Tales infiltrados pueden deberse al empeoramiento de la neoplasia subyacente, a los efectos tóxicos derivados del tratamiento, a las infecciones y a las enfermedades sin relación. La causa puede ser multifactorial, pero lo más frecuente es que sean secundarios al tratamiento. Se ha descrito infiltración pulmonar neoplásica en las leucemias, en los linfomas, en el cáncer de mama y en otros tumores sólidos. Los linfáticos pulmonares pueden afectarse difusamente por la neoplasia (carcinomatosis linfangítica pulmonar), dando lugar a un aumento de la trama intersticial en la radiografía de tórax. El paciente suele estar algo disneico al principio, pero en un plazo de semanas surge rápidamente insuficiencia respiratoria. En algunos casos, la disnea precede a las alteraciones de la radiografía de tórax y conlleva tos sin expectoración. Este cuadro es característico de los tumores sólidos. En los pacientes con leucemia es frecuente una infiltración neoplásica microscópica difusa de distribución peribronquial y peribronquiolar, aunque puede ser asintomática. Sin embargo, algunos pacientes muestran infiltrados intersticiales difusos, un síndrome de bloqueo alveolocapilar y un cuadro de dificultad respiratoria. En estos casos, los síntomas pueden aliviarse con glucocorticoides, pero debe iniciarse inmediatamente la quimioterapia específica.

Algunos agentes citotóxicos, como la bleomicina, el metotrexato, el busulfán y las nitrosureas pueden causar lesiones pulmonares. Las manifestaciones más frecuentes son: neumonitis intersticial, alveolitis y fibrosis pulmonar. Ciertos fármacos citotóxicos, como el metotrexato y la procarbazina, pueden producir una reacción de hipersensibilidad aguda. El arabinósido de citosina puede asociarse a un edema pulmonar no cardiógeno. Cuando se administran muchos fármacos citotóxicos, así como radioterapia, y hay lesiones pulmonares previas, los efectos tóxicos sobre el pulmón pueden ser más intensos. La administración de oxígeno puede acentuar los efectos nocivos

de los fármacos y las lesiones por radiación. Los pacientes deben tratarse siempre con la FIO_2 mínima suficiente para mantener la saturación de la hemoglobina.

Los síntomas pueden comenzar insidiosamente, con disnea, tos sin expectoración y taquicardia. Pueden detectarse estertores crepitantes en ambas bases, crepitantes al final de la inspiración, fiebre y cianosis. En la radiografía de tórax por lo general se observa un patrón intersticial y, a veces, intraalveolar, más intenso en las bases pulmonares y en ocasiones simétrico. Puede aparecer un pequeño derrame. Siempre hay hipoxemia con disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Los glucocorticoides pueden ser útiles en los pacientes cuyos efectos tóxicos pulmonares se relacionan con la radioterapia o con la quimioterapia. El tratamiento, por lo demás, es de apoyo.

La neumonitis y la fibrosis por radiación son una complicación bastante frecuente de la radioterapia sobre el tórax cuando las dosis superan los 40 Gy, y puede ser aguda o crónica. Suele comenzar dos a seis meses después de finalizar la radioterapia. El cuadro clínico, cuya gravedad varía, comprende: disnea, tos con escasa expectoración, fiebre ligera y un infiltrado inicialmente borroso en la radiografía de tórax. Este infiltrado y la lesión hística por lo general se circunscriben al campo irradiado. En algunos casos, los pacientes presentan seguidamente un infiltrado alveolar irregular con broncogramas aéreos que pueden evolucionar hacia la insuficiencia respiratoria aguda y que, a veces, es fatal. Para establecer el diagnóstico puede requerirse una biopsia pulmonar. Los infiltrados asintomáticos descubiertos casualmente después de la radioterapia no necesitan tratamiento. Sin embargo, debe administrarse prednisona a los pacientes con fiebre u otros síntomas. Las dosis se van reduciendo paulatinamente una vez que desaparece la neumonitis por radiación, ya que la interrupción súbita de los glucocorticoides puede causar una exacerbación del proceso. La fibrosis por radiación tardía puede aparecer años después de la radioterapia y viene marcada por la aparición de disnea de esfuerzo. Suele ser leve, pero puede empeorar hasta causar insuficiencia respiratoria crónica. El tratamiento es de apoyo.

La neumonitis clásica por radiación que origina la fibrosis pulmonar se debe a la producción local inducida por radiación de citocinas, como el factor transformador de crecimiento beta derivado de las plaquetas, el factor de necrosis tumoral y el factor de crecimiento transformante beta en el campo irradiado. En 10% de los pacientes se produce una neumonitis por radiación esporádica de mecanismo inmunitario; una alveolitis bilateral mediada por células T produce infiltrados fuera del campo de radiación. Esta forma de neumonitis por radiación suele resolverse sin secuelas.

La neumonía es un problema frecuente en los pacientes sometidos a tratamientos contra el cáncer. La neumonía bacteriana suele producir un infiltrado local en la radiografía de tórax. El tratamiento debe acomodarse al microorganismo causal. Cuando en un paciente con fiebre aparece un infiltrado intersticial difuso, el diagnóstico diferencial hay que establecerlo en relación con muchos procesos: entre ellos la neumonía debida a infecciones por *Pneumocystis carinii*, citomegalovirus o por patógenos intracelulares, como *micoplasmas* y *Legionella*; con los efectos secundarios de los agentes citotóxicos o de la radioterapia; con avance del tumor; con la neumonitis inespecífica; y

con las infecciones por hongos. Los pacientes con cáncer que padecen neutropenia, fiebre e infiltrados circunscritos en la radiografía de tórax deben tratarse con una cefalosporina de tercera generación, quizá combinada con un aminoglucósido o con imipenem. Un infiltrado focal nuevo o persistente que no responde a los antibióticos de amplio espectro exige iniciar un tratamiento empírico con antimicóticos. Cuando se desarrollan infiltrados bilaterales difusos en los pacientes con neutropenia febril se debe iniciar la administración de trimetoprim-sulfametoxazol con o sin eritromicina. La administración empírica de trimetoprim-sulfametoxazol en los pacientes sin neutropenia, y esos mismos antibióticos más ceftazidima en los pacientes con neutropenia, cubren casi todos los procesos tratables (salvo el avance del tumor) y consiguen en total una supervivencia tan buena como la lograda con la estrategia basada en un lavado broncoalveolar o una biopsia pulmonar a cielo abierto. Si el paciente no mejora en cuatro días, la mejor opción es una biopsia de pulmón a cielo abierto. Cuando el paciente no es un buen candidato para la cirugía se puede realizar una broncoscopia y un lavado broncoalveolar.

En los pacientes afebriles con infiltrados pulmonares debe realizarse un diagnóstico diferencial con la insuficiencia cardíaca y las embolias pulmonares múltiples.

Tiflitis

La enterocolitis neutropénica (tiflitis) consiste en la necrosis del ciego y del colon adyacente, un proceso que puede complicar el tratamiento de la leucemia aguda. Esta complicación también surge en sujetos con otras formas de cáncer tratados con taxanos, y en los que reciben dosis altas de quimioterapéuticos. El paciente presenta dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen, a menudo con dolor de rebote, y una pared abdominal tensa y distendida, en un contexto de fiebre y neutropenia. Son frecuentes las diarreas líquidas (que frecuentemente contienen restos de mucosa) y la bacteriemia, y puede aparecer hemorragia. Las radiografías simples tienen poco valor diagnóstico en general; la CT puede mostrar un llamativo engrosamiento de la pared intestinal, ante todo del ciego, con edema de la pared. Los individuos cuya pared intestinal tiene más de 10 mm de espesor en el ultrasonograma muestran mayor mortalidad. El establecimiento rápido de un tratamiento con antibióticos de amplio espectro y la aspiración nasogástrica pueden vencer esta enfermedad. Debe considerarse la posibilidad de intervenir quirúrgicamente si no hay mejoría 24 h después de emprender antibioticoterapia. Si los signos abdominales circunscritos se extienden, el pronóstico es malo.

Cistitis hemorrágica

Este proceso puede aparecer en los pacientes tratados con ciclofosfamida o ifosfamida. Ambos fármacos, al metabolizarse, se convierten en acroleína, una sustancia química muy irritante que se elimina por la orina. Una exposición prolongada o unas concentraciones altas pueden causar irritación y hemorragias de la vejiga. Los síntomas consisten en hematuria macroscópica, polaquiuria, escozor, urgencia, incontinencia y nicturia. El mejor tratamiento es la prevención. Si se mantiene un flujo urinario alto, la exposición puede ser mínima. Además, 2-mercaptoetanosulfonato

(mesna) desintoxica los metabolitos y puede inyectarse junto con los fármacos responsables. Por lo general, el mesna se administra tres veces el mismo día que la ifosfamida, en dosis que equivalen cada una a 20% de la dosis total de ifosfamida. Si aparece cistitis hemorrágica, puede ser suficiente mantener un flujo urinario alto, como medida de apoyo. Si el tratamiento conservador es ineficaz, la hemorragia se detiene casi siempre irrigando la vejiga con una solución de formalina de 0.37 a 0.74% durante 10 min. También es eficaz la *N*-acetilcisteína para irrigar la vejiga. Las prostaglandinas (trometamina carboprost) pueden inhibir la evolución. En casos extremos puede requerirse ligar las arterias hipogástricas, desviar la orina, o la cistectomía.

La cistitis hemorrágica también se observa en individuos que han recibido médula ósea en trasplante (*bone marrow transplantation*, BMT). En esos casos, la cistitis hemorrágica de comienzo temprano proviene de fármacos incluidos en el régimen terapéutico (como la ciclofosfamida), y la de comienzo tardío suele deberse al virus BKV de polioma o al adenovirus de tipo 11. Los virus causales por lo común se detectan con métodos diagnósticos basados en la reacción en cadena de la polimerasa. Las medidas contra la cistitis hemorrágica vírica suelen ser de apoyo, e incluyen la mayor disminución posible de las dosis de inmunosupresores. No se utilizan antivíricos, a pesar de que se ha probado el cidofovir.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Abramson AF, Mitty HA: Update on interventional treatment of urinary obstruction. Urol Radiol 14:234, 1992 [PMID: 1290218]

Adrogue HJ, Madias NE: Hyponatremia. N Engl J Med 342:1581, 2000 [PMID: 10824078]

Akiyama H et al: Adenovirus is a key pathogen in hemorrhagic cystitis associated with bone marrow transplantation. Clin Infect Dis 32:1325, 2001 [PMID: 11303268]

Albanell J, Baselga J: Systemic therapy emergencies. Semin Oncol 27:347, 2000 [PMID: 10864222]

Allen KB et al: Pericardial effusion: Subxiphoid pericardiostomy versus percutaneous catheter drainage. Ann Thorac Surg 67:437, 1999 [PMID: 10197666]

Aparicio A et al: Neoplastic meningitis. Curr Neurol Neurosci Rep 2:225, 2002 [PMID: 11937001]

Arrambide K, Toto RD: Tumor lysis syndrome. Semin Nephrol 13:273, 1993 [PMID: 8321927]

Ballinger AB et al: Symptom relief and quality of life after stenting for malignant bile duct obstruction. Gut 35:467, 1994 [PMID: 7513672]

Barbalias GA et al: Metallic stents in gynecologic cancer: An approach to treat extrinsic ureteral obstruction. Eur Urol 38:35, 2000 [PMID: 10859439]

Becker G et al: Radiosurgery for brain metastases: The Tuebigen experience. Radiother Oncol 62:233, 2002 [PMID: 11937251]

Bigsby R et al: Diagnostic algorithm for acute superior vena cava obstruction (SVCO). J Cardiovasc Surg 34:347, 1993 [PMID: 8227119]

Body JJ: Medical management of tumor induced hypercalcemia and tumor-induced osteolysis: challenges for future research. Support Care Cancer 1:26, 1993 [PMID: 8143098]

Boogerd W, Van der Sande JJ: Diagnosis and treatment of spinal cord compression in malignant disease. Cancer Treat Rev 19:129, 1993 [PMID: 8481926]

Bordigoni P et al: Treatment of adenovirus infections in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clin Infect Dis 32:1290, 2001 [PMID: 11303263]

Browne MJ et al: A randomized trial of open lung biopsy versus empiric antimicrobial therapy in cancer patients with diffuse interstitial infiltrates. J Clin Oncol 8:222, 1990 [PMID: 2299367]

Burtis W et al: Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. N Engl J Med 322:1106, 1990 [PMID: 2320080]

Byrd JC et al: Rituximab therapy in hematologic malignancy patients with circulating blood tumor cells: Association with increased infusion-related side effects and rapid blood tumor clearance. J Clin Oncol 17:791, 1999 [PMID: 10071268]

Cartoni C et al: Neutropenic enterocolitis in patients with acute leukemia; Prognostic significance of bowel wall thickening detected by ultrasonography. J Clin Oncol 19:756, 2001 [PMID: 11157028]

Chamberlain MC: Leptomeningeal metastases: A review of evaluation and treatment. J Neuro Oncol 37:271, 1998 [PMID: 9524085]

Chan A et al: Subxiphoid partial pericardiotomy with or without sclerosant instillation in the treatment of symptomatic pericardial effusions in patients with malignancy. Cancer 68:1021, 1991 [PMID: 1913473]

Chen YM et al: Superior vena cava syndrome revisited. Jpn J Clin Oncol 25:32, 1995 [PMID: 7745820]

Clemens WD et al: Biliary drainage in obstructive jaundice: Experimental and clinical aspects. Br J Surg 80:834, 1993

Collichio FA et al: Management of patients with small cell carcinoma and the syndrome of ectopic corticotrophin secretion. Cancer 73:1361, 1994 [PMID: 8111702]

Collin BA et al: Pneumonia in the compromised host including cancer patients and transplant patients. Infect Dis Clin North Am 12:781, 1998 [PMID: 9779390]

Cucchiara G et al: Palliative treatment of extrahepatic bile duct tumors. J Surg Oncol (Suppl 3):154, 1993

Culine S et al: Inappropriate antidiuretic hormone secretion induced by ifosfamide. Eur J Cancer 26:922, 1990 [PMID: 2145942]

Dann EJ et al: Brief report: Tumor lysis syndrome following treatment with 2-chlorodeoxyadenosine for refractory chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 329:1547, 1993 [PMID: 8105383]

Daughhaday WH: Hypoglycemia in patients with non-islet cell tumors. Endocrinol Metabol Clin North Am 18:91, 1989

Davis MP et al: Modern management of cancer-related intestinal obstruction. Curr Oncol Rep 2:343, 2000 [PMID: 11122863]

Decaux G et al: Evidence that chronicity of hyponatremia contributes to the high urate clearance observed in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Am J Kidney Dis 36:745, 2000 [PMID: 11007676]

Diaz PL et al: Palliative treatment of malignant colorectal strictures with metallic stents. Cardiovasc Intervent Radiol 22:29, 1999

Doolittle GC et al: Malignancy-induced lactic acidosis. South Med J 81:533, 1988 [PMID: 3282319]

Dorenson JB et al: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med 238:97, 1995

Drakos P et al: Tumor lysis syndrome in non-hematologic malignancies. Report of a case and review of literature. Am J Clin Oncol 17:502, 1994 [PMID: 7977169]

Edoute Y et al: Cytologic analysis of pericardial effusion complicating extracardiac malignancy. Am J Cardiol 69:568, 1992 [PMID: 1736629]

Ellis RD, Read D: Bilateral adrenal gland non-Hodgkin's lymphoma with adrenal insufficiency. Postgrad Med J 76:508, 2000 [PMID: 10908383]

Ewend MG et al: Brain metastases. Curr Treat Options Oncol 2:537, 2001 [PMID: 12057099]

Ferlito A et al: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with head neck cancers: Review of the literature. Ann Otol Rhinol Laryngol 106:878, 1997 [PMID: 9342988]

Feuer DJ et al: Systematic review and meta-analysis of corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynecological and gastrointestinal cancers. Ann Oncol 10:1035, 1999 [PMID: 10572600]

Feuer DJ et al: Systematic review of surgery in malignant bowel obstruction in advanced gynecological and gastrointestinal cancer. Gynecol Oncol 75:313, 1999 [PMID: 10600282]

Finch MD, Butler JA: Palliation for nonpancreatic malignant obstruction of the biliary tract. Surg Gynecol Obstet 170:437, 1990 [PMID: 1691530]

Fleming DR, Doukas MA: Acute tumor lysis syndrome in hematologic malignancies. Leuk Lymphoma 8:315, 1992 [PMID: 1290958]

Ford-Dunn S et al: Tumour-induced hypoglycemia. Palliat Med 16:357, 2002 [PMID: 12132550]

Gerber RB et al: Paraneoplastic syndromes associated with bronchogenic carcinoma. Clin Chest Med 23:257, 2002 [PMID: 11901915]

Gilbert MR, Grossman SA: Incidence and nature of neurologic problems with solid tumors. Am J Med 81:951, 1986 [PMID: 3799654]

Gomez L et al: Neutropenic enterocolitis: Spectrum of the disease and definite and possible causes. Clin Infect Dis 27:695, 1998 [PMID: 9798018]

Gucalp R et al: Treatment of cancer-associated hypercalcemia: Double blind comparison of rapid and slow intravenous infusion regimens of pamidronate and saline alone. Arch Intern Med 154:1935, 1994 [PMID: 8074597]

Guise TA, Mundy GR: Cancer and bone. Endocr Rev 19:18, 1998 [PMID: 9494779]

Hande KR, Garrow GC: Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med 94:133, 1993 [PMID: 8430709]

Hao XS et al: Small bowel metastases of malignant melanoma: Palliative effect of surgical resection. Jpn J Clin Oncol 29:442, 1999 [PMID: 10563199]

Hatfield ARW: Palliation of malignant obstructive jaundice-surgery or stent. Gut 31:1339, 1990 [PMID: 1702400]

Haycock GB: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Pediatr Nephrol 9:375, 1995 [PMID: 7632537]

Hempen C et al: Dexamethasone treatment in patients with brain metastases and primary brain tumors: Do benefits outweigh the side effects. Support Care Cancer 10:322, 2002 [PMID: 12029432]

Hennequin LM et al: Superior vena cava stent placement: results with Wallstent endoprosthesis. Radiology 196:353, 1995 [PMID: 7617844]

Herlweg-Larsen S, Sorensen PS: Symptoms and signs in metastatic spinal cord compression: A study of progression from first symptom until diagnosis in 153 patients. Eur J Cancer 30:396, 1994

Husband D et al: MRI in diagnosis of suspected malignant spinal cord compression. Br J Radiol 74:15, 2001 [PMID: 11227772]

Ibrahim NK et al: Colitis associated with docetaxel-based chemotherapy in patients with metastatic breast cancer. Lancet 355:281, 2000 [PMID: 10675076]

Jaeckle KA et al: An open label trial of sustained release cytarabine (DepoCyte) for intrathecal treatment of solid tumor neoplastic meningitis. J Neuro Oncol 57:231, 2002 [PMID: 12125986]

Jahangiri M, Goldstraw P: The role of mediastinoscopy in superior vena caval obstruction. Ann Thorac Surg 59:453, 1995 [PMID: 7847965]

Jones DP et al: Tumor lysis syndrome: Pathogenesis and management. Pediatr Nephrol 9:206, 1995 [PMID: 7794722]

Juckett M et al: Hemolytic uremic syndrome following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 7:405, 1991 [PMID: 2070153]

Kanelli S et al: Rituximab toxicity in patients with peripheral blood malignant B-cell lymphocytosis. Leuk Lymphoma 42:1329, 2001 [PMID: 11911416]

Keane D, Jackson G: Managing recurrent malignant pericardial effusions. BMJ 305:729, 1992 [PMID: 1384895]

Khoo D et al: Palliation of malignant intestinal obstruction using ocreotide. Eur J Cancer 30A:28, 1994

Kim HJ et al: CT diagnosis of superior vena cava syndrome: Importance of collateral circulation. AJR Am J Roentgenol 161:539, 1993 [PMID: 8352099]

Klein LW: Diagnosis of cardiac tamponade in the presence of complex medical illness. Crit Care Med 30:721, 2002 [PMID: 11990952]

Ko JC et al: Superior vena cava syndrome: Rapid histologic diagnosis by ultrasound-guided transthoracic needle aspiration. Am J Respir Crit Care Med 149:783, 1994 [PMID: 8118650]

Kralstein J, Frishman W: Malignant pericardial diseases: Diagnosis and treatment. Am Heart J 113:785, 1987 [PMID: 3548297]

Kwak EJ et al: Pathogenesis and management of polyomavirus infection in transplant recipients. Clin Infect Dis 35:1081, 2002 [PMID: 12384842]

Lablaw A et al: Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression. J Clin Oncol 16:1613, 1998

Lam KY, Lo CY: Metastatic tumours of the adrenal glands: A 30-year experience in a teaching hospital. Clin Endocrinol 56:95, 2002 [PMID: 11849252]

Lanciego C et al: Stenting as first option for endovascular treatment of malignant superior vena cava syndrome. Am J Roentgenol 177:585, 2001 [PMID: 11517051]

Lesesne JB et al: Cancer-associated hemolytic uremic syndrome: Analysis of 85 cases from national registry. J Clin Oncol 7:781, 1989 [PMID: 2497229]

Liigant A et al: Seizure disorders in patients with brain tumors. Eur Neurol 45:46, 2001 [PMID: 11150841]

Ling P et al: Analysis of survival following treatment of tumor-induced hypercalcemia with intravenous pamidronate (APD). Br J Cancer 72:206, 1995 [PMID: 7599053]

List AF et al: Tumor lysis syndrome complicating treatment of chronic lymphocytic leukemia with fludarabine phosphate. Am J Med 89:388, 1990 [PMID: 1697447]

Lutz A et al: Adrenocortical function in patients with macrometastases of the adrenal gland. Eur J Endocrinol 143:91, 2000 [PMID: 10870036]

Mack MJ et al: Video thoracoscopic management of benign and malignant pericardial effusions. Chest 103 (4 Suppl):390, 1993

Maesaka JK et al: Hyponatremia and hypouricemia: Differentiation from SIADH. Clin Nephrol 33:174, 1990 [PMID: 2350904]

Magistrelli P et al: Changing attitudes in the palliation of proximal malignant biliary obstruction. J Surg Oncol Suppl 3:151, 1993 [PMID: 7684912]

Major P et al: Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: A pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. J Clin Oncol 19:558, 2002

Marks V, Teale JD: Tumours producing hypoglycemia. Diabetes Metab Rev 7:79, 1991 [PMID: 1665409]

Marshall TJ et al: Vascular intervention in the thorax: Bronchial artery embolization of haemoptysis. Eur Radiol 7:1221, 1997 [PMID: 9377505]

Milionis HJ et al: The hyponatremic patient: A systematic approach to laboratory diagnosis. CMAJ 166:1056, 2002 [PMID: 12002984]

Miller M: Inappropriate antidiuretic hormone secretion. Curr Ther Endocrinol Metab 6:206, 1997 [PMID: 9174739]

Morale M et al: Treatment of catheter-induced thrombotic superior vena cava syndrome: A single institution's experience. Support Care Cancer 8:334, 2000

Morgan GW et al: Radiation and the lung: A reevaluation of the mechanisms mediating pulmonary injury. Int J Radiat Oncol Biol Phys 31:361, 1995 [PMID: 7836090]

Morice RC et al: Endobronchial argon plasma coagulation for treatment of hemoptysis and neoplastic airway obstruction. Chest 119:781, 2001 [PMID: 11243957]

Moses AM, Scheinman SJ: Ectopic secretion of neurohypophyseal peptides in patients with malignancy. Endocrinol Metab Clin North Am 20:489, 1991 [PMID: 1935917]

Murgo AJ: Thrombotic microangiopathy in the cancer patient including those induced by chemotherapeutic agents. Semin Hematol 24:161, 1987 [PMID: 3310241]

Mystakidou K et al: Comparison of ocreotide administration vs. conservative treatment in the management of inoperable bowel obstruction in patients with far advanced cancer: A randomized, double blind, controlled clinical trial. Anticancer Res 22:1187, 2002 [PMID: 12168923]

Naing KK et al: Megestrol acetate therapy and secondary adrenal suppression. Cancer 86:1044, 1999 [PMID: 10491532]

Nieto AF, Doty DB: Superior vena cava obstruction: clinical syndrome, etiology, and treatment. Curr Probl Cancer 10:442, 1986

Noordijk EM et al: The choice of treatment of single brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. Int J Radiat Oncol Biol Phys 29:711, 1994 [PMID: 8040016]

Ostler PJ et al: Superior vena cava obstruction: A modern management strategy. Clin Oncol 9:83, 1997 [PMID: 9135892]

Park JS et al: Surgical management of pericardial effusion in patients with malignancies: Comparison of subxyphoid window versus pericardiectomy. Cancer 67:76, 1991 [PMID: 1702345]

Phillips LS, Robertson DG: Insulin-like growth factors and non-islet cell tumor hypoglycemia. Metab Clin Exp 42:1093, 1993 [PMID: 8412760]

Porcu P et al: Leukocytoreduction for acute leukemia. Ther Apher 6:15, 2002 [PMID: 11886572]

Ripamonti C et al: Respiratory problems in advanced cancer. Support Care Cancer 10:204, 2002 [PMID: 11904785]

Ripamonti C: Management of bowel obstruction in advanced cancer. Curr Opin Oncol 6:351, 1994 [PMID: 7528546]

Roberts TF et al: Hyperleukocytosis during induction therapy with arsenic trioxide for relapsed acute promyelocytic leukemia associated with central nervous system infarction. Blood 96:4000, 2000 [PMID: 11186272]

Robin N et al: A small cell bronchogenic carcinoma associated with tumoral hypophosphatemia and inappropriate antidiuresis. Postgrad Med J 70:746, 1994 [PMID: 7831175]

Ron D et al: Increased insulin-like growth factor II production and consequent suppression of growth hormone secretion: Dual mechanism for tumor induced hypoglycemia. J Clin Endocrinol Metab 68:701, 1989 [PMID: 2646313]

Ron IG et al: A low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in cancer patients receiving megestrol acetate therapy. Eur J Cancer 38:1490, 2002 [PMID: 12110495]

Rowell NP, Gleeson FV: Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of bronchus in *The Cochrane Library* issue 3, 2002

Sakarcan A, Quigley R: Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: The role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration. Pediatr Nephrol 8:351, 1994 [PMID: 7917867]

Schouton LJ et al: Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. Cancer 94:2698, 2002

Schweitzer DH et al: Malignancy associated hypercalcemia: Resolution of controversies over vitamin D metabolism by a pathophysiological approach to the syndrome. Clin Endocrinol 41:251, 1994 [PMID: 7923831]

Seber A et al: Risk factors for severe hemorrhagic cystitis following BMT. Bone Marrow Transplant 23:35, 1999 [PMID: 10037048]

Shimizu K et al: Ectopic atrial natriuretic peptide production in small cell lung cancer with syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Cancer 68:2284, 1991 [PMID: 1655209]

Sillos EM et al: Lactic acidosis: A metabolic complication of hematologic malignancies. Case report and review of the literature. Cancer 92:2237, 2001 [PMID: 11745277]

Slarin NT, Markham M: Spontaneous recurrent tumor lysis syndrome in breast cancer: Review. Am J Clin Oncol 18:71, 1995

Smith P, Bruera E: Management of malignant ureteral obstruction in the palliative care setting. J Pain Symptom Manage 10:481, 1995 [PMID: 7561232]

Snyder HW et al: Treatment of cancer chemotherapy-associated thrombotic thrombocytopenic/ hemolytic uremic syndrome by protein A immunoadsorbtion of plasma. Cancer 71:1882, 1993 [PMID: 8448753]

Sorenson JB et al: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med 238:97, 1995

Stockbeim JA et al: Adrenal suppression in children with the human immunodeficiency virus treated with megestrol acetate. J Pediatr 134:368, 1999

Sundaresan N et al: Treatment of neoplastic cord compression: Results of a prospective study. Neurosurgery 29:645, 1991 [PMID: 1961391]

Sze G: Magnetic resonance imaging in the evaluation of spinal tumors. Cancer 67:1229, 1991 [PMID: 1991284]

Tang E et al: Bowel obstruction in cancer patients. Arch Surg 130:832, 1995 [PMID: 7632142]

Thiebaut A et al: Impact of pre-induction therapy leukapheresis on treatment outcome in adult acute myelogenous leukemia presenting with hyperleukocytosis. Ann Hematol 79:501, 2000 [PMID: 11043421]

Thompson M, Adlam DM: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with oral squamous cell carcinoma. Br J Oral Maxillofac Surg 240:216, 2002

Tsang TSM et al: Consecutive 1127 therapeutic echocardiographically guided pericardiocentesis: Clinical profile, practice patterns, and outcomes spanning 21 years. Mayo Clin Proc 77:429, 2002 [PMID: 12004992]

Vaitkus PT et al: Treatment of malignant pericardial effusion. JAMA 272:59, 1994 [PMID: 8007081]

Van den Bent MJ: The diagnosis and management of brain metastases. Curr Opin Neurol 14:717, 2001

Walter RB et al: Gemcitabine-associated hemolytic-uremic syndrome. Am J Kidney Dis 40:E16, 2002

Wang PC et al: Prognostic role of pericardial fluid cytology in cardiac tamponade associated with non-small cell lung cancer. Chest 118:744, 2000 [PMID: 10988197]

Wilson E et al: Radiological stenting provides effective palliation in malignant central venous obstruction. Clin Oncol 14:228, 2002 [PMID: 12109827]

Winkler U et al: Cytokine-release syndrome in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia and high lymphocyte counts after treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab, IDEC-C2B8). Blood 94:2217, 1999 [PMID: 10498591]

Wood DE: Management of malignant tracheobronchial obstruction. Surg Clin North Am 82:621, 2002 [PMID: 12371589]

Wudel LJ, Nesbitt JC: Superior vena cava syndrome. Curr Treat Options Oncol 2:77, 2001 [PMID: 12057143]

Wurschimidt F et al: Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: A multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 33:77, 1995

Wurthner JU et al: Leukostasis followed by hemorrhage complicating the initiation of chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. Cancer 85:368, 1999 [PMID: 10023704]

Wysolmarski JJ, Broadus AE: Hypercalcemia of malignancy: The central role of parathyroid hormone related protein. Annu Rev Med 45:189, 1994

Yamagami T et al: Hemodynamic changes after self-expandable metallic stent therapy for vena cava syndrome. AJR Am J Roentgenol 178:635, 2002 [PMID: 11856689]

Yellin A et al: Superior vena cava syndrome: The myth—the facts. Am Rev Respir Dis 141:1114, 1990 [PMID: 2339833]

Yim BT et al: Rasburicase for the treatment and prevention of hyperuricemia. Ann Pharmacother 37:1047, 2003 [PMID: 12841818]

Yu-Tang Goh P et al: Embolization for hemoptysis: a six year review. Cardiovasc Intervent Radiol 25:17, 2002

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consecuencias tardías del cáncer y su tratamiento: introducción

Más de nueve millones de estadounidenses que viven actualmente han tenido cáncer. Prácticamente todos estos sobrevivientes llevan alguna impronta de su diagnóstico y tratamiento, y muchos sufrirán complicaciones a largo plazo, como trastornos médicos, alteraciones psicosociales, disfunción sexual e imposibilidad de encontrar empleo o suscribir un seguro.

Los problemas pueden estar relacionados con el propio cáncer (p. ej., los pacientes con cánceres primarios de cabeza y cuello tienen más riesgo de padecer más tarde un cáncer de pulmón), o con el envejecimiento normal (el sobrevivir a un tumor maligno no modifica necesariamente el riesgo de padecer otros tumores comunes cuya frecuencia se incrementa con la edad). Sin embargo, muchos de los problemas que afectan a los pacientes curados guardan relación con los tratamientos. El seguimiento cuidadoso de algunos pacientes hasta por 30 años nos ha enseñado el espectro de problemas que pueden encontrarse. Dada la heterogeneidad de los detalles del tratamiento y el cumplimiento del seguimiento, muchos padecimientos relacionados con el tratamiento pasaron inadvertidos durante muchos años. Sin embargo, estudios sobre los sobrevivientes a largo plazo de los cánceres de la infancia, la leucemia aguda, la enfermedad de Hodgkin, los linfomas, el cáncer de testículo y los tumores circunscritos han identificado las características del tratamiento del cáncer que están asociadas con una morbilidad y mortalidad tardías. Hasta cierto punto hemos sido lentos en modificar aquellos aspectos del tratamiento primario que contribuyen a estos problemas tardíos. Esta reticencia se debe a la incertidumbre a la hora de modificar un tratamiento que se sabe que funciona antes de disponer de una alternativa igual de buena.

La primera tarea es siempre erradicar el tumor maligno diagnosticado. Los trastornos tardíos que se dan en los pacientes curados reflejan el éxito del tratamiento. Estos problemas nunca se desarrollan en quienes no sobreviven al cáncer. Se deben evitar, en lo posible, la morbilidad y la mortalidad por una enfermedad yatrógena. Sin embargo, el riesgo de las complicaciones tardías no debe inducir a dejar de aplicar un tratamiento potencialmente curativo. El reto es mantener o aumentar la tasa de curaciones a la vez que se disminuye el riesgo de enfermedades graves relacionadas con el tratamiento.

El mecanismo del daño es variable. Los procedimientos quirúrgicos pueden dar lugar a un funcionamiento fisiológico anormal (como asas ciegas que provocan malabsorción) o interferir en el funcionamiento normal de los órganos (la esplenectomía que trastorna la respuesta inmunitaria). La

radioterapia puede dañar de forma directa el funcionamiento de los órganos (el efecto tóxico sobre las glándulas salivales que provoca sequedad bucal y caries dental), actuar como cancerígeno (tumores secundarios en los volúmenes irradiados), o promover una aceleración de las alteraciones inducidas por la edad (aterosclerosis). La quimioterapia del cáncer lesiona la médula ósea y el sistema inmunitario e induce un abanico de disfunciones orgánicas. El tratamiento puede provocar daño subclínico que sólo se hará evidente en presencia de un segundo factor incitador (como el aumento de la incidencia de melanoma en los pacientes con síndrome del nevo displásico tratados con radioterapia de una enfermedad de Hodgkin). Por último, aunque todavía no se han desentrañado los mecanismos, el cáncer y su tratamiento conlleva problemas psicosociales que pueden alterar la capacidad del sobreviviente de adaptarse a la vida después del cáncer.

En el cuadro 89-1 se muestran los efectos tardíos en función de la modalidad de tratamiento → ***Las reacciones tóxicas a los fármacos se tratan en el capítulo 70; los efectos tóxicos de la radiación se consideran en el capítulo 71.***

Cuadro 89-1. Efectos tardíos del tratamiento del cáncer

Procedimiento quirúrgico	**Efecto**	
Amputación	Pérdida funcional	
Vaciamiento ganglionar	Riesgo de linfedema	
Ostomía	Impacto psicosocial	
Esplenectomía	Riesgo de sepsis	
Adherencias	Riesgo de obstrucción	
Anastomosis intestinales	Síndromes de malabsorción	
Radioterapia	**Efecto**	
Órgano		
Hueso	Terminación prematura del crecimiento, osteonecrosis	
Tejidos blandos	Atrofia, fibrosis	
Cerebro	Déficit neuropsiquiátricos, disfunción cognoscitiva	
Tiroides	Hipotiroidismo, enfermedad de Graves, cáncer	
Glándulas salivales	Sequedad bucal, caries, trastornos del gusto	
Ojos	Cataratas	
Corazón	Pericarditis, miocarditis, cardiopatía isquémica	
Pulmón	Fibrosis pulmonar	

Riñón	Disminución de la función, hipertensión	
Hígado	Disminución de la función	
Intestino	Malabsorción, estenosis	
Gónadas	Infertilidad, menopausia prematura	
Cualquiera	Neoplasia secundaria	
Quimioterapia		**Efecto**
Órgano	Fármaco	
Hueso	Glucocorticoides	Osteoporosis, necrosis avascular
Cerebro	Metotrexato, ara-C, otros	Déficit neuropsiquiátricos, ¿declive cognoscitivo?
Nervios periféricos	Vincristina, platino	Neuropatía, hipoacusia
Ojos	Glucocorticoides	Cataratas
Corazón	Antraciclinas, herceptina	Miocardiopatía
Pulmón	Bleomicina	Fibrosis pulmonar
	Metotrexato	Hipersensibilidad pulmonar
Riñón	Platino, otros	Disminución de la función, hipomagnesemia
Hígado	Diversos	Alteraciones funcionales
Gónadas	Agentes alquilantes, otros	Infertilidad, menopausia prematura
Médula ósea	Diversos	Aplasia, mielodisplasia, leucemia secundaria

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consecuencias en los distintos sistemas

Disfunción cardiovascular

Una gran parte de las antraciclinas dañan el miocardio. En la biopsia endomiocárdica se observa una pérdida de células miocárdicas dependiente de la dosis, y termina por sobrevenir una insuficiencia ventricular. Cerca de 5% de los pacientes que reciben >550 mg/m^2 de doxorrubicina presentarán una insuficiencia cardíaca congestiva (*congestive heart failure*, CHF). La coexistencia de cardiopatía, hipertensión, edad avanzada y el tratamiento concomitante con radioterapia en el tórax o con mitomicina pueden apremiar el comienzo de la CHF. La CHF inducida por antraciclina no es fácilmente reversible; puesto que la mortalidad alcanza 50%, el mejor criterio es la prevención. La mitoxantrona es un fármaco emparentado con menos toxicidad cardíaca. La administración de doxorrubicina en infusión continua o encapsulada en liposomas parece disminuir el riesgo de lesión cardíaca. El dexrazoxano, un quelante intracelular de hierro, puede proteger al corazón frente a la toxicidad por antraciclinas evitando la generación de radicales libres dependiente de hierro.

La radioterapia del mediastino que comprende el corazón puede inducir pericarditis aguda, pericarditis crónica constrictiva, fibrosis miocárdica o aterosclerosis coronaria acelerada prematura. La incidencia de pericarditis aguda es de 5 a 13%; los pacientes pueden encontrarse asintomáticos o tener disnea de esfuerzo, fiebre o dolor precordial. El inicio es insidioso, con un máximo a los nueve meses del tratamiento. Puede haber derrame pericárdico. La pericarditis constrictiva crónica puede aparecer en los cinco o 10 años posteriores al tratamiento y suele manifestarse como disnea de esfuerzo. La forma de debutar una fibrosis miocárdica es como una CHF no explicada en la cual el estudio revela una miocardiopatía restrictiva. Los pacientes pueden tener una insuficiencia valvular aórtica por un engrosamiento valvular o una insuficiencia de la mitral a causa de la disfunción del músculo papilar. Los pacientes que reciben irradiación en la zona de la capa tienen un riesgo tres veces superior de padecer un infarto del miocardio *letal*. De forma similar, la irradiación de las carótidas conlleva aterosclerosis prematura de las mismas y puede producir embolias en el sistema nervioso central (SNC). En dosis muy altas, la ciclofosfamida puede producir una miocarditis hemorrágica. La herceptina se ha vinculado con insuficiencia cardíaca.

Disfunción pulmonar

La fibrosis pulmonar por bleomicina está relacionada con la dosis, con una exacerbación potencial por la edad, la enfermedad pulmonar preexistente, la irradiación del tórax, la concentración

inspiratoria de oxígeno alta y el empleo concomitante de otros quimioterapéuticos antineoplásicos. Varios otros quimioterapéuticos contra el cáncer y la radioterapia pueden provocar una fibrosis pulmonar, y por lo menos cinco de ellos una enfermedad venooclusiva pulmonar, en especial después de un tratamiento en dosis altas, como los que se utilizan en el trasplante de células madre o de médula ósea.

Disfunción hepática

Es relativamente infrecuente la lesión hepática a largo plazo a causa de las dosis habituales de quimioterapia, y la mayor parte de los casos se limitan a los pacientes que han recibido tratamiento de mantenimiento de una leucemia linfoblástica con metotrexato. Las dosis de radioterapia sobre el hígado que superan 1 500 cGy pueden producir disfunción hepática. Aunque es rara con las dosis habituales de quimioterapia, la enfermedad venooclusiva hepática es más frecuente con el tratamiento en dosis altas, caso del acondicionamiento para el trasplante autólogo o alogénico de células madre. Probablemente el suceso desencadenante es el daño endotelial.

Disfunción renal/vesical

El cisplatino puede disminuir la función renal y suele ser asintomático, pero también puede hacer al paciente mucho más vulnerable a otras agresiones al riñón. La cistitis por ciclofosfamida puede terminar por ocasionar un cáncer de vejiga. La ifosfamida produce cistitis y un trastorno del túbulo proximal análogo al síndrome de Fanconi que suele ser reversible, aunque no siempre.

Disfunción endocrina

Los sobrevivientes a largo plazo de un cáncer infantil que recibieron radioterapia craneal son más bajos, tienen mayor probabilidad de ser obesos y su fuerza, tolerancia al ejercicio y densidad mineral ósea son menores. La obesidad puede estar relacionada con las alteraciones de la biología de la leptina. El déficit hormonal más frecuente es el de la hormona de crecimiento.

La patología tiroidea es frecuente en los pacientes que recibieron radioterapia en el cuello, como los enfermos de Hodgkin, y la incidencia alcanza 62% a los 26 años del tratamiento. El hipotiroidismo es la anomalía más frecuente, seguido de la enfermedad de Graves, la tiroiditis y el cáncer. En estos pacientes se deben medir con frecuencia los niveles de hormona estimulante de tiroides (*thyroid-stimulating hormone*, TSH) para detectar precozmente el hipotiroidismo y suprimir el estímulo de la TSH, que puede contribuir al cáncer de tiroides.

Disfunción del sistema nervioso

Aunque muchos pacientes experimentan una neuropatía periférica durante la quimioterapia, sólo unos pocos sufren problemas crónicos, quizá por padecer otras enfermedades coexistentes como la diabetes mellitus. Las dosis altas de cisplatino pueden producir una grave neuropatía sensorimotora. La vincristina puede producir entumecimiento permanente y parestesias en los dedos de las manos y los pies.

Las secuelas neurocognoscitivas de la quimioterapia intratecal, con o sin radioterapia, son las

complicaciones reconocidas del tratamiento con éxito de la leucemia linfoblástica de los niños. El declive cognoscitivo se ha atribuido a la radioterapia cerebral en diversos tumores. Además, el deterioro cognoscitivo puede ser consecuencia del uso de la quimioterapia complementaria en las mujeres tratadas de cáncer de mama. Como los fármacos se administran en dosis discretas y no se piensa que atraviesen la barrera hematoencefálica, no está aclarado el mecanismo del declive cognoscitivo.

Muchos pacientes sufren pensamientos preocupantes sobre la recidiva del cáncer muchos años después de un tratamiento coronado con el éxito. Puede resultar difícil la adaptación a unas expectativas normales. Los sobrevivientes de un cáncer pueden tener problemas para permanecer en el puesto de trabajo, mantener una relación estable y afrontar las tensiones habituales de la vida diaria.

Puede haber una disminución de la audición, relacionada con la dosis, con el empleo de cisplatino, en general con dosis superiores a 400 mg/m^2. Esto es irreversible y se deben realizar audiometrías periódicas en el transcurso del tratamiento.

Ojos

El empleo crónico de glucocorticoides, la radioterapia craneal y, excepcionalmente, el tamoxifén, pueden provocar cataratas.

Disfunción sexual y reproductiva

Muchos quimioterapéuticos antineoplásicos pueden provocar azoospermia reversible. Las gónadas también son susceptibles de sufrir daños permanentes con la radioterapia y con la quimioterapia, en especial con los agentes alquilantes. La magnitud del daño depende de la edad del paciente y de la dosis total administrada. A medida que una mujer se acerca a la menopausia, cantidades menores de quimioterapia le producirán insuficiencia ovárica. En el varón, la quimioterapia puede producir infertilidad, pero no suele afectar a la producción hormonal. Sin embargo, es frecuente que las mujeres pierdan tanto la fertilidad como la producción hormonal. La inducción prematura de la menopausia en una mujer joven puede tener graves consecuencias médicas y psicológicas. La hormonoterapia restitutiva es objeto de controversia. La paroxetina puede mostrar utilidad para controlar los sofocos o bochornos.

Disfunción musculoesquelética

Las consecuencias tardías de la radioterapia sobre el sistema musculoesquelético se dan fundamentalmente en los niños y se relacionan con la dosis de radiación, el volumen de tejido irradiado y la edad del niño en el momento del tratamiento. La lesión microvascular de la zona de crecimiento epifisaria puede provocar disparidad de la longitud de las piernas, escoliosis y estatura corta.

Fenómeno de Raynaud

Se ha observado que hasta 40% de varones con cáncer testicular tratados con bleomicina muestran el fenómeno de Raynaud, con una intensidad que varía de leve y transitoria, a grave. Se desconoce el mecanismo que lo produce.

Complicaciones bucales

La radioterapia puede lesionar las glándulas salivales, produciendo sequedad de boca. Sin saliva, se producen caries y muchos pacientes tienen malas dentaduras. En casos poco frecuentes se puede trastornar el gusto y perderse el apetito.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neoplasias malignas secundarias

Las neoplasias malignas secundarias son una causa importante de muerte en quienes se han curado de un cáncer. Las neoplasias secundarias se pueden agrupar en tres clases: las vinculadas al tumor primario, las producidas por la radioterapia y las que se deben a la quimioterapia.

Los cánceres primarios aumentan el riesgo de tumores malignos secundarios en varios contextos. Los pacientes con cánceres de cabeza y cuello tienen más riesgo de presentar un cáncer de pulmón, y viceversa, probablemente porque comparten factores de riesgo, en especial el abuso del tabaco. Los pacientes con cáncer de mama tienen más riesgo de un segundo cáncer de mama en el lado contrario. Quienes sufren enfermedad de Hodgkin son más vulnerables a los linfomas no hodgkinianos. Los enfermos con síndromes genéticos, como neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 o síndrome de Lynch, corren mayor riesgo de algunos tipos específicos de neoplasias malignas secundarias. En ninguno de estos ejemplos parece que el tratamiento del cáncer primario sea la causa del secundario, pero es difícil excluir que el tratamiento desempeñe un papel importante. Estas predisposiciones deben aumentar la vigilancia sobre las personas de riesgo. Los pacientes con cáncer de cabeza y cuello pueden tener menos riesgo de desarrollar cáncer de pulmón si se tratan con ácido retinoico. No se han revelado otras medidas eficaces de prevención del cáncer.

Cuando una persona ha sido tratada con radioterapia, tiene un riesgo creciente, y aparentemente de por vida, de desarrollar tumores sólidos secundarios, por lo común en el volumen irradiado o en sus proximidades. El riesgo es discreto en el primer decenio después del tratamiento, pero alcanza un 1% anual en el segundo decenio, de forma que las poblaciones seguidas durante 25 años o más tienen una probabilidad ≥25% de presentar un tumor secundario relacionado con el tratamiento. Algunos órganos difieren en su predisposición a la carcinogenia por irradiación en función de la edad; las mujeres que reciben radioterapia en el tórax después de los 30 años de edad tienen un pequeño aumento del riesgo de cáncer de mama, pero en las de menos de 30 años el riesgo aumenta 19 veces. Las probabilidades de curación del tumor secundario radican en el diagnóstico precoz. Los pacientes tratados con radioterapia deben explorarse con todo cuidado cada año evaluando cualquier anomalía de los órganos y tejidos situados en el campo de irradiación. No se deben despreciar los síntomas de un paciente curado de cáncer porque pueden ser un signo precoz de tumores secundarios.

La quimioterapia produce dos síndromes clínicos que pueden ser fatales: la mielodisplasia y la

leucemia mieloide aguda. Se han descrito dos tipos de leucemia aguda. El primero se da en los pacientes tratados con agentes alquilantes, en particular si el tratamiento fue prolongado. A menudo las células malignas son portadoras de deleciones genéticas en los cromosomas 5 o 7. El riesgo a lo largo de la vida es cercano a 2%; aumenta con la adición de radioterapia y es unas tres veces mayor en las personas tratadas de más de 40 años de edad. La incidencia alcanza el máximo cuatro a seis años después del tratamiento; el riesgo vuelve al inicial si no se ha desarrollado enfermedad en los 10 años posteriores al tratamiento. El segundo tipo de leucemia aguda se produce tras la exposición a los inhibidores de la topoisomerasa II como la doxorrubicina o el etopósido. Desde el punto de vista morfológico es indistinguible de la primera, pero contiene una translocación cromosómica característica que afecta a 10q23. La incidencia es <1%, y suele producirse de uno y medio a tres años después del tratamiento. Ambas formas de leucemia aguda son muy resistentes al tratamiento y no se ha desarrollado ninguna estrategia preventiva.

Las manipulaciones hormonales pueden producir también tumores secundarios. El tamoxifén induce cáncer de endometrio en 1 a 2% de las mujeres que lo toman durante cinco años o más. Estos tumores suelen detectarse en fase incipiente; la mortalidad por cáncer de endometrio es muy baja, en comparación con los beneficios del empleo del tamoxifén como tratamiento complementario en las mujeres con cáncer de mama.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consecuencias según los tipos de cáncer

Cánceres pediátricos

La calidad de vida suele ser excelente, aunque la mayoría tiene por lo menos un efecto tardío. Cerca de 33% de los sobrevivientes a largo plazo tiene problemas moderados o graves. La función cognoscitiva puede estar alterada. Los efectos tardíos son más graves en las personas de bajo nivel socioeconómico. Son raros los trastornos funcionales del aparato cardiovascular a causa de la radioterapia y de las antraciclinas, y los efectos pulmonares de la radioterapia. Más frecuentes son la escoliosis o el retraso del crecimiento, originados por la irradiación del esqueleto. Muchos pacientes presentan problemas psicosociales y sexuales. Las neoplasias malignas secundarias son una causa importante de muerte.

Enfermedad de Hodgkin

El paciente curado de la enfermedad de Hodgkin es susceptible de padecer problemas médicos a largo plazo como disfunción tiroidea, cardiopatía isquémica prematura, disfunción gonadal, sepsis posesplenectomía y neoplasias malignas secundarias. Los tumores malignos secundarios comprenden la mielodisplasia y la leucemia mieloblástica, los linfomas no hodgkinianos, el cáncer de mama, el de pulmón y el melanoma. El principal factor de riesgo de hemopatía maligna es el tratamiento con agentes alquilantes, mientras que los tumores sólidos son más probables en quienes han recibido radioterapia. Los pacientes curados de la enfermedad de Hodgkin parecen tener más fatiga, más problemas psicosociales y sexuales, y describen una calidad de vida peor que los curados de una leucemia aguda.

Linfomas no hodgkinianos

El paciente curado de un linfoma no hodgkiniano puede tener un riesgo mayor de mielodisplasia y leucemia aguda si durante el tratamiento se emplearon agentes alquilantes en dosis altas o durante períodos prolongados. La exposición crónica a la ciclofosfamida aumenta el riesgo de cáncer de vejiga. Quienes se han curado de un linfoma comunican una muy buena calidad de vida.

Leucemia aguda

Los efectos tardíos del tratamiento antileucémico comprenden tumores malignos secundarios (hematológicos y tumores sólidos), dificultades neuropsiquiátricas, crecimiento inferior al normal, anomalías tiroideas e infertilidad.

Cáncer de cabeza y cuello

Los pacientes a menudo tienen mala dentadura, sequedad bucal, trismo, dificultades para comer y desnutrición. La peor calidad de vida la comunican los que han sufrido cáncer nasofaríngeo, lo que posiblemente guarda relación con el volumen de enfermedad irradiada.

Trasplante de células madre

Los pacientes curados tienen un riesgo de padecer tumores secundarios, ante todo si la radioterapia formó parte del tratamiento. También son vulnerables a la lesión gonadal y a la infertilidad. La enfermedad de injerto contra hospedador es el principal factor que contribuye a la morbilidad y la mortalidad del trasplante alogénico de médula ósea; se produce un ataque inmunitario contra la piel, el hígado y el epitelio del tubo digestivo. Cerca de 50% de los afectados señalan problemas psicosexuales.

Cáncer de mama

Las pacientes tratadas de un cáncer de mama con quimioterapia complementaria, tratamiento hormonal, o ambas modalidades, tienen un riesgo superior de padecer cáncer de endometrio por el empleo de tamoxifén. Las que han recibido quimioterapia son vulnerables a la miocardiopatía inducida por la doxorrubicina o la irradiación, y a la leucemia aguda. La herceptina podría contribuir a la insuficiencia cardíaca. La aparición de insuficiencia ovárica precoz por la quimioterapia puede producir síntomas de déficit hormonal (sofocos, disminución de las secreciones vaginales, dispareunia) y coloca a las mujeres en riesgo de padecer osteoporosis y muerte de causa cardiovascular. Es frecuente que las pacientes describan que les invaden pensamientos sobre el cáncer y tengan malestar psicológico.

Cáncer de testículo

Dependiendo de las modalidades empleadas para tratarlo, los pacientes curados de un cáncer de testículo pueden esperar fenómenos de Raynaud, lesión renal o pulmonar por la quimioterapia, y disfunción de la eyaculación por el vaciamiento ganglionar retroperitoneal. Incluso 15% de los pacientes curados de cáncer de testículo señalan una disfunción sexual.

Cáncer de colon

Hasta la fecha la mayor amenaza para los pacientes con cáncer colorrectal tratados con quimioterapia o radioterapia sigue siendo el riesgo de un segundo tumor maligno colorrectal. Los sobrevivientes a largo plazo describen una buena calidad de vida.

Cáncer de próstata

El tratamiento quirúrgico radical con frecuencia conlleva impotencia y entre 10 y 15% presentan cierto grado de incontinencia urinaria. El empleo de radioterapia aumenta el riesgo de tumores malignos secundarios.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.









McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Perspectivas

El reto para el futuro es integrar los nuevos agentes quimioterapéuticos y biológicos con las nuevas técnicas de irradiación, de forma que se incrementen las tasas de curación y disminuyan los efectos tardíos del tratamiento. Otras poblaciones con riesgo de efectos tardíos son aquéllas con cánceres en las que el tratamiento va siendo más eficaz, como sucede en el cáncer de ovario, y en aquéllas en las que la quimioterapia y la radioterapia se emplean conjuntamente para preservar órganos, como sucede en el cáncer de vejiga, el de ano y el de laringe. Los pacientes que se han curado de un cáncer representan un recurso importante para posteriores estudios de prevención del cáncer.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Ahles T et al: Neuropsychiatric impact of standard-dose chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. J Clin Oncol 20:485, 2002 [PMID: 11786578]

Beaty O et al: Subsequent malignancies in children and adolescents after treatment for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 13:603, 1995 [PMID: 7884422]

Bines J et al: Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer. J Clin Oncol 14:1718, 1996 [PMID: 8622093]

Bjergaard JP et al: Acute nonlymphocytic leukemia, preleukemia, and solid tumors following intensive chemotherapy of small cell carcinoma of the lung. Blood 66:1393, 1985

Bookman MA et al: Late complications of curative treatment in Hodgkin's disease. JAMA 260:680, 1988 [PMID: 3392794]

Byrd R: Late effects of treatment of cancer in children. Pediatr Clin North Am 32:835, 1985 [PMID: 3889808]

Chatterjee R, Goldstone AH: Gonadal damage and effects on fertility in adult patients with haematological malignancy undergoing stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 17:5, 1996 [PMID: 8673055]

Curtis RE et al: Solid cancers after bone marrow transplantation. N Engl J Med 336:897, 1997 [PMID: 9070469]

DeLaat CA, Lampkin BC: Long-term survivors of childhood cancer: Evaluation and identification of sequelae of treatment. CA Cancer J Clin 42:263, 1992 [PMID: 1515966]

Diller L: Rhabdomyosarcoma and other soft tissue sarcomas of childhood. Curr Opin Oncol 4:689, 1992 [PMID: 1511025]

Doll DC: Vascular toxicity, in *The Chemotherapy Sourcebook*, 3d ed, MC Perry (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 514–525

Ewer MS, Benjamin RS: Cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs, in *The Chemotherapy Sourcebook*, 3d ed, MC Perry (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 458–468

Fisher B et al: Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: Findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. J Natl Cancer Inst 86:527, 1994 [PMID: 8133536]

Forbes JF: Long-term effects of adjuvant chemotherapy in breast cancer. Acta Oncol 31:243, 1992 [PMID: 1622641]

Green DM et al: Late effects of treatment for Wilms' tumor. Hematol Oncol Clin North Am 9:1317, 1995 [PMID: 8591968]

Hancock S et al: Factors affecting late mortality from heart disease after treatment of Hodgkin's disease. JAMA 270:1949, 1993 [PMID: 8411552]

Hancock SL et al: Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. J Clin Oncol 11:1208, 1993 [PMID: 8315419]

Hancock SL et al: Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. N Engl J Med 325:599, 1991 [PMID: 1861693]

Henry-Amar M et al: Causes of death after therapy for early stage Hodgkin's disease entered on EORTC protocols. Int J Radiat Oncol Biol Phys 19:1155, 1990 [PMID: 2254106]

Hinson JM Jr, McKibben AW: Chemotherapy-associated lung injury, in *The Chemotherapy Sourcebook*, 3d ed, MC Perry (ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 468–477

Hydzik CA: Late effects of chemotherapy: Implications for patient management and rehabilitation. Adv Oncol Nurs 25:423, 1990 [PMID: 2186390]

Johnson DH et al: Acute nonlymphocytic leukemia after treatment of small cell lung cancer. Am J Med 81:962, 1986 [PMID: 3026177]

Lange BJ, Meadows AT: Late effects of Hodgkin's disease treatment in children. Cancer Treat and Res 41:195, 1989 [PMID: 2577075]

Le Chevalier T: Review of toxicity and long-term sequelae in lung cancer. Antibiot Chemother 41:199, 1988

Li F, Meadows AS: Cancer survivors: Future clinical and research issues. ASCO Education Book, Spring, 1998, 115–117

Lipshultz S et al: Female sex and higher drug dose as risk factors for late cardiotoxic effects of doxorubicin therapy for childhood cancer. N Engl J Med 332:1738, 1995 [PMID: 7760889]

Lipshultz S et al: Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. N Engl J Med 324:808, 1991 [PMID: 1997853]

Mackie E et al: Adult psychosocial outcomes in long-term survivors of acute lymphoblastic leukemia and Wilms' tumor: A controlled study. Lancet 355:1310, 2000 [PMID: 10776743]

Marina N: Long-term survivors of childhood cancer: The medical consequences of cure. Pediatr Clin North Am 44:1021, 1997 [PMID: 9286298]

Meister LA, Meadows AT: Late effects of childhood cancer therapy. Curr Probl Pediatr 23:102, 1993 [PMID: 8513680]

Mohn A et al: Thyroid function in children treated for acute lymphoblastic leukemia. J Endocrinol Invest 20:215, 1997 [PMID: 9211129]

Morris Jones PH: The late effects of cancer therapy in childhood (editorial). Br J Cancer 64:1, 1991

Neglia JP, Nesbitt ME: Care and treatment of long-term survivors of childhood cancer. Cancer 71:3386, 1993 [PMID: 8490887]

Nicholson HS, Byrne J: Fertility and pregnancy after treatment for cancer during childhood or adolescence. Cancer 71:3392, 1993 [PMID: 8490888]

Nicholson HS, Mulvihill JJ: Late effects of therapy in survivors of childhood and adolescent osteosarcoma. Cancer Treat Res 62:45, 1992

Ochs J, Mulhern R: Long-term sequelae of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia. Baillieres Clin Haematol 7:365, 1994 [PMID: 7803907]

Ochs J, Mulhern RK: Late effects of antileukemic treatment. Pediatr Clin North Am 35:815, 1988 [PMID: 3047655]

Osanto S et al: Long-term effects of chemotherapy in patients with testicular cancer. J Clin Oncol 10:574, 1992 [PMID: 1372350]

Perry MC, Yarbro JW: Complications of chemotherapy: An overview, in *Toxicity of Chemotherapy*, MC Perry, JW Yarbro (eds). Orlando, Grune and Stratton 1984, pp 1−19

Perry MC: Chemotherapy, toxicity, and the clinician. Semin Oncol 9:1, 1982 [PMID: 7071607]

Ratain MJ et al: Acute nonlymphocytic leukemia following etoposide and cisplatin combination chemotherapy for advanced non-small cell carcinoma of the lung. Blood 70:1412, 1987 [PMID: 2822173]

Reid H et al: Late effects of cancer treatment in children. Pediatr Dent 17:273, 1995

Reid HL, Jaffe N: Radiation-induced changes in long-term survivors of childhood cancer after treatment with radiation therapy. Semin Roentgenol 29:6, 1994

Rowland KM, Murthy A: Hodgkin's disease: Long term effects of therapy. Med Pediatr Oncol 14:88, 1986 [PMID: 3520268]

Schellong G: The balance between cure and late effects in childhood Hodgkin's lymphoma: The experience of the German-Austrian Study Group since 1978. Ann Oncol 7:S67, 1996

Schenkein DP, Schwartz RS: Neoplasms and transplantation—trading swords for plowshares (editorial). N Engl J Med 336:949, 1997 [PMID: 9070477]

Shapiro CL, Henderson IC: Adjuvant therapy of breast cancer. Hematol Oncol Clin North Am 8:213, 1994 [PMID: 8150781]

Shapiro CL, Recht A: Late effects of adjuvant therapy for breast cancer. J Natl Cancer Inst Monogr 16:101, 1994 [PMID: 7999452]

Socie G et al: New malignant disease after allogeneic marrow transplantation for childhood acute leukemia. J Clin Oncol 18:348, 2000 [PMID: 10637249]

Steinherz L et al: Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. JAMA 266:1672, 1991 [PMID: 1886191]

Travis LB: Therapy-associated solid tumors. Acta Oncol 41:323, 2002 [PMID: 12234023]

Valagussa P, Santoro A, Bonnadonna G: Thyroid, pulmonary, and cardiac sequelae after treatment for Hodgkin's disease. Ann Oncol 3:S111, 1992

Vogelzang NJ, Bosl GJ, Johnson K et al: Raynaud's phenomenon: A common toxicity after combination chemotherapy for testicular cancer. Ann Intern Med 95:288, 1981 [PMID: 6168223]

van Basten JP et al: Current concepts about testicular cancer. Eur J Surg Oncol 23:354, 1997

van Leeuwen F et al: Second cancer risk following Hodgkin's disease: A 20-year follow-up study. J Clin Oncol 12:312, 1994

van Leeuwen FE: Risk of acute myelogenous leukaemia and myelodysplasia following cancer treatment. Baillieres Clin Haematol 7:57, 1996

von Hoff DD et al: Daunomycin-induced cardiotoxicity in children and adults: A review of 110 cases. Am J Med 62:200, 1977

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas: introducción

Las anemias relacionadas con eritrocitos normocíticos y normocrómicos y una respuesta de reticulocitos muy baja (índice reticulocitario <2.5) representan *anemias hipoproliferativas.* Esta categoría comprende la ferropenia precoz (antes de que se produzcan eritrocitos hipocrómicos microcíticos), la inflamación aguda y crónica (que comprende muchos tumores malignos), la insuficiencia renal, los estados hipometabólicos como la malnutrición proteínica y las deficiencias endocrinas, y las anemias por lesión medular. Los estados de lesión de la médula ósea se tratan en el capítulo 94. Las anemias hipoproliferativas son las más frecuentes, y de ellas la más común es la anemia vinculada a inflamación aguda y crónica. Esta anemia, como la ferropenia, guarda relación en parte con un metabolismo anómalo del hierro. Las anemias que acompañan a la insu-ficiencia renal, la inflamación, el cáncer y los estados hipometabólicos se caracterizan por una respuesta anormal de la eritropoyetina a la anemia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Metabolismo del hierro

El hierro es un elemento crucial en la función de todas las células, aunque las necesidades de cada tejido varían durante el desarrollo. Al mismo tiempo, el organismo se tiene que defender a sí mismo del hierro libre, que es muy tóxico en tanto participa en reacciones químicas que generan radicales libres como el O_2 singlete o el OH^-. En consecuencia, se han desarrollado refinados mecanismos para hacer que el hierro esté disponible para las funciones fisiológicas clave conservando y manipulando al mismo tiempo este elemento de forma que se evite su toxicidad.

La principal función del hierro en los mamíferos es el transporte de O_2 formando parte de la hemoproteína que, a su vez, es un componente de la hemoglobina. El O_2 también se une a la mioglobina, una hemoproteína del músculo. El hierro es asimismo un elemento clave de las enzimas que contienen hierro, entre las cuales se encuentra el sistema de los citocromos mitocondriales. El cuadro 90-1 muestra la distribución del hierro en el organismo. Sin él, las células pierden su capacidad de transporte electrónico y su metabolismo energético; en las células eritroides está perturbada la síntesis de hemoglobina, con las consecuencias de anemia y disminución del aporte de O_2 a los tejidos.

Cuadro 90-1. Distribución del hierro corporal

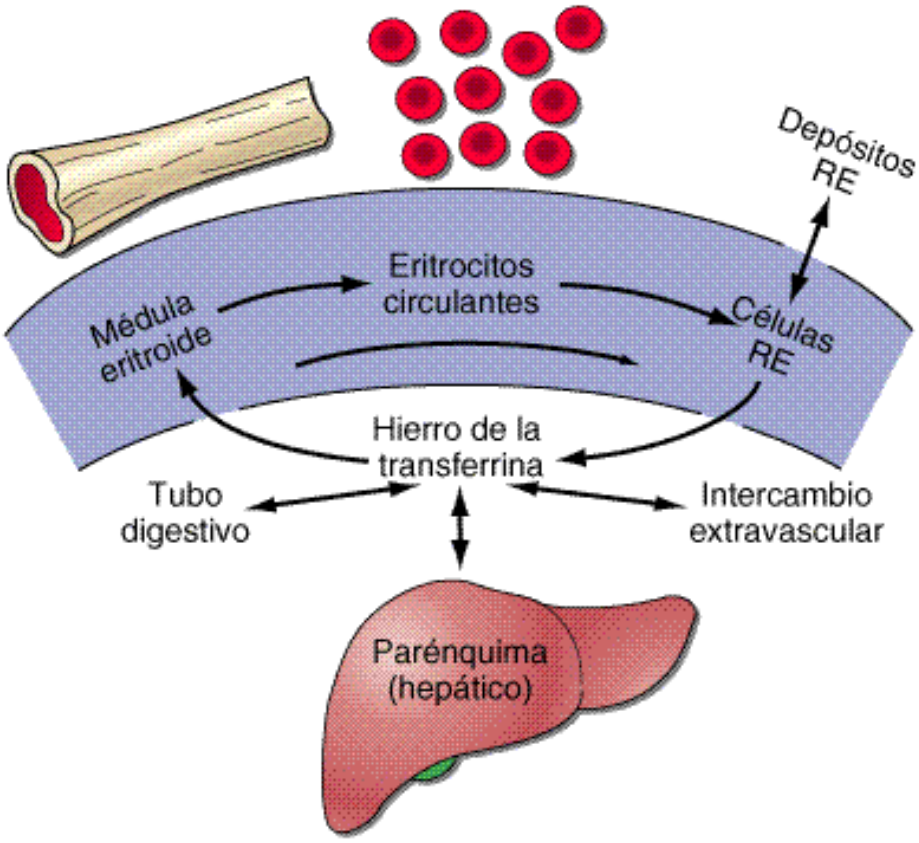
	Cantidad de hierro, mg	
	Varón adulto (80 kg)	**Mujer adulta (60 kg)**
Hemoglobina	2 500	1 700
Mioglobina-enzimas	500	300
Hierro de la transferrina	3	3
Depósitos de hierro	600-1 000	0-300

Ciclo del hierro en los seres humanos

En la figura 90-1 se esbozan las principales vías de intercambio interno del hierro en los seres humanos. Este metal, absorbido del alimento o liberado desde los depósitos, circula en el plasma unido a la *transferrina,* la proteína transportadora de hierro. La transferrina es una glucoproteína bilobulada con dos lugares de unión para el hierro. La transferrina que transporta el hierro se presenta en dos formas: *monoférrica* (un átomo de hierro) y *diférrica* (dos átomos de hierro). El

recambio (tiempo de semieliminación) del hierro ligado a la transferrina es muy rápido, por lo común de 60 a 90 min. Dado que la inmensa mayoría del hierro que transporta la transferrina se entrega a la médula eritroide, lo que más afecta al tiempo de depuración del hierro unido a la transferrina de la circulación son las concentraciones plasmáticas de hierro y la actividad de la médula ósea eritroide. Cuando la eritropoyesis está muy estimulada se incrementa el conjunto de células eritroides que requieren hierro y disminuye el tiempo de depuración del hierro de la circulación. El tiempo de semi-eliminación del hierro en presencia de ferropenia es muy breve, de 10 a 15 min; este valor refleja los límites del suministro de hierro en función de la parte del gasto cardíaco que se dirige a la médula ósea. Con la supresión de la médula eritroide la concentración plasmática de hierro suele aumentar, y el tiempo de semieliminación se prolonga hasta varias horas. En condiciones normales, el hierro unido a la transferrina cambia más de 10 a 20 veces por día. Suponiendo una concentración plasmática de hierro normal, de 80 a 100 µg/100 ml, la cantidad de hierro que pasa a través de las reservas de transferrina es de 20 a 24 mg/día.

FIGURA 90-1.



Intercambio interno de hierro. Normalmente cerca de 80% del hierro que pasa a través de las reservas de transferrina plasmática se recicla a partir de los eritrocitos destruidos. Se precisa una absorción de hierro de la alimentación de 1 mg/día en el varón, y de 1.4 mg/día en la mujer, para mantener la homeostasia. Mientras la saturación de la transferrina se mantiene entre 20 y 60% y no existe aumento de la eritropoyesis, no son necesarios los depósitos de hierro. Sin embargo, en caso de pérdida sanguínea, falta de hierro en la alimentación o absorción deficiente del mismo se pueden movilizar hasta 40 mg/día del hierro de los depósitos. RE, reticuloendotelial.

El complejo hierro-transferrina circula en el plasma hasta que la transferrina portadora de hierro

interacciona con *receptores de transferrina* específicos situados en la superficie de las células eritroides de la médula. La transferrina diférrica tiene la máxima afinidad por los receptores de transferrina; la afinidad de la apotransferrina (transferrina que no transporta hierro), es muy baja. Aunque se encuentran receptores de transferrina sobre las células de muchos tejidos del cuerpo (y todas las células en algún momento de su desarrollo exhibirán receptores de transferrina) la célula que más receptores posee (300 000 a 400 000/célula) es el eritroblasto en desarrollo.

Producida la interacción de la transferrina portadora de hierro con su receptor, el complejo hierro-transferrina-receptor se interioriza a través de las fositas revestidas de clatrina y se transporta a un endosoma ácido, en cuyo interior, a pH bajo, se libera el hierro. Éste se hace accesible para la síntesis del hemo mientras que el complejo transferrina-receptor se recicla hacia la superficie de la célula, donde la inmensa mayoría de la transferrina se vuelve a liberar hacia la circulación y el receptor de transferrina se ancla nuevamente a la membrana celular. En este punto puede liberarse a la circulación determinada cantidad de proteína del receptor de transferrina. En el interior de la célula eritroide, el hierro que excede la cantidad necesaria para la síntesis de hemoglobina se une a una proteína de almacenamiento, la *apoferritina*, para formar *ferritina.* Este mecanismo de intercambio de hierro también tiene lugar en otras células del cuerpo que expresan receptores de transferrina, especialmente en las células parenquimatosas hepáticas, en las que el hierro se puede incorporar a las enzimas que contienen hemo o almacenarse. El hierro incorporado a la hemoglobina entra más tarde en la circulación cuando los nuevos eritrocitos se liberan de la médula ósea. Este hierro forma parte entonces de la masa eritrocitaria y no vuelve a estar disponible para su reutilización hasta que muere el eritrocito.

En una persona normal, el promedio de vida del eritrocito es de 120 días. Por tanto, se recambia cada día entre 0.8 y 1% de los eritrocitos. Al final de su vida, el eritrocito es reconocido como envejecido por las células del *sistema reticuloendotelial* (RE), que lo fagocitan. Una vez en el interior de la célula RE, la hemoglobina del eritrocito ingerido se degrada, la globina y otras proteínas pasan a integrar las reservas de amino-ácidos, y el hierro se devuelve a la superficie de la célula RE, donde se presenta a la transferrina circulante. La "cosecha" de hierro procedente de las células envejecidas resulta eficiente y rápida, y el hierro recién reciclado aparece en la circulación en el plazo de 10 min desde la ingestión del eritrocito. Es este reciclado eficiente y de gran conservación del hierro procedente de los eritrocitos viejos el que mantiene el equilibrio de la eritropoyesis (e incluso la eritropoyesis ligeramente acelerada).

Como cada mililitro de sangre contiene 1 mg de hierro elemental, la cantidad necesaria para sustituir los eritrocitos perdidos por envejecimiento asciende a 16 a 20 mg/día (suponiendo una masa eritrocitaria de 2 L en el adulto). Cualquier cantidad de hierro adicional necesaria para la producción de eritrocitos procede de la dieta. Normalmente un varón adulto debe absorber por lo menos 1 mg de hierro elemental diario para satisfacer sus necesidades, mientras que las mujeres en edad fértil necesitan 1.4 mg/día. Sin embargo, para lograr una respuesta proliferativa eritroide máxima a la anemia es preciso disponer de hierro adicional. Cuando la eritropoyesis está muy

estimulada, las demandas de hierro aumentan de seis a ocho veces. Con las anemias hemolíticas aumenta la tasa de destrucción de los eritrocitos, pero el hierro recuperado de ellos se reutiliza de forma eficiente para la síntesis de hemoglobina. Por lo contrario, cuando existe anemia por hemorragia, la producción de eritrocitos está limitada por la cantidad de hierro que puede movilizarse de los depósitos de ferritina y hemosiderina. En los casos más frecuentes, la tasa de movilización en estas circunstancias no mantiene una producción de eritrocitos mayor de 2.5 a tres veces la normal. Si el aporte de hierro a la médula estimulada es inferior al óptimo, se aplana la respuesta proliferativa medular y se trastorna la síntesis normal de hemoglobina. El resultado es una médula hipoproliferativa acompañada de anemia microcítica e hipocrómica.

Mientras la pérdida de sangre o la hemólisis generan una demanda de hierro que se debe suministrar a la médula ósea, otras situaciones, como la inflamación, interfieren en la liberación del hierro de los depósitos y pueden provocar un rápido descenso del hierro sérico (véase más adelante en el presente capítulo).

Balance del hierro nutricional

El balance del metabolismo del hierro del organismo está estrictamente controlado y diseñado para conservar el hierro con vistas a su reutilización. No existe una vía excretora del hierro, y los únicos mecanismos de pérdida de hierro del cuerpo son la pérdida sanguínea (hemorragia digestiva, menstruación u otras formas de hemorragia) y la descamación de las células epidérmicas de la piel y del intestino. Normalmente, la única vía por la que accede hierro al organismo es a través de la absorción a partir de los alimentos (ingestión alimentaria de hierro) o del hierro medicinal tomado por vía oral. El hierro puede entrar también en el organismo por las transfusiones de eritrocitos o las inyecciones de complejos de hierro. El margen entre el hierro disponible para la absorción y las necesidades de hierro de los lactantes en crecimiento y las mujeres es estrecho. Es lo exiguo de este margen lo que explica la alta prevalencia de ferropenia en el mundo, que actualmente se estima en 500 millones de personas.

El intercambio externo de hierro, la cantidad de hierro necesario procedente de la dieta para reemplazar las pérdidas, es por término medio, en un año, de 10% del contenido de hierro corporal en el varón, y de 15% en las mujeres en edad fértil, lo que equivale respectivamente a 1.0 y 1.4 mg de hierro elemental diarios. El contenido de hierro en el alimento está estrechamente relacionado con el aporte calórico total (aproximadamente 6 mg de hierro elemental por cada 1 000 calorías). La biodisponibilidad del hierro varía según la naturaleza del alimento, y es el hierro en forma de hemo (p. ej., de la carne roja) el que se absorbe con mayor facilidad. En Estados Unidos la ingestión media de hierro en un varón adulto es de 15 mg/día, con una absorción de 6%; en la mujer promedio, la ingestión diaria es de 11 mg/día, con un 12% de absorción. Una persona con ferropenia puede aumentar la absorción de hierro hasta un 20% del hierro presente en la carne pero con una dieta vegetariana sólo podría incrementarlo en un 5 a 10%. El resultado es que casi 33% de la población femenina de Estados Unidos carece prácticamente de reservas de hierro. Los vegetarianos tienen una desventaja adicional porque algunos alimentos que contienen fitatos y

fosfatos reducen aproximadamente en 50% la absorción de hierro. Cuando se administran sales de hierro ionizables junto con los alimentos, se reduce la cantidad de hierro absorbido. Lo anterior se cumple especialmente en el caso del hierro férrico. Cuando se compara el porcentaje de hierro absorbido de cada apartado de la alimentación con el porcentaje de una cantidad equivalente de sal ferrosa, el hierro de las verduras tiene una disponibilidad de la vigésima parte, el hierro de los huevos de una octava parte, el del hígado de la mitad, y el hierro del hemo entre la mitad y dos tercios. Por tanto, el hierro del hígado y del hemo se absorben casi tan bien como la sal de hierro añadida a la comida, mientras que el hierro de las verduras y los huevos está mucho menos disponible.

Los lactantes, los niños y los adolescentes pueden ser incapaces de mantener un balance de hierro normal por las demandas del crecimiento y el menor aporte alimentario. Durante los dos últimos trimestres del embarazo las necesidades diarias de hierro aumentan a 5 o 6 mg. Ésta es la razón por la cual en los países desarrollados se prescriben suplementos de hierro a las embarazadas de manera casi universal. El entusiasmo por suplementar con hierro alimentos como el pan y los cereales se ha desvanecido por la preocupación respecto a que el gen de la hemocromatosis, de alta prevalencia, pudiera provocar un riesgo inaceptable de sobrecarga de hierro.

La absorción de hierro se produce en gran medida en el intestino delgado proximal y es un proceso cuidadosamente regulado. Para su absorción, el hierro debe captarse por la célula de la luz. Este proceso se facilita por el contenido ácido del estómago, que mantiene el hierro en solución. En el borde en cepillo de la célula absortiva, el hierro férrico se convierte en la forma ferrosa por una ferrirreductasa. El transporte a través de la membrana lo realiza el transportador de metales divalentes 1 [(*divalent metal transporter*, DMT 1), conocido también como Nramp 2 o DCT 1). El DMT 1 es un transportador general de cationes. El hierro, una vez en el interior de la célula intestinal, puede almacenarse como ferritina o transportarse a través de la célula para liberarse en la membrana basolateral a la transferrina plasmática. Es probable que actúe aquí otro transportador concertadamente con la hefestina, otra ferroxidasa. La hefestina es similar a la ceruloplasmina, la proteína transportadora de cobre.

Algunos estados fisiológicos influyen en la absorción de hierro. Por ejemplo, la hiperplasia eritroide estimula la absorción de hierro, incluso en presencia de depósitos de hierro normales o aumentados. Los pacientes con anemias vinculadas a niveles altos de eritropoyesis ineficaz absorben cantidades excesivas de hierro del alimento. Con el tiempo esto puede ocasionar una sobrecarga de hierro y una lesión hística. En la ferropenia la absorción de hierro de una determinada dieta es mucho más eficiente, y lo contrario sucede en presencia de una sobrecarga de hierro. Probablemente esto se produce mediante señales que se fijan antes de que la célula de la cripta yeyunal migre hacia la parte alta de la vellosidad para convertirse en una célula absortiva. La persona normal puede reducir la absorción de hierro en situaciones de aporte excesivo o cuando recibe fármacos con hierro; sin embargo, a la vez que el porcentaje de hierro absorbido desciende, la cantidad absoluta se incrementa. Esto explica los cuadros de intoxicación aguda por hierro que se

ven en ocasiones cuando los niños ingieren una gran cantidad de comprimidos de hierro. En estas circunstancias, la cantidad de hierro absorbido supera la capacidad de fijación de la transferrina del plasma, lo que deja hierro libre capaz de lesionar órganos cruciales como las células miocárdicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

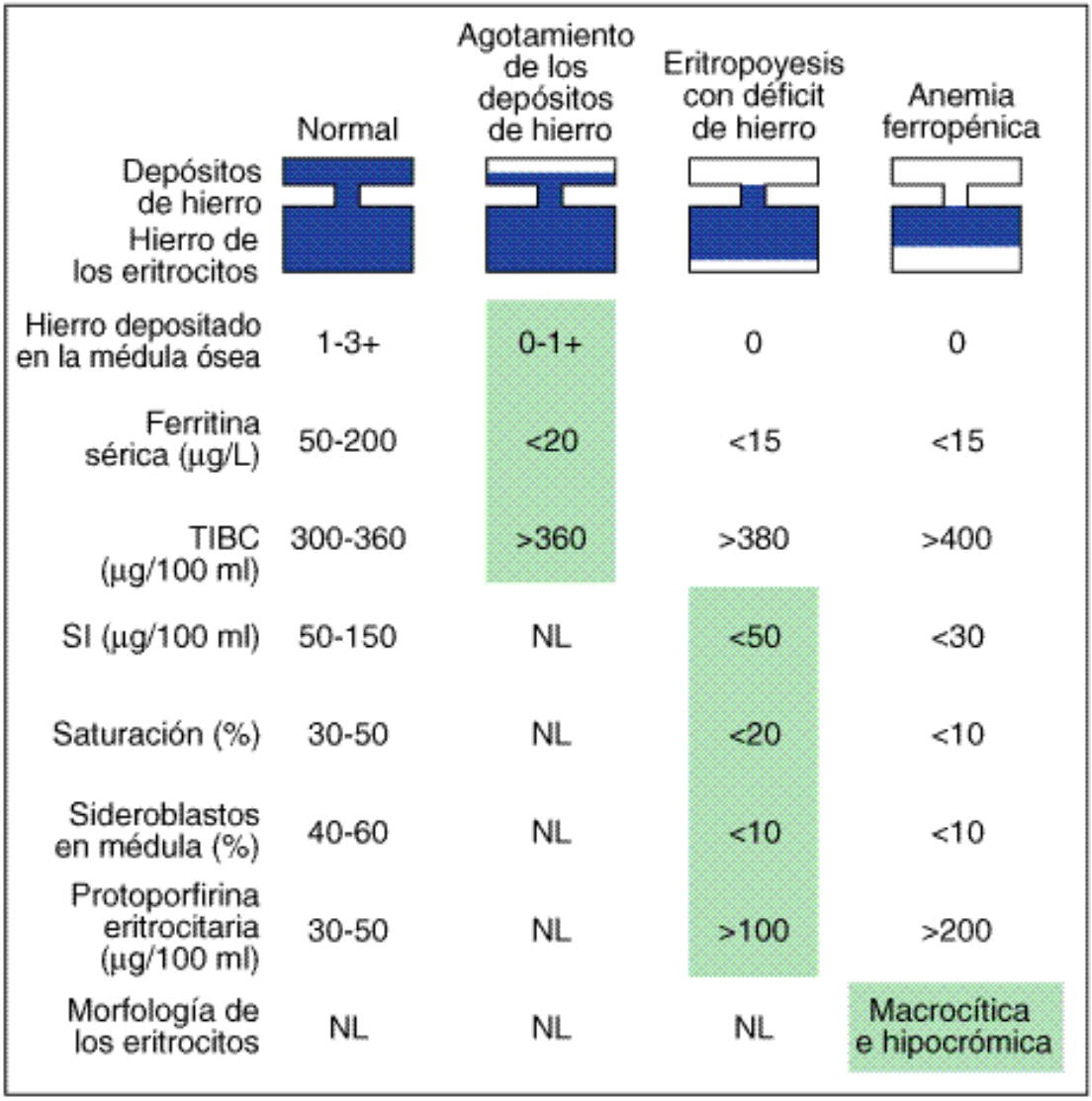
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anemia ferropénica

Estadios de la ferropenia

La anemia ferropénica es una situación en la que existe anemia y pruebas evidentes de déficit de hierro. Sin embargo, el déficit de hierro ocurre en etapas (fig. 90-2). Se pueden dividir en tres estadios. El primero es el *balance negativo de hierro*, en el que las demandas de hierro (o sus pérdidas) superan la capacidad del organismo de absorberlo de la alimentación. Este estadio puede ser consecuencia de varios mecanismos fisiológicos, como son la hemorragia, el embarazo (en el que la demanda de formación de eritrocitos fetales desborda la capacidad de la madre de proporcionar hierro), los estirones del crecimiento de los adolescentes y el aporte deficiente de hierro en la alimentación. Lo más frecuente es que las necesidades de crecimiento del feto o del niño que están en fases aceleradas de su desarrollo superen la capacidad de la persona de absorber del alimento el hierro necesario para la síntesis de hemoglobina. Una pérdida de sangre superior a 10 a 20 ml de eritrocitos al día supera la cantidad de hierro que el intestino puede absorber de una alimentación normal. En estas circunstancias se compensa el déficit de hierro movilizándolo de los depósitos del sistema RE. Durante este período disminuirán las mediciones de los depósitos de hierro, como es la concentración de ferritina o la presencia de hierro que se tiñe en el aspirado de médula ósea. Mientras existan depósitos de hierro y puedan movilizarse, el hierro sérico, la capacidad total de fijación de hierro (*total iron-binding capacity*, TIBC) y la concentración de protoporfirina eritrocitaria se mantienen dentro de los límites normales. En este estadio, la morfología y los índices eritrocitarios son normales.

FIGURA 90-2.



Estudios de laboratorio en la evolución de la ferropenia. Las mediciones de los depósitos de hierro de la médula, la ferritina sérica y la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) son sensibles al agotamiento precoz de los depósitos de hierro. La eritropoyesis ferropénica se detecta por otras anomalías del hierro sérico (*serum iron*, SI), del porcentaje de saturación de la transferrina, del patrón de los sideroblastos de la médula y de la concentración de protoporfirina eritrocitaria. Los pacientes con anemia ferropénica presentan todas las mismas anomalías más una anemia microcítica e hipocrómica. (*De Hillman y Finch*, con autorización.)

Cuando se agotan los depósitos de hierro, el hierro sérico empieza a caer. De forma gradual aumenta la TIBC, al igual que las concentraciones de protoporfirina eritrocitaria. Por definición, existe ausencia de depósitos de hierro cuando la concentración sérica de ferritina es <15 µg/L. Mientras el hierro sérico permanece dentro de los límites normales, la síntesis de hemoglobina no se afecta, a pesar de la mengua de los depósitos de hierro. Una vez que la saturación de la transferrina cae un 15 a 20%, se altera la síntesis de hemoglobina. Se trata de un período de *eritropoyesis ferropénica*. El examen cuidadoso del frotis de sangre periférica revela que aparecen por primera vez células microcíticas y, si la tecnología del laboratorio lo permite, se encuentran en la circulación reticulocitos hipocrómicos. Gradualmente empiezan a caer la hemoglobina y el hematócrito, lo que refleja la *anemia ferropénica*. En este punto la saturación de la transferrina es de 10 a 15 por ciento.

Cuando la anemia es moderada (hemoglobina 10 a 13 g/100 ml), la médula ósea permanece hipoproliferativa. Si la anemia es más intensa (hemoglobina 7 a 8 g/100 ml), la hipocromía y la microcitosis se hacen más acusadas, aparecen en el frotis sanguíneo eritrocitos en forma anormal, de puro o de lápiz (poiquilocitos), y dianocitos, y la médula eritroide se vuelve progresivamente más ineficaz. En consecuencia, con una anemia ferropénica grave prolongada en lugar de hipoproliferación en la médula ósea se ve hiperplasia eritroide.

Causas de la ferropenia

Las situaciones que aumentan la demanda de hierro, incrementan su pérdida o disminuyen su ingestión, absorción o utilización pueden producir ferropenia (cuadro 90-2).

Cuadro 90-2. Causas de ferropenia
Aumento de la demanda de hierro y/o hematopoyesis
Crecimiento rápido en la lactancia o la adolescencia
Embarazo
Tratamiento con eritropoyetina
Aumento de las pérdidas de hierro
Hemorragia crónica
Menstruación
Hemorragia aguda
Donación de sangre
Sangría como tratamiento de la policitemia vera
Disminución de la ingestión o la absorción del hierro
Alimentación deficiente
Malabsorción por patología (esprue, enfermedad de Crohn)
Malabsorción por cirugía (posgastrectomía)
Inflamación aguda o crónica

Presentación clínica de la ferropenia

Ciertas situaciones clínicas aumentan la probabilidad de ferropenia. El embarazo, la adolescencia, los períodos de crecimiento rápido y los antecedentes de pérdida sanguínea intermitente de cualquier tipo deben alertar al clínico respecto a una posible ferropenia. Una regla fundamental es que la aparición de ferropenia en un varón adulto indica una hemorragia digestiva mientras no se demuestre lo contrario. Los signos relacionados con la ferropenia dependen de la gravedad y la cronicidad de la anemia, aparte de los signos habituales de la anemia (fatiga, palidez, disminución de la capacidad de ejercicio). La *queilosis* (fisuras en las comisuras de los labios) y la *coiloniquia* (uñas en cuchara) son signos de ferropenia hística avanzada. El diagnóstico de la ferropenia se suele basar en los datos analíticos.

Estudios analíticos del hierro

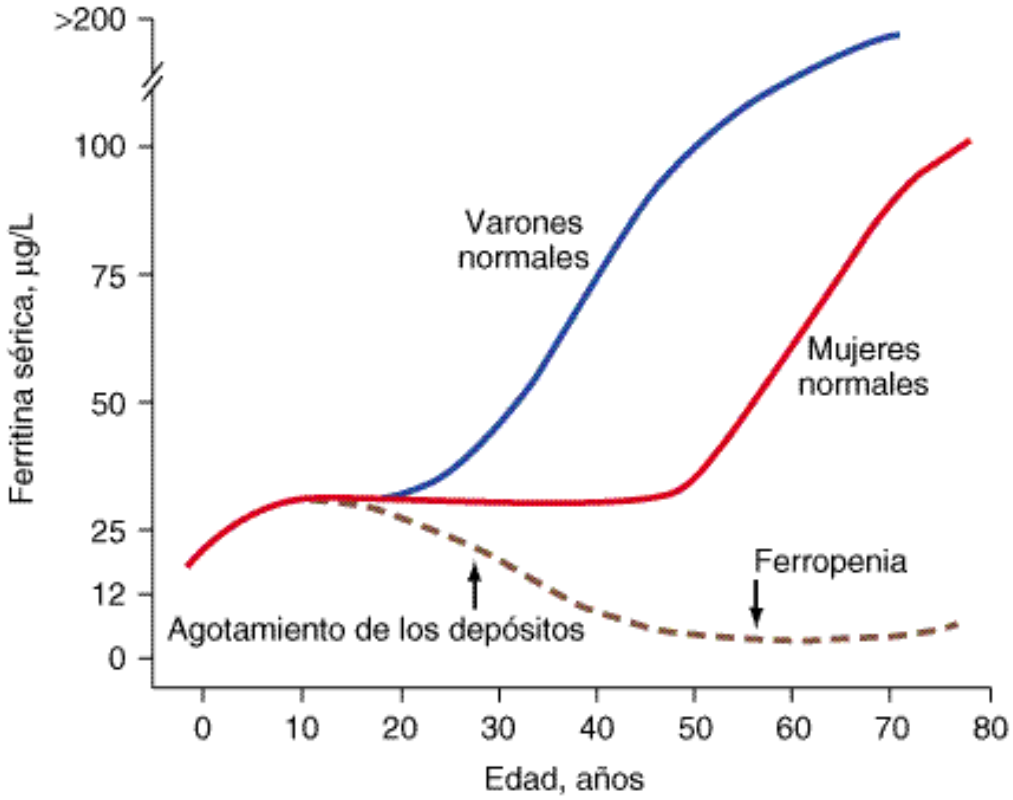
Sideremia y capacidad total de fijación del hierro

La sideremia (concentración sérica de hierro) representa la cantidad de hierro circulante unido a la transferrina. La TIBC es una medida indirecta de la transferrina circulante. Los límites normales del hierro sérico oscilan entre 50 y 150 µg/100 ml; la TIBC normal es de 300 a 360 µg/100 ml. La saturación de la transferrina, que en condiciones normales es de 25 a 50%, se obtiene mediante la siguiente fórmula: sideremia x 100 ÷ TIBC. Los estados de ferropenia se vinculan con valores de saturación inferiores a 18%. Al evaluar la sideremia, el clínico debe tener presente que existe una variación circadiana de su valor. Una saturación de la transferrina >50% indica que se está suministrando a los tejidos no eritroides una cantidad desproporcionada del hierro unido a la transferrina. Si esta situación se prolonga, puede producirse una sobrecarga de hierro en los tejidos.

Ferritina sérica

El hierro libre es tóxico para las células, y el cuerpo ha establecido un elaborado conjunto de mecanismos de protección para ligar el hierro en diversos compartimientos hísticos. En el interior de las células, el hierro se almacena formando complejos con proteínas en forma de ferritina o hemosiderina. La apoferritina se une al hierro ferroso libre y lo almacena en estado férrico. A medida que se acumula ferritina en el seno de las células del sistema RE, se forman agregados de proteína en forma de hemosiderina. El hierro de la ferritina o de la hemosiderina puede extraerse para su liberación por las células RE, si bien la hemosiderina está menos fácilmente disponible. En condiciones de estado estacionario, las concentraciones séricas de ferritina guardan relación con los depósitos totales de hierro corporales; por tanto, la concentración sérica de ferritina es la prueba analítica más cómoda para estimar los depósitos de hierro. El valor normal de la ferritina varía según la edad y el sexo de la persona (fig. 90-3). Los varones adultos tienen valores séricos de ferritina cercana a 100 µg/L, mientras que las concentraciones de las mujeres adultas son en promedio de 30 µg/L. A medida que se agotan los depósitos de hierro, la ferritina sérica cae a menos de 15 µg/L. Estas concentraciones son prácticamente siempre diagnósticas de ausencia de depósitos de hierro corporal.

FIGURA 90-3.



Concentraciones de ferritina en función del sexo y la edad. El agotamiento de los depósitos de hierro y la ferropenia conllevan un descenso de la concentración sérica hasta menos de 20 µg/L. (*De Hillman y Ault*, con autorización.)

Evaluación de los depósitos de hierro de la médula ósea

Aunque también se pueden estimar los depósitos de hierro de la célula reticuloendotelial mediante la tinción de un aspirado o una biopsia de la médula ósea, la medición de la ferritina sérica prácticamente ha sustituido a los aspirados de médula ósea para evaluar los depósitos de hierro (cuadro 90-3). La concentración sérica de ferritina es un indicador más eficaz de la sobrecarga de hierro que la tinción de la médula ósea para el hierro. Sin embargo, aparte del hierro de los depósitos, la tinción de la médula ósea proporciona información sobre el suministro efectivo de hierro a los eritroblastos en desarrollo. Normalmente entre 20 y 40% de los eritroblastos en desarrollo, denominados *sideroblastos*, tendrán granos de ferritina visibles en su citoplasma. Esto representa un exceso de hierro respecto al necesario para la síntesis de hemoglobina. En los estados en los que está bloqueada la liberación del hierro de los depósitos, será detectable el hierro en el RE, pero los sideroblastos serán escasos o faltarán por completo. En los síndromes mielodisplásicos existe una disfunción mitocondrial, y la acumulación de hierro en las mitocondrias se presenta en forma de collar en torno al núcleo del eritroblasto. Estas células se denominan *sideroblastos en anillo.*

Cuadro 90-3. Parámetros de los depósitos de hierro

Depósitos de hierro	Tinción del hierro medular (0-4+)	Ferritina sérica, µg/L
0	0	<15
1–300 mg	Indicios a 1 +	15-30
300–800 mg	2+	30-60
800–1 000 mg	3+	60–150
1–2 g	4+	>150
Sobrecarga de hierro	–	>500–1 000

Concentración de protoporfirina eritrocitaria

La protoporfirina es un intermediario en la vía de síntesis del hemo. En situaciones en las que está elevada la síntesis del hemo, se acumula protoporfirina en el eritrocito, lo cual puede ser un reflejo de un suministro deficiente de hierro a los precursores eritroides para mantener la síntesis de hemoglobina. Los valores normales son inferiores a 30 µg/100 ml de eritrocitos. En la ferropenia se ven valores superiores a 100 µg/100 ml. Las causas más frecuentes de aumento de la protoporfirina eritrocitaria son la ferropenia absoluta o relativa y la intoxicación por plomo.

Concentraciones séricas de la proteína receptora de la transferrina

Como las células eritroides son las que más receptores de transferrina poseen en su superficie de entre todas las células del organismo, y dado que se libera la proteína receptora de la transferrina (*transferrin receptor protein*, TRP) de las células a la circulación, las concentraciones séricas de TRP reflejan la masa eritroide medular total. Otra situación en la que están elevadas las concentraciones de TRP es la ferropenia absoluta. Los valores normales determinados mediante inmunoanálisis son de 4 a 9 µg/L. Esta prueba de laboratorio va estando cada vez más disponible, y se ha propuesto para medir la expansión progresiva de la médula eritroide por reacción al tratamiento con eritropoyetina recombinante.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial de una anemia microcítica hipocrómica sólo es necesario considerar tres trastornos aparte de la ferropenia (cuadro 90-4). El primero son los defectos hereditarios de la síntesis de las cadenas de globina: las talasemias. Se diferencian con facilidad de la ferropenia por las concentraciones séricas de hierro, porque en las talasemias es característico que los valores de sideremia y saturación de transferrina sean por lo menos normales, si no altos.

Cuadro 90-4. Diagnóstico de la anemia microcítica

Pruebas	Ferropenia	Inflamación	Talasemia	Anemia sideroblástica
Frotis	Micro/hipo	Normal micro/hipo	Micro/hipo con dianocitos	Variable
Sideremia	<30	<50	Normal a alta	Normal a alta
TIBC	>360	<300	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10-20	30-80	30-80
Ferritina (μg/L)	<15	30-200	50-300	50-300
Clase de hemoglobina	Normal	Normal	Anormal	Normal

TIBC, capacidad total de fijación de hierro.

El segundo trastorno es la enfermedad inflamatoria crónica con un suministro deficiente de hierro a la médula eritroide. La diferenciación entre la verdadera anemia ferropénica y la anemia vinculada a los estados inflamatorios crónicos figura entre los problemas diagnósticos más frecuentes a los que se enfrentan los clínicos (véase más adelante en el presente capítulo). Por lo común la anemia de los trastornos crónicos es normocítica y normocrómica. De nuevo, son los valores de hierro los que suelen clarificar el diagnóstico diferencial, porque la ferritina es normal o alta y la TIBC suele ser inferior a lo normal.

Por último, el síndrome mielodisplásico es el tercer trastorno. Algunos pacientes con mielodisplasia padecen una alteración de la síntesis de hemoglobina con disfunción mitocondrial que tiene como consecuencia una interferencia en la incorporación del hierro al hemo. También en este caso los valores de hierro revelan la presencia de depósitos normales y un suministro más que suficiente a la médula, a pesar de la microcitosis y la hipocromía.

Tratamiento

La gravedad y la causa de la anemia ferropénica definirán el método que deba usarse en el tratamiento. Como ejemplo, los ancianos sintomáticos con ferropenia intensa e inestabilidad cardiovascular requerirán transfusiones de eritrocitosis. Las personas jóvenes con una anemia compensada pueden tratarse de forma más conservadora con reposición de hierro. La cuestión más importante en este último caso es la identificación precisa de la causa de la ferropenia.

En la mayor parte de los casos de ferropenia (embarazadas, niños y adolescentes en crecimiento, pacientes con episodios infrecuentes de sangrado y quienes tienen una ingestión alimentaria deficiente de hierro), bastará el tratamiento con hierro oral. En los pacientes con pérdidas de sangre de causa infrecuente o malabsorción, son prioritarias las pruebas diagnósticas específicas y el tratamiento apropiado. Una vez realizado el diagnóstico de anemia ferropénica y de su causa, y trazado un método terapéutico, existen tres modalidades fundamentales.

Transfusión de eritrocitos

La transfusión de eritrocitos se reserva para las personas con anemia sintomática, inestabilidad

cardiovascular, pérdida de sangre continua y excesiva, cualquiera que sea su origen, y aquéllos que requieren una intervención inmediata. El tratamiento de estos pacientes está menos relacionado con la ferropenia que con las consecuencias de la anemia grave. Las transfusiones no sólo corrigen la anemia de forma aguda, sino que los eritrocitos transfundidos proporcionan una fuente de hierro para su reutilización, asumiendo que no se pierden por una hemorragia continua. El tratamiento transfusional estabiliza al paciente mientras se revisan las otras opciones.

Tratamiento con hierro por vía oral

En un paciente asintomático con anemia ferropénica establecida, suele ser apropiado el tratamiento con hierro por vía oral. Se cuenta con múltiples preparados, que van desde sales de hierro simples a compuestos complejos de hierro diseñados para su liberación sostenida a lo largo de todo el intestino delgado (cuadro 90-5). Aunque los diversos preparados contienen cantidades distintas de hierro, en general se absorben bien y son eficaces en el tratamiento. Algunos llevan otros compuestos orientados a favorecer la absorción del hierro, como el ácido cítrico. No está claro que los beneficios de estos compuestos justifiquen su coste. Por lo común en el tratamiento de reposición de hierro se administran hasta 300 mg de hierro elemental al día, normalmente como tres o cuatro comprimidos de hierro (cada uno con un contenido de 50 a 65 mg de hierro elemental) administrados a lo largo del día. Los preparados de hierro se deben tomar, idealmente, con el estómago vacío, porque los alimentos pueden inhibir la absorción de hierro. Algunos pacientes con patología gástrica o cirugía gástrica previa requieren un tratamiento especial con soluciones de hierro, porque la capacidad de retención del estómago puede estar reducida. La capacidad de retención es necesaria para disolver la cubierta del comprimido de hierro antes de la liberación de éste. Una dosis de 200 a 300 mg de hierro elemental por día debe dar lugar a la absorción de hasta 50 mg de hierro/día. Esto sostiene una producción de eritrocitos el doble o el triple de la normal en una persona en quien la médula funciona bien y con un estímulo apropiado de eritropoyetina. Sin embargo, a medida que aumenta la concentración de hemoglobina decrece la estimulación por la eritropoyetina y disminuye la cantidad de hierro absorbida. El objetivo del tratamiento en las personas con una anemia ferropénica no es sólo resolver la anemia sino también proporcionar depósitos de por lo menos 0.5 a 1 g de hierro. Para lograrlo será necesario mantener el tratamiento durante un período de seis a 12 meses después de la corrección de la anemia.

Cuadro 90-5. Preparados orales de hierro

Nombre genérico	Comprimido (contenido en hierro), mg	Jarabe (contenido en hierro), mg en 5 ml
Sulfato ferroso	325 (65)	300 (60)
	195 (39)	90 (18)
De liberación prolongada	525 (105)	
Fumarato ferroso	325 (107)	
	195 (64)	100 (33)
Gluconato ferroso	325 (39)	300 (35)
Hierro-polisacáridos	150 (150)	100 (100)
	50 (50)	

De las complicaciones del tratamiento con hierro por vía oral las más frecuentes son las molestias digestivas, que se dan en 15 a 20% de los pacientes. En estos casos, es frecuente que el dolor abdominal, la náusea, el vómito o el estreñimiento provoquen el incumplimiento del tratamiento. Aunque puede ayudar algo emplear dosis bajas de hierro o preparados de liberación retardada, en cierto número de enfermos los efectos digestivos secundarios son un obstáculo importante para un tratamiento eficaz.

La respuesta al tratamiento con hierro varía, dependiendo del estímulo de la eritropoyetina y de la tasa de absorción. El recuento reticulocitario suele empezar a aumentar en cuatro a siete días posteriores al inicio del tratamiento y alcanzan un máximo a la semana y media. La ausencia de respuesta puede deberse a una mala absorción, al incumplimiento terapéutico (frecuente) o a un diagnóstico confuso. Si persiste la ferropenia tal vez se requiera pasar a un tratamiento parenteral.

Tratamiento parenteral con hierro

Se puede administrar hierro de forma intramuscular o intravenosa a los pacientes incapaces de tolerar el hierro por vía oral, cuyas necesidades son relativamente agudas o que necesitan hierro de forma continua, en general por una hemorragia digestiva mantenida. El uso de hierro por vía parenteral se ha incrementado mucho en los últimos años, al reconocer que la eritropoyetina recombinante induce una gran demanda de hierro, una demanda que a menudo no es posible satisfacer mediante la liberación fisiológica de hierro de origen reticuloendotelial. Se ha suscitado preocupación respecto a la seguridad del hierro parenteral, y en particular de hierro-dextrano. La tasa de reacciones adversas graves al hierro-dextrano intravenoso es de 0.7%. Afortunadamente, están apareciendo en Estados Unidos nuevos complejos de hierro cuya frecuencia de efectos adversos probablemente será menor. El preparado que se ha aprobado más recientemente es el gluconato férrico de sodio intravenoso (Ferrlecit) y la ferrosacarosa (Venofer).

Existen dos métodos de empleo del hierro parenteral: uno es administrar la dosis total de hierro necesaria para corregir el déficit de hemoglobina y proporcionar al paciente depósitos de por lo menos 500 mg; el segundo es repetir dosis pequeñas de hierro parenteral a lo largo de un período prolongado. Esta última opción es frecuente en los centros de diálisis, en los que no es raro que se

administren 100 mg de hierro elemental a la semana durante 10 semanas para aumentar la respuesta eritropoyética al tratamiento con eritropoyetina recombinante. La cantidad de hierro que necesita un determinado paciente se calcula con la siguiente fórmula:

Peso corporal (kg) × 2.3
× (15 − hemoglobina del paciente, g/100 ml)
+ 500 o 1 000 mg (para los depósitos).

Al administrar por vía intravenosa el hierro-dextrano, uno de los aspectos por cuidar es la aparición de anafilaxis; casi nunca surge esta última con los nuevos preparados. Los factores que se han relacionado con una reacción de tipo anafiláctico grave son los antecedentes de alergias múltiples o una reacción alérgica previa al dextrano (en el caso del dextrano-hierro). Varios días después de la infusión de una dosis alta de hierro aparecen los síntomas generalizados entre los que están artralgias, erupción cutánea y febrícula. Éstos pueden estar relacionados con la dosis, pero no excluye el uso posterior del hierro parenteral en el paciente. Hasta la fecha, los pacientes con sensibilidad al dextrano-hierro han podido tratarse sin peligro con gluconato de hierro. Si se va a administrar una dosis alta de dextrano-hierro (>100 mg), el preparado debe diluirse en glucosa al 5% en agua o solución salina a 0.9%. La solución de hierro se puede perfundir a lo largo de 60 a 90 min (en el caso de las dosis altas) o a una velocidad de infusión que resulte cómoda para la enfermera o el médico que la realiza. Aunque se recomienda una dosis de prueba (25 mg) de hierro parenteral, en realidad la infusión lenta de una dosis mayor de solución de hierro parenteral proporcionará el mismo tipo de señal de alarma precoz que una dosis de prueba independiente. Si al principio de la infusión de hierro aparecen dolor precordial, sibilancias, una caída de la tensión u otras manifestaciones generales, la infusión de hierro, sea con una solución de dosis alta o con una dosis de prueba, debe suspenderse de inmediato.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Otras anemias hipoproliferativas

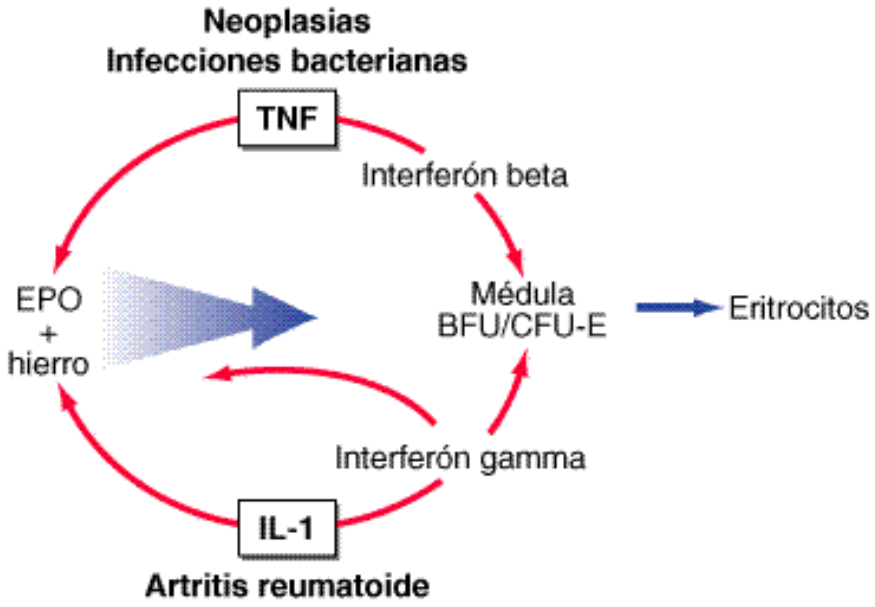
Además de la anemia ferropénica ligera o moderada, las anemias hipoproliferativas se pueden dividir en cuatro categorías: 1) inflamación o infección crónica; 2) enfermedad renal; 3) déficit endocrinos y nutricionales (estados hipometabólicos), y 4) lesión medular (cap. 94). Con la inflamación crónica, la enfermedad renal o el hipometabolismo, la producción de eritropoyetina endógena es deficiente para el grado de anemia observado. En el caso de la anemia de la inflamación crónica (anemia de los procesos crónicos), la médula eritroide responde además de forma deficiente a la estimulación, en parte a causa de defectos de la *reutilización del hierro*. Dada la falta de estimulación adecuada por la eritropoyetina el examen del frotis de sangre periférica sólo mostrará alguna forma de reticulocitos policromatófila (de desplazamiento). En casos de ferropenia o de lesión de la médula ósea, es frecuente encontrar elevaciones adecuadas de las concentraciones de eritropoyetina endógena, y en el frotis de sangre periférica aparecerán reticulocitos de desplazamiento.

Anemia de la inflamación o infección crónica (anemia de la enfermedad crónica)

La anemia de la enfermedad crónica (que comprende inflamación, infección, lesión hística y trastornos vinculados a la liberación de citocinas proinflamatorias [p. ej., cáncer]) es una de las formas más comunes de anemia que se encuentran en la clínica y probablemente la más importante en el diagnóstico diferencial de la ferropenia, porque muchas de las características de la anemia obedecen a un suministro deficiente de hierro a la médula a pesar de la presencia de depósitos de hierro normales o aumentados. Esto se refleja en una sideremia baja, una saturación de transferrina de 15 a 20%, y una ferritina sérica normal o aumentada. Las concentraciones séricas de ferritina suelen ser la característica diferencial más importante entre la verdadera anemia ferropénica y la eritropoyesis ferropénica vinculada a la inflamación. Es frecuente que las concentraciones de ferritina se eleven tres veces por encima de las basales en presencia de inflamación. Todos estos cambios se deben a los efectos de las citocinas inflamatorias a distintos niveles de la eritropoyesis (fig. 90-4). La interleucina-1 (IL-1) disminuye directamente la producción de eritropoyetina por reacción a la anemia. La IL-1, actuando a través de la liberación de interferón gamma (IFN-γ) por células accesorias, suprime la respuesta de la médula eritroide a la eritropoyetina, un efecto que se puede vencer administrando más eritropoyetina *in vitro* e *in vivo*. Además, el factor de necrosis tumoral (*tumor necrosis factor*, TNF), al actuar por medio de la

liberación de IFN-γ por parte de células del estroma de médula ósea, suprime también la respuesta a la eritropoyetina. La hepcidina, elaborada por el hígado, aumenta en casos de inflamación y suprime la absorción de hierro y su liberación desde los sitios de almacenamiento. El resultado global es la anemia hipoproliferativa crónica con cambios clásicos en el metabolismo de hierro. La anemia es agravada todavía más por el acortamiento leve o moderado de la supervivencia en los eritrocitos.

FIGURA 90-4.



Supresión de la eritropoyesis por parte de las citocinas inflamatorias. Por medio de la liberación del factor de necrosis tumoral (TNF) y del interferón gamma (IFN-γ), las neoplasias y las infecciones bacterianas suprimen la producción de eritropoyetina (EPO), la liberación del hierro desde las reservas reticuloendoteliales y la proliferación de los eritroblastos [unidades formadoras de colonias eritroaceleradoras y unidades formadoras de colonias eritroides (*burst-forming units and erythroid colony-forming units,* BFU/CFU-E)]. Los mediadores en individuos con vasculitis y artritis reumatoide incluyen interleucina-1 (IL-1) e IFN-γ. Las flechas rojas indican los sitios en que se ejercen los efectos inhibitorios de la citocina inflamatoria.

En la inflamación o infección crónica, es la enfermedad subyacente la que determina la gravedad y las características de la anemia. Por ejemplo, muchos enfermos de cáncer padecen también anemia, que suele ser normocítica y normocrómica. Por lo contrario, los pacientes con artritis reumatoide activa de larga evolución o con infecciones crónicas, como la tuberculosis, tendrán una anemia microcítica e hipocrómica. En ambos casos la médula ósea es hipoproliferativa, pero las diferencias en los índices eritrocitarios son el reflejo de las diferencias en la disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina. En ocasiones los trastornos que se vinculan con inflamación crónica conllevan también pérdidas crónicas de sangre. En estas circunstancias puede requerirse una tinción para hierro del aspirado de la médula ósea para excluir una ferropenia absoluta. Sin embargo, la administración de hierro en estos casos corregirá el componente de ferropenia de la anemia, sin modificar el componente inflamatorio.

La anemia vinculada a la inflamación o la infección aguda suele ser leve, pero con el tiempo se hace más acusada. La infección aguda produce una caída de la concentración de hemoglobina de 2 o 3 g/100 ml en uno o dos días; esto suele estar relacionado en gran parte con la hemólisis de los eritrocitos próximos al final de su ciclo de vida natural. La fiebre y las citocinas liberadas ejercen una presión selectiva contra aquellas células que tienen más limitada su capacidad de mantener la membrana eritrocitaria. En la mayoría de las personas esta anemia leve se tolera razonablemente bien, y si existen síntomas, se deben a la enfermedad subyacente. De forma ocasional, en los pacientes con cardiopatía preexistente, una anemia moderada (hemoglobina 10 a 11 g/100 ml) puede acompañarse de angina, intolerancia al ejercicio y disnea. Los índices eritrocitarios oscilan entre normocíticos, normocrómicos a microcíticos e hipocrómicos. Los valores de la sideremia tienden a estar relacionados con los índices eritrocitarios. En el cuadro 90-6 se presenta el perfil eritropoyético que diferencia la anemia de la inflamación de las otras causas de anemia hipoproliferativa.

Cuadro 90-6. Diagnóstico de las anemias hipoproliferativas

Pruebas	Ferropenia	Inflamación	Nefropatía	Estados hipometabólicos
Anemia	Leve a intensa	Leve	Leve a intensa	Leve
MCV (fL)	60-90	80-90	90	90
Morfología	Normo-microcítica	Normocítica	Normocítica	Normocítica
Sideremia	<30	<50	Normal	Normal
TIBC	>360	<300	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10-20	Normal	Normal
Ferritina sérica (μg/L)	<15	30-200	115-150	Normal
Depósitos de hierro	0	2-4+	1-4+	Normal

Abreviaturas: MCV, volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*); TIBC, capacidad total de fijación del hierro.

Anemia de la enfermedad renal

La insuficiencia renal crónica suele ir acompañada de una anemia hipoproliferativa entre moderada y grave; el nivel de anemia guarda relación con la gravedad de la insuficiencia renal. Los eritrocitos suelen ser normocíticos y normocrómicos. La concentración de reticulocitos es baja. La anemia se debe a la incapacidad de producir cantidades adecuadas de eritropoyetina y a un acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos. En ciertas formas de insuficiencia renal aguda, la correlación entre la anemia y la función renal es más débil. Los pacientes con el síndrome hemolítico-urémico aumentan la eritropoyesis por reacción a la hemólisis, a pesar de una insuficiencia renal que hace necesaria la diálisis. La poliquistosis renal también tiene un grado menor de deficiencia de eritropoyetina en relación con el nivel de fracaso renal. Por lo contrario, los diabéticos tienen un

déficit de eritropoyetina más intenso con respecto al nivel de insuficiencia renal.

La valoración de la situación del hierro proporciona información para diferenciar la anemia de la insuficiencia renal de otras formas de anemia hipoproliferativa (cuadro 90-6) y para orientar el tratamiento. Los pacientes con anemia de origen renal suelen tener concentraciones séricas normales de hierro, TIBC y ferritina. Sin embargo, aquéllos sometidos a hemodiálisis crónica pueden presentar una ferropenia a causa de la pérdida de sangre a través del procedimiento de diálisis. En estos pacientes es necesario reponer el hierro para lograr una respuesta adecuada al tratamiento con eritropoyetina (véase más adelante en el presente capítulo).

Anemia en los estados hipometabólicos

Los pacientes privados de comida, en especial de proteínas, y quienes sufren diversos trastornos endocrinos que disminuyen el índice metabólico, pueden presentar una anemia hipoproliferativa ligera o moderada. La liberación de eritropoyetina por el riñón es sensible a las necesidades de O_2, no a la concentración de O_2. Por tanto, en situaciones patológicas (como el hipotiroidismo y el ayuno) la producción de eritropoyetina se desencadena a niveles más bajos de presión de O_2 donde la actividad metabólica y la demanda de O_2, disminuyen.

Deficiencias endocrinas

La diferencia de la concentración de hemoglobina entre los varones y las mujeres guarda relación con los efectos de los andrógenos y los estrógenos sobre la eritropoyesis. La testosterona y los esteroides anabolizantes aumentan la eritropoyesis; la castración y la administración de estrógenos a los varones disminuye la eritropoyesis. Los hipotiroideos y quienes sufren un déficit de hormonas hipofisarias pueden presentar también una anemia ligera. La patogenia puede complicarse por otros déficit nutritivos, dado que la absorción de hierro y de ácido fólico también puede estar afectada por estos trastornos. La anemia suele corregirse con la corrección del déficit hormonal.

La anemia puede ser más grave en la enfermedad de Addison, dependiendo del nivel de la disfunción tiroidea y andrógena; sin embargo, la anemia puede ser encubierta por la disminución del volumen plasmático. Una vez que se administra cortisol y se reemplaza el volumen en estos pacientes, la concentración de hemoglobina puede caer pronto. La anemia ligera que aparece como complicación del hiperparatiroidismo puede deberse a una menor producción renal de eritropoyetina a causa de los efectos renales de la hipercalcemia o por un trastorno de la proliferación de los progenitores eritroides.

Malnutrición proteínica

La disminución del aporte de proteínas en el alimento puede ocasionar una anemia hipoproliferativa ligera o moderada; la prevalencia de esta forma de anemia puede ser alta en los ancianos. Puede ser más grave en los pacientes en los que la desnutrición es mayor. En el marasmo, en el que los pacientes tienen carencias de proteínas y de calorías, la liberación de eritropoyetina se altera en proporción a la reducción del índice metabólico; sin embargo, el grado de anemia puede verse

encubierto por la disminución del volumen y se hace evidente con la realimentación. Las carencias de otros nutrimentos (hierro, folato) pueden complicar el cuadro clínico y no ser evidentes en el momento del diagnóstico. Las variaciones de los índices eritrocitarios con la realimentación deben propiciar un estudio de la situación del hierro, el folato y la vitamina B_{12}.

Anemia en las enfermedades del hígado

En los pacientes con hepatopatía crónica de casi cualquier origen puede aparecer una anemia hipoproliferativa leve. El frotis de sangre periférica puede mostrar equinocitos y estomatocitos por la acumulación de un exceso de colesterol en la membrana, a causa de la carencia de la lecitina colesterol aciltransferasa. La supervivencia de los eritrocitos se abrevia y la producción de eritropoyetina no basta para compensarla. En la hepatopatía alcohólica pueden complicar el tratamiento otros déficit nutritivos. La carencia de folato por un aporte insuficiente en la alimentación y la ferropenia por hemorragia y aporte alimentario escaso pueden modificar los índices eritrocitarios.

Tratamiento

Muchos pacientes con anemias hipoproliferativas recuperan la concentración normal de hemoglobina cuando se trata adecuadamente la enfermedad subyacente. En aquellos casos en los que no es posible hacerlo, como sucede en los pacientes con insuficiencia renal terminal, cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, la anemia sintomática requiere tratamiento. Las dos formas más importantes de tratamiento son las transfusiones y la eritropoyetina.

Transfusiones

Los umbrales de transfusión se deben modificar basándose en los síntomas del paciente. En general, los pacientes sin enfermedades cardiovasculares o pulmonares graves pueden tolerar concentraciones de hemoglobina superiores a 8 g/100 ml y no requieren intervenir hasta que la hemoglobina cae por debajo de esa concentración. Los pacientes en situación fisiológica más delicada pueden necesitar que se mantenga su concentración de hemoglobina por encima de 11 g/100 ml. Una unidad típica de concentrado de eritrocitos aumenta la concentración de hemoglobina 1 g/100 ml. Las transfusiones comportan ciertos riesgos infecciosos (cap. 99) y las transfusiones crónicas pueden producir sobrecarga de hierro.

Eritropoyetina

La eritropoyetina de particular utilidad en las anemias en las que las concentraciones de eritropoyetina endógena son inadecuadamente bajas, como en las anemias hipoproliferativas. Se debe estudiar la situación del hierro y reponerlo, con el fin de lograr un efecto óptimo de la eritropoyetina. En los pacientes con insuficiencia renal crónica la dosis habitual de eritropoyetina es de 50 a 150 U/kg tres veces a la semana por vía subcutánea. Si las concentraciones de hierro son adecuadas se suelen alcanzar niveles de hemoglobina de 10 a 12 g/100 ml en cuatro a seis semanas; 90% de estos pacientes reaccionan al tratamiento. Una vez que se ha logrado el objetivo de la hemoglobina, se puede disminuir la dosis de eritropoyetina. La caída de la concentración de

hemoglobina en el transcurso de un tratamiento con eritropoyetina suele indicar la presencia de una infección o del agotamiento del hierro. La toxicidad del aluminio y el hiperparatiroidismo pueden afectar también a la respuesta a la eritropoyetina. Cuando existe una infección intercurrente, es preferible interrumpir el tratamiento con eritropoyetina y corregir la anemia con transfusiones hasta que la infección esté adecuadamente tratada. La dosis necesaria para corregir la anemia en los cancerosos es mayor y llega a 300 U/kg de peso tres veces por semana, y con ella reaccionan sólo 60% de los pacientes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.







McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Agradecimiento

El doctor Robert S. Hillman fue el autor del presente capítulo en la 14ª edición. Parte de ese material original se ha conservado en la presente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bailie GR et al: Parenteral iron use in the management of anemia in end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis 35:1, 2000 [PMID: 10620537]

Brugnara C: Iron deficiency and erythropoiesis: New diagnostic approaches. Clin Chem 49:1573, 2003 [PMID: 14500582]

Hillman RS, Ault KA: *Hematology in Clinical Practice,* 3d ed. New York, McGraw-Hill, 2002

Hillman RS, Finch CA: *Red Cell Manual*, 7th ed. Philadelphia, Davis, 1996

Tsakiris D: Morbidity and mortality reduction associated with the use of erythropoietin. Nephron 85 (Suppl S1):2, 2000

Weinstein DA et al: Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: Implications for the anemia of chronic disease. Blood 100:3776, 2002 [PMID: 12393428]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hemoglobinopatías: introducción

La hemoglobina es vital para el aporte normal de oxígeno a los tejidos; también está presente en los eritrocitos en concentraciones tan altas que pueden modificar la forma, la capacidad de deformarse y la viscosidad de éstos. Las hemoglobinopatías son trastornos que afectan a la estructura, la función o la producción de hemoglobina. Suelen ser hereditarias y su gravedad va desde constituir un dato anormal en una prueba de laboratorio en una persona asintomática, hasta provocar la muerte fetal intrauterina. Las distintas formas en que se pueden presentar incluyen anemia hemolítica, eritrocitosis, cianosis o estigmas vasooclusivos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

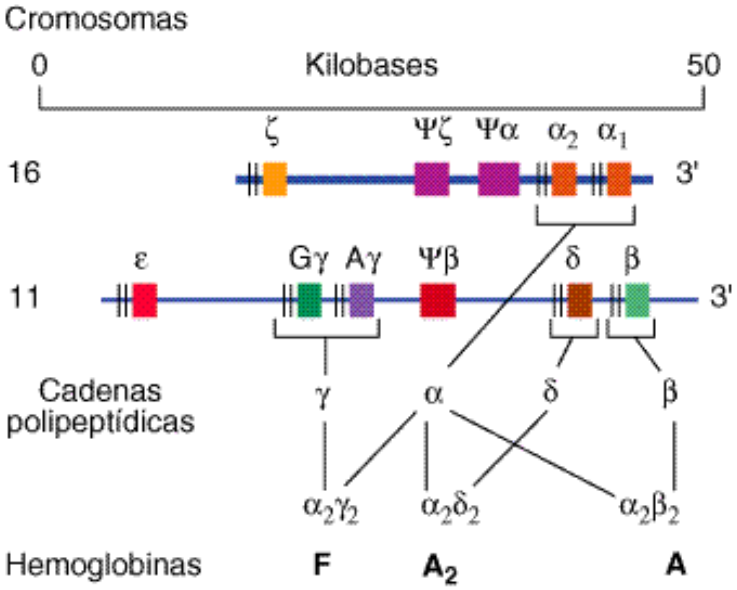
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Propiedades de las hemoglobinas humanas

Estructura de la hemoglobina

Durante la vida embrionaria, fetal y adulta se producen diferentes hemoglobinas (fig. 91-1). Cada una de ellas consta de un tetrámero de cadenas polipeptídicas de globina: un par de cadenas similares a alfa de 141 aminoácidos de longitud y un par de cadenas similares a beta de 146 aminoácidos. La principal hemoglobina del adulto, HbA, tiene la estructura $\alpha_2\beta_2$. La hemoglobina fetal HbF ($\alpha_2\gamma_2$) predomina durante la mayor parte del embarazo, y la HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) es una hemoglobina menor del adulto. No es necesario considerar aquí las hemoglobinas embrionarias.

FIGURA 91-1.



Genes de la globina. Los genes de tipo alfa (α, ζ) están codificados en el cromosoma 16; los genes de tipo beta (β, γ, δ, ε) están codificados en el cromosoma 11. Los genes ζ y ε codifican globinas embrionarias.

Cada cadena de globina envuelve entre sus pliegues un solo anillo hemo, que consiste en un anillo de protoporfirina IX que forma un complejo con un único átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}), colocado en una posición óptima para permitir la unión reversible del oxígeno. Cada fracción hemo puede unir una única molécula de oxígeno, de modo que cada molécula de hemoglobina puede transportar hasta cuatro moléculas de oxígeno.

Las secuencias de aminoácidos de las diferentes globinas poseen un grado alto de homología entre sí. Cada una tiene una *estructura secundaria* muy helicoidal. Sus *estructuras terciarias* globulares motivan que las superficies externas tengan abundantes aminoácidos polares (hidrófilos) que facilitan la solubilidad, y que el interior esté revestido de grupos no polares, que forman una "bolsa" hidrófoba en la que se inserta el hemo.

La estructura tetramérica *cuaternaria* de la hemoglobina contiene dos dímeros $\alpha\beta$. Múltiples interacciones estrechas (es decir, contactos $\alpha_1\beta_1$) mantienen juntas las cadenas alfa y beta. El tetrámero completo se conserva unido por "interfases" (es decir, contactos $\alpha_1\beta_2$) entre la cadena similar a alfa de un dímero y la cadena distinta de α, del otro dímero.

El tetrámero de hemoglobina es muy soluble, pero las cadenas individuales de globina son insolubles. La globina sola ("sin pareja") se precipita y forma inclusiones (cuerpos de Heinz) que dañan a la célula. La síntesis normal de cadenas de globina está equilibrada, de forma tal que cada nueva cadena alfa o diferente a alfa sintetizada, encontrará una pareja a la que unirse para formar la hemoglobina.

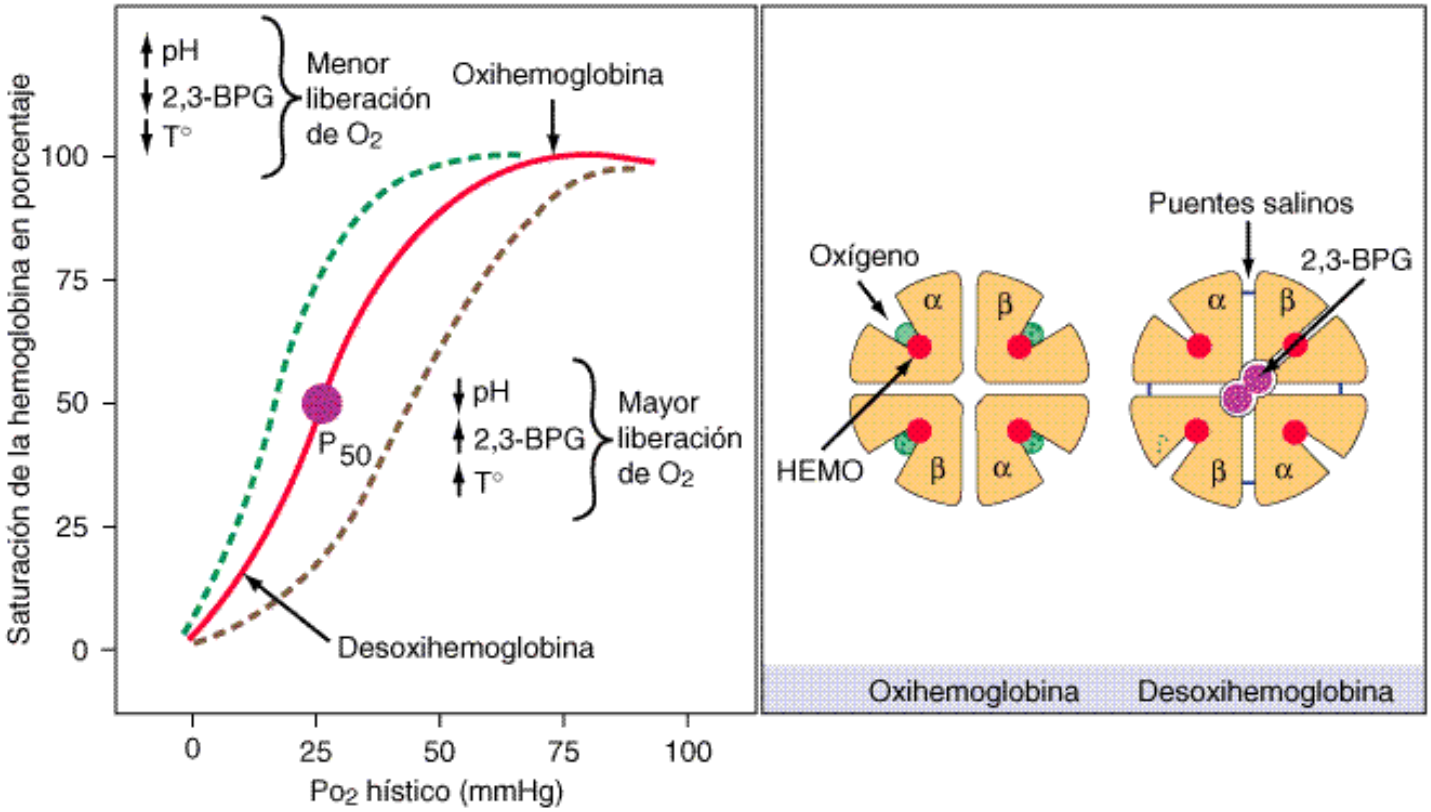
Las propiedades clave que se alteran en las hemoglobinopatías son la solubilidad y la unión reversible del oxígeno. Ambas dependen fundamentalmente de los aminoácidos hidrófilos de la superficie, de los aminoácidos hidrófobos que revisten la bolsa de hemo, de una histidina clave en la hélice F y de los aminoácidos que forman los puntos de contacto $\alpha_1\beta_1$ y $\alpha_1\beta_2$. Las mutaciones de estas regiones estratégicas tienden a ser las que modifican la conducta clínica.

Función de la hemoglobina

Para mantener el transporte de oxígeno, la hemoglobina se tiene que unir de forma eficaz al O_2 a la presión parcial de oxígeno (Po_2) del alveolo, retenerlo y liberarlo a los tejidos a la Po_2 de los lechos capilares hísticos. La captación y liberación de oxígeno en un espectro relativamente estrecho de presiones de ese gas depende de una propiedad inherente de la disposición tetramérica de las subunidades de hemo y de globina en el seno de la molécula de hemoglobina, que se denomina *cooperatividad* o *interacción hemo-hemo*.

A presiones de oxígeno bajas, el tetrámero de hemoglobina está completamente desoxigenado (fig. 91-2). El oxígeno empieza a unirse lentamente a medida que aumenta la presión de O_2. Sin embargo, apenas se une al tetrámero un poco del gas, tiene lugar un rápido enderezamiento de la pendiente de la curva. Por consiguiente, las moléculas de hemoglobina que han unido parte del oxígeno aumentan su afinidad por el mismo, y así incrementa su capacidad de combinarse con más gas. Esta curva de equilibrio del oxígeno en forma de S (sigmoide) (fig. 91-2), a lo largo de la cual se pueden producir grandes cargas *ydescargas* de ese gas en un espectro estrecho de presiones, tiene más utilidad fisiológica que la curva hiperbólica de alta afinidad de los monómeros individuales.

FIGURA 91-2.



Curva de disociación oxígeno-hemoglobina. El tetrámero hemoglobínico puede unir cuatro átomos de oxígeno en los puntos de las moléculas del hemo en los que se encuentra el hierro. Cuando se une el oxígeno, se liberan el 2,3-BPG y el CO_2. Los puentes salinos se rompen y cada molécula de globina cambia su conformación para facilitar la unión del oxígeno. La liberación del oxígeno a los tejidos es el proceso inverso: se forman puentes salinos y se unen el 2,3-BPG y el CO_2. La desoxihemoglobina no liga bien el oxígeno hasta que el eritrocito recupera un pH más alto, ya que el pH es el modulador más importante de la afinidad por el O_2 (efecto Bohr). Cuando en los tejidos se producen ácidos, la curva de disociación se desvía hacia la derecha, y se facilita así la cesión de oxígeno y la unión del CO_2. La alcalosis tiene el efecto opuesto, y disminuye la liberación de oxígeno a los tejidos.

Varios factores modulan la afinidad por el oxígeno. El efecto Bohr procede de las acciones estabilizadoras de los protones sobre la desoxihemoglobina, que se une a ellos con más facilidad que la oxihemoglobina, porque es un ácido más débil (fig. 91-2). Por tanto, la hemoglobina tiene una menor afinidad por el oxígeno a un pH bajo, facilitando su "descarga" a los tejidos. La principal molécula pequeña que modifica la afinidad por el oxígeno en los seres humanos es el 2,3-bisfosfoglicerato ([*2,3-bisphosphoglycerate*, 2,3 BPG], anteriormente denominado 2,3-DPG), que reduce la afinidad por el oxígeno cuando se une a la hemoglobina. La HbA tiene una afinidad razonablemente alta por el 2,3-BPG. La HbF no se une al 2,3-BPG, de forma que su afinidad por el oxígeno *in vivo* tiende a ser más alta. La hemoglobina también se liga de manera reversible al óxido nítrico; la interacción mencionada puede influir en el tono vascular, pero no se ha dilucidado su importancia fisiológica.

Para entender las hemoglobinopatías, basta saber que el transporte apropiado de oxígeno depende de la estructura tetramérica de las proteínas, de la disposición adecuada de los aminoácidos con carga, y de la interacción con sustancias de bajo peso molecular como los protones y el 2,3-bisfosfoglicerato.

Biología del desarrollo de las hemoglobinas del ser humano

Los eritrocitos que aparecen por primera vez unas seis semanas después de la concepción, contienen las hemoglobinas embrionarias Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$), Hb Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$) y Hb Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$). A las 10 u 11 semanas la hemoglobina fetal (HbF, $\alpha_2\gamma_2$) es la predominante. El cambio a la síntesis casi exclusiva de la

hemoglobina adulta (HbA, $\alpha_2\beta_2$) se produce hacia las 38semanas (fig. 91-1). Los fetos y los recién nacidos, por tanto, requieren globina alfa pero no globina beta para una gestación normal. Durante la vida posnatal se producen pequeñas cantidades de HbF. Unas pocas clonas de eritrocitos denominadas *células F* son las descendientes de un pequeño conjunto de precursores eritroides inmaduros comprometidos (BFU-e) que retienen la capacidad de producir HbF. El estrés eritroide profundo, como el que se observa en las anemias hemolíticas graves, después del trasplante de médula ósea, o durante la quimioterapia, hace que se recluten más células BFU-e "F-potentes". Por tanto, en algunos pacientes con anemia drepanocítica o talasemia las concentraciones de HbF tienden a elevarse. Este fenómeno es importante porque probablemente explica la capacidad de la hidroxicarbamida (hidroxiurea) de aumentar las concentraciones de HbF en los adultos. Los genes de globina fetal pueden ser activados en parte después del nacimiento, por agentes como el butirato, que inhibe la histona desacetilasa y modifica la estructura de la cromatina.

Aspectos de genética y biosíntesis de la hemoglobina humana

Las hemoglobinas humanas están codificadas en dos agrupamientos de genes estrechamente ligados; los genes de globina similar a alfa están en el cromosoma 16, y los genes similares a beta en el cromosoma 11 (fig. 91-1). El agrupamiento similar a alfa consiste en dos genes de globina alfa y una sola copia del gen zeta (ζ). El cúmulo distinto de alfa consiste en un único gen épsilon, los genes de globina fetal Gγ y Aγ, y los genes adultos delta y beta.

Cada gen está flanqueado por importantes secuencias reguladoras. Inmediatamente hacia arriba están los elementos promotores típicos necesarios para el ensamblado del complejo inductor de la transcripción. Las secuencias de la región colindante 5' de los genes gamma y beta parecen ser cruciales para la regulación correcta de estos genes en el desarrollo, mientras que los elementos que funcionan como facilitadores y silenciadores clásicos están situados en las regiones colindantes 3'. Los elementos de la región de control del locus (*locus control region*, LCR) localizados lejos "hacia arriba" parecen controlar el nivel global de expresión de cada agrupamiento. Estos elementos logran sus efectos reguladores interaccionando con factores de transcripción *trans*-activos. Algunos de estos factores están distribuidos ampliamente (p. ej., Sp1 y YY1), mientras que otros están más o menos restringidos a las células eritroides (p. ej., GATA-1, NFE-2 y EKLF). El LCR que controla el "agrupamiento" del gen de globina alfa es modulado por una proteína similar a SWI/SNF llamada *ATRX*; ésta, al parecer, influye en la remodelación de cromatina y en la metilación de DNA. El cuadro compuesto de talasemia alfa, retraso psíquico y mielodisplasia observado en algunas familias parece depender de mutaciones en la vía gobernada por ATRX. Al parecer esta última modula también genes expresados específicamente durante la eritropoyesis, como los que codifican las enzimas de la biosíntesis de hemo. Lo anterior es importante porque para su diferen-ciación normal los eritrocitos también necesitan de la expresión coordinada de los genes de globina con los genes encargados del metabolismo de hemo y hierro.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Clasificación de las hemoglobinopatías

Existen cinco clases principales de hemoglobinopatías (cuadro 91-1). Las *hemoglobinopatías estructurales* se producen cuando las mutaciones modifican la secuencia de aminoácidos de una cadena de globina, y con ello alteran las propiedades fisiológicas de las variantes de hemoglobina y provocan las manifestaciones clínicas características. Las variantes de hemoglobina de importancia en el presente capítulo se polimerizan de forma anormal, como sucede en la anemia drepanocítica, o muestran solubilidad o afinidad por el oxígeno, alteradas. Los *síndromes talasémicos* surgen a partir de mutaciones que disminuyen la producción o la traducción del mRNA de la globina, lo que lleva a una biosíntesis deficiente de la cadena de globina. Las alteraciones clínicas son atribuibles al suministro inadecuado de hemoglobina y al desequilibrio en la producción de las distintas cadenas, lo que origina la destrucción prematura de eritroblastos y eritrocitos. Las *variantes de hemoglobina talasémicas* combinan las características de la talasemia (p. ej., la biosíntesis anormal de globina) y de las hemoglobinopatías estructurales (p. ej., una secuencia de aminoácidos anormal). La *persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal* (*hereditary persistence of fetal hemoglobin*, HPFH) se caracteriza por la síntesis de cantidades altas de hemoglobina fetal en la edad adulta. Las *hemoglobinopatías adquiridas* comprenden las modificaciones de la molécula de hemoglobina por toxinas (p. ej., metahemoglobinemia adquirida) y la síntesis anómala de hemoglobina (p. ej., la producción de cantidades altas de HbF en la preleucemia y la talasemia alfa en los trastornos mieloproliferativos).

Cuadro 91-1. Clasificación de las hemoglobinopatías

I. Hemoglobinopatías estructurales: hemoglobinas con alteraciones de la secuencia de aminoácidos que causan alteraciones de la función o de las propiedades físicas o químicas
A. Polimerización anómala de la hemoglobina: HbS, drepanogénesis (falciformación) de la hemoglobina
B. Afinidad por el oxígeno, alterada
1. Alta afinidad: policitemia
2. Baja afinidad: cianosis, seudoanemia
C. Hemoglobinas que se oxidan fácilmente
1. Hemoglobinas inestables: anemia hemolítica, ictericia
2. Hemoglobinas M: metahemoglobinemia, cianosis

II. Talasemias: biosíntesis deficiente de las cadenas de globina
A. Talasemias alfa
B. Talasemias beta
C. Talasemias $\delta\beta$, $^{\gamma}\delta\beta$, $^{\alpha}\beta$
III. Variantes de la hemoglobina talasémicas: Hb estructuralmente anormal vinculada con la herencia de un fenotipo talasémico
A. HbE
B. Hb Constant Spring
C. Hb Lepore
IV. Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, persistencia en adultos de concentraciones altas de HbF
V. Hemoglobinopatías adquiridas
A. Metahemoglobina debida a exposición a tóxicos
B. Sulfohemoglobina debida a exposición a tóxicos
C. Carboxihemoglobina
D. HbH en eritroleucemia
E. HbF alta en estados de "estrés" eritroide y displasia de la médula ósea

Aspectos epidemiológicos

Las hemoglobinopatías son especialmente frecuentes en las zonas geográficas en las que el paludismo es endémico. Se supone que esta acumulación de las hemoglobinopatías refleja una ventaja selectiva de supervivencia para los eritrocitos anómalos, que probablemente ofrecen un entorno menos hospitalario para albergar a las fases intraeritrocitarias del ciclo vital del parásito. Los niños muy pequeños con talasemia alfa son *más* susceptibles a la infección por *Plasmodium vivax,* un parásito no fatal. La talasemia podría favorecer una protección natural contra la infección por *P. falciparum*, de mortalidad mayor.

Las talasemias son los trastornos genéticos más comunes en el mundo, y afectan a casi 200 millones de personas. Alrededor de 15% de los negros estadounidenses son portadores asintomáticos de una talasemia alfa; el rasgo talasémico alfa (menor) se detecta en 3% de los estadounidenses de raza negra y en 1 a 15% de los de ascendencia mediterránea. La incidencia de talasemia beta es de 10 a 15% en las personas de origen Mediterráneo y del sudeste asiático, y de 0.8% en los negros estadounidenses. El número de casos graves de talasemia en Estados Unidos es de 1 000, aproximadamente. La anemia drepanocítica es la hemoglobinopatía estructural más frecuente, y su forma heterocigota afecta 8% de los negros estadounidenses, y la forma homocigota a uno de cada 400. Entre 2 y 3% de los negros estadounidenses son portadores de un alelo de hemoglobina C.

Herencia y ontogenia

Las hemoglobinopatías son rasgos autosómicos "codominantes", es decir, los heterocigotos

compuestos que heredan un alelo mutante anormal diferente de cada progenitor presentan características combinadas. Por ejemplo, los pacientes que heredan drepanocitosis-talasémica beta presentan rasgos de talasemia beta y de anemia drepanocítica. La cadena alfa está presente en HbA, HbA_2 y HbF; por tanto, las mutaciones de la cadena alfa ocasionan anomalías en las tres. Las hemoglobinopatías de la globina alfa son sintomáticas en la vida uterina y después del nacimiento, porque es necesario el funcionamiento normal del gen de la globina alfa a lo largo de toda la gestación y en la vida adulta. Por lo contrario, los lactantes con hemoglobinopatías de la glo-bina beta tienden a estar asintomáticos hasta los tres a nueve meses de edad, cuando la HbA ha sustituido ampliamente a la hemoglobina F.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Detección y caracterización de las hemoglobinopatías: métodos generales

Para el análisis sistemático de la hemoglobina se emplean técnicas electroforéticas. La electroforesis hecha a pH de 8.6 sobre membranas de acetato de celulosa es una prueba simple, barata y fiable para la detección sistemática inicial. A menudo se utiliza la electroforesis en gel de agar a pH 6.1 con amortiguador de citrato, porque detecta variantes diferentes. La comparación de resultados obtenidos en cada sistema permite un diagnóstico bastante certero, pero algunas variantes importantes no se manifiestan en la electroforesis; dichas hemoglobinas mutantes se identifican en general por técnicas más especializadas, como enfocamiento isoeléctrico o cromatografía de líquidos a alta presión (*high pressure liquid chromatography*, HPLC).

Suele ser conveniente la cuantificación del perfil de hemoglobina. El nivel de HbA_2 a menudo está elevado en el rasgo de talasemia beta y deprimido en la ferropenia. El de HbF está elevado en la HPFH, en algunos síndromes de talasemia beta, y en períodos de estrés eritroide o displasia de la médula. También se necesita la cuantificación de cada hemoglobina para caracterizar el rasgo drepanocítico, los síndromes de talasemia o la enfermedad por hemoglobina SC, y para el seguimiento de los resultados de la exanguinotransfusión, en cuanto a disminuir el porcentaje de HbS circulante. En gran parte de los laboratorios, sólo se realiza la cuantificación si se solicita de forma específica.

Como algunas variantes pueden migrar con la HbA o la HbS (hemoglobina falciforme [*sickle hemoglobin*]), la valoración electroforética debe considerarse siempre incompleta a menos que se realicen también pruebas funcionales en busca de mutación falciforme de la hemoglobina, solubilidad de ella, o afinidad por el oxígeno, según esté indicado por el cuadro clínico inicial. La mejor estrategia para saber si hay mutación falciforme entraña medir el grado en que la hemoglobina se vuelve insoluble, o en forma de gel, cuando se desoxigena (es decir, prueba de solubilidad de "falciformación"). Las hemoglobinas inestables se detectan por su precipitación en isopropanol o después de calentar a 50°C. Las variantes de alta afinidad y de baja afinidad por el O_2 se detectan cuantificando la presión parcial de O_2 a la que la muestra de hemoglobina se satura al 50% con dicho gas. En casi todos de los laboratorios clínicos se suelen practicar como técnicas de urgencia, las mediciones directas de los porcentajes de carboxihemoglobina y metahemoglobina, empleando métodos espectrofotométricos.

En varios laboratorios de investigación en el mundo se puede hacer la identificación completa, que

comprende la secuencia de aminoácidos o la clonación y secuenciación de los genes. Con el advenimiento de la reacción en cadena de la polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR), la hibridación de oligonucleótidos específicos de alelo, y la secuenciación automatizada del DNA, y en un lapso de días se han podido identificar las mutaciones del gen de la globina.

La evaluación por métodos de laboratorio constituye un complemento y no el elemento diagnóstico primario. El diagnóstico se define mejor al identificar datos característicos de la anamnesis, signos físicos, morfología en el extendido de sangre periférica y anormalidades en la hematimetría completa (p. ej., microcitosis profunda con anemia mínima, en el rasgo talasémico).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

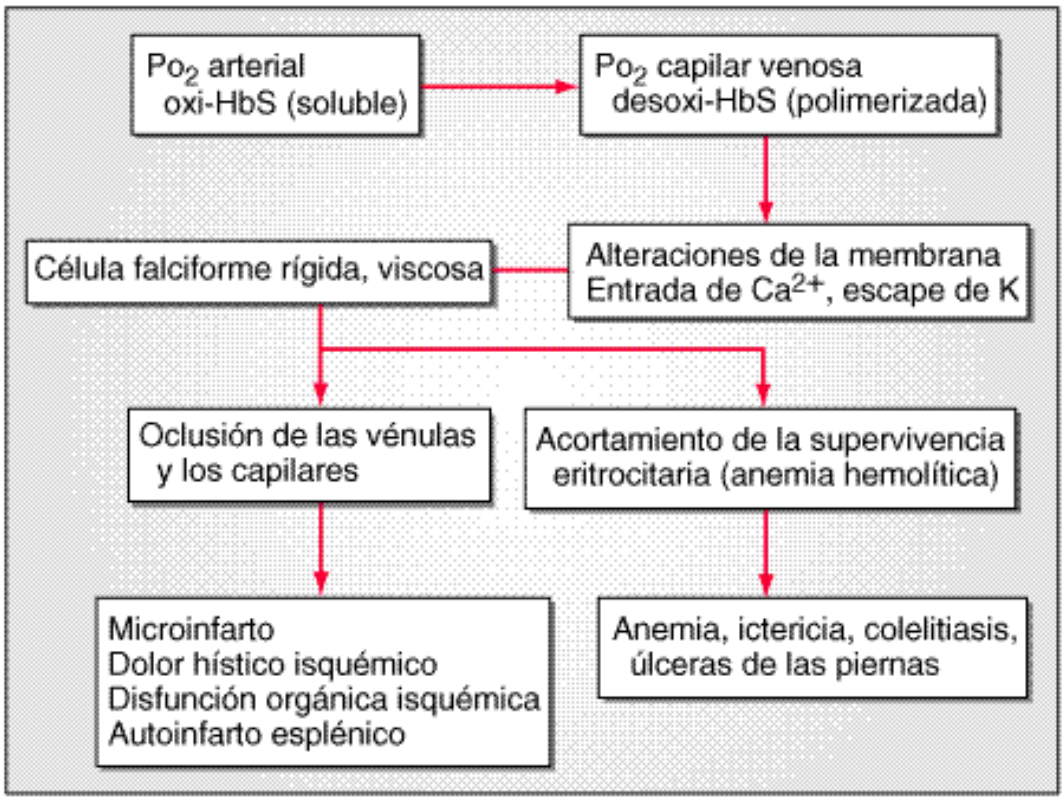
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Hemoglobinas estructuralmente anormales

Síndromes drepanocíticos

Los síndromes drepanocíticos (falciformes) se producen por una mutación del gen de la globina beta que sustituye por valina el sexto aminoácido, el ácido glutámico. La HbS ($\alpha_2\beta_2^{6Glu\rightarrow Val}$) se polimeriza de forma reversible cuando se desoxigena para formar una red gelatinosa de polímeros fibrosos que incrementa la rigidez de la membrana del eritrocito, aumenta la viscosidad, y produce deshidratación por escape de potasio y entrada de calcio (fig. 91-3). Estos cambios producen también la forma de hoz característica. Las células falciformes pierden la flexibilidad necesaria para atravesar los capilares finos. Poseen membranas alteradas "pegajosas" (en particular los reticulocitos) y se adhieren anormalmente al endotelio de las vénulas finas. Estas anomalías provocan episodios impredecibles de vasooclusión microvascular y destrucción prematura de los eritrocitos (anemia hemolítica). La hemólisis se produce porque el bazo destruye los eritrocitos anormales. Las células rígidas y adherentes obstruyen también los capilares y las vénulas pequeñas, y con ello desencadenan isquemia tisular (hística), dolor agudo y lesión gradual de los órganos "terminales". Este componente venooclusivo suele dominar la evolución clínica. Entre las manifestaciones destacadas se cuentan los accesos de dolor isquémico (es decir, crisis dolorosas) y la disfunción isquémica o infarto franco del bazo, el sistema nervioso central, los huesos, el hígado, los riñones y los pulmones (fig. 91-3).

FIGURA 91-3.



Fisiopatología de la crisis falciforme.

Algunos síndromes drepanocíticos se producen por la herencia de HbS de un progenitor y de otra hemoglobinopatía, como la talasemia beta o HbC ($\alpha_2\beta_2^{6\ Glu\rightarrow Lys}$) del otro. La anemia drepanocítica, que es la enfermedad prototípica, es un estado homocigoto respecto a HbS (cuadro 91-2).

Cuadro 91-2. Manifestaciones clínicas de las hemoglobinopatías drepanocíticas

Cuadro patológico	Manifestaciones clínicas	Concentración de hemoglobina, g/L (g/100 ml)	Volumen corpuscular medio, fL	Electroforesis de las hemoglobinas
Rasgo drepanocítico	Ninguna; hematuria indolora rara	Normal	Normal	Hb S/A: 40/60
Anemia drepanocítica	Crisis vasooclusivas con infartos del bazo, cerebro, médula, riñón, pulmón; necrosis óseas asépticas; litiasis biliar; priapismo; úlceras de las piernas	70-100 (7-10)	80-100	Hb S/A: 100/0 Hb F: 2 a 25%
Talasemia S/β^0	Crisis vasooclusivas; necrosis óseas asépticas	70-100 (7-10)	60-80	Hb S/A: 100/0 HbF: 1 a 10%
Talasemia S/β^+	Crisis y necrosis asépticas raras	100-140 (10-14)	70-80	Hb S/A: 60/40

Hemoglobina SC	Crisis y necrosis asépticas raras; hematuria indolora	100-140 (10-14)	80-100	Hb S/A: 50/0 Hb C: 50%

Manifestaciones clínicas de la anemia drepanocítica (de células falciformes)

La mayoría de los pacientes con síndromes falciformes padece anemia hemolítica, con valores hematócrito de 15 a 30% y reticulocitosis importante. Se pensó alguna vez que la anemia ejercía efectos protectores contra la vasooclusión, al disminuir la viscosidad sanguínea. Sin embargo, la evolución natural y los ensayos de tratamiento farmacológico sugieren que un *aumento* del valor hematócrito con inhibición de la reticulocitosis por retroacción, puede resultar beneficioso, incluso a pesar del incremento de la viscosidad sanguínea. La participación de los reticulocitos adherentes en la vasooclusión puede ser la explicación de estos efectos paradójicos.

La granulocitosis es frecuente. El recuento leucocitario puede fluctuar de forma sustancial e impredecible durante las crisis dolorosas, las infecciones o las enfermedades intercurrentes, o entre los intervalos entre ellas.

La vasooclusión posee manifestaciones diversas; los episodios intermitentes en las estructuras conjuntivas y locomotoras producen isquemia dolorosa que se manifiesta en forma de dolor espontáneo y a la palpación agudo, fiebre, taquicardia y ansiedad. Estos episodios recurrentes, denominados *crisis dolorosas*, son la manifestación clínica más común. Su frecuencia y gravedad son muy variables. El dolor puede aparecer en (casi) cualquier lugar del cuerpo y durar pocas horas a dos semanas. Las crisis repetidas que requieren ingreso hospitalario (más de tres por año) guardan relación con una menor supervivencia en el adulto, lo que sugiere que estos episodios conllevan acumulación de daños en los órganos afectados crónicamente. Entre los factores que las producen se cuentan la infección, la fiebre, el ejercicio excesivo, la ansiedad, las variaciones repentinas de la temperatura, la hipoxia o los medios de contraste hipertónicos.

Los microinfartos repetidos pueden destruir los tejidos que poseen lechos microvasculares que permiten la drepanogénesis o "falciformación". Así, es frecuente que el bazo se infarte en los primeros 18 a 36 meses de vida, lo que origina susceptibilidad a las infecciones, en particular a las neumocócicas. La obstrucción venosa aguda del bazo (*crisis de secuestro esplénico*), un hecho poco frecuente en la niñez temprana, puede obligar a la práctica de transfusión, esplenectomía, o ambas, de forma urgente, para evitar el atrapamiento de todo el gasto arterial en el bazo obstruido. La oclusión de los vasos de la retina puede ocasionar hemorragia, neovascularización y, al final, desprendimientos. La necrosis papilar renal termina produciendo sistemáticamente isostenuria. La necrosis renal más extensa culmina en la insuficiencia renal en los adultos, una causa tardía frecuente de muerte. La isquemia ósea y articular puede causar necrosis aséptica (en especial de las cabezas del fémur o del húmero), artropatía crónica e inusitada propensión a la osteomielitis, que puede deberse a microorganismos como *Salmonella*, que rara vez se identifican en otros contextos. El *síndrome de la mano y del pie* se debe a infartos dolorosos de los dedos y dactilitis. El

accidente vascular cerebral es especialmente frecuente en los niños, una pequeña parte de los cuales sufre episodios repetidos; el accidente cerebrovascular es menos común en los adultos y suele ser hemorrágico. Una complicación muy dolorosa en los varones es el priapismo, debido al infarto del drenaje venoso peniano y la consecuencia frecuente es la impotencia permanente. Las úlceras crónicas de las extremidades inferiores probablemente surgen por isquemia e infección sobreañadida de la circulación distal.

El *síndrome torácico agudo* es una manifestación peculiar que se caracteriza por dolor precordial, taquipnea, fiebre, tos y desaturación arterial de oxígeno. Puede simular cuadros como neumonía, embolia pulmonar, infarto y embolia de la médula ósea, isquemia miocárdica o un infarto pulmonar *in situ*. Se piensa que el síndrome torácico agudo refleja drepanogénesis en el propio pulmón, lo que produce dolor y disfunción pulmonar transitorios. Puede resultar difícil o imposible diferenciar el síndrome torácico agudo, de otras entidades. Los trastornos subyacentes o concomitantes con este síndrome más frecuentes son el infarto pulmonar y la neumonía. Los episodios repetidos de dolor precordial agudo guardan relación con una menor supervivencia. En la fase aguda, la disminución de la saturación arterial de oxígeno es especialmente ominosa, porque estimula la drepanogénesis masiva. Los episodios repetidos de crisis pulmonares crónicas, agudas o subagudas causan hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar, una causa cada vez más común de muerte, a medida que los pacientes sobreviven hasta edades más avanzadas.

Los síndromes drepanocíticos generan interés por su heterogeneidad clínica. Algunos pacientes permanecen prácticamente asintomáticos hasta la edad adulta o incluso durante toda ella, mientras que otros sufren desde la niñez temprana, crisis repetidas que requieren hospitalización. Los pacientes con drepanocitosis-talasemia y drepanocitosis-HbE tienen síntomas similares, ligeramente más leves, quizá por el efecto "atemperador" que tiene la producción de otras hemoglobinas en el interior del eritrocito. La enfermedad por hemoglobina SC, una de las variantes más frecuentes de drepanocitosis, a menudo se caracteriza por niveles más leves de anemia hemolítica y una mayor propensión a desarrollar retinopatía y necrosis aséptica de los huesos. Sin embargo, en la mayor parte de los aspectos las manifestaciones clínicas son similares a las de la anemia drepanocítica. Algunas variantes raras de la hemoglobina empeoran la drepanogénesis.

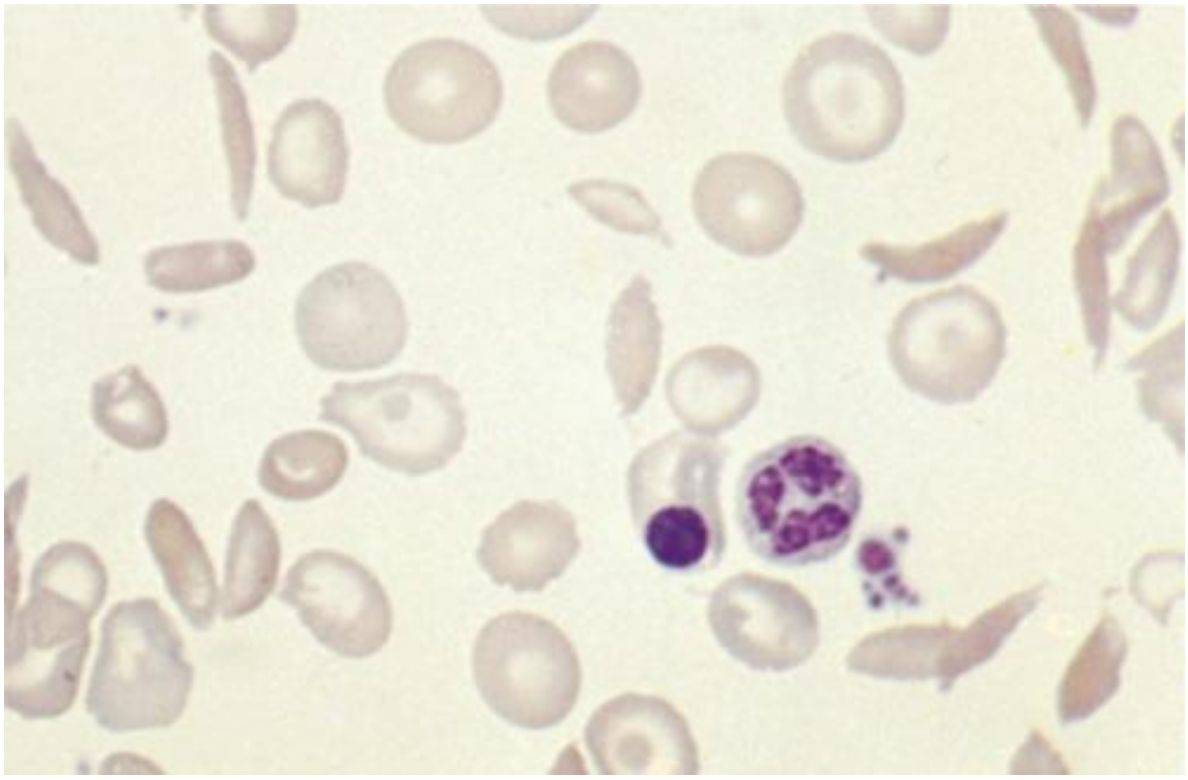
Manifestaciones clínicas del rasgo drepanocítico

El rasgo drepanocítico suele ser asintomático. La anemia y las crisis dolorosas son extremadamente raras. Un síntoma infrecuente, pero muy característico, es la hematuria asintomática, que a menudo se observa en varones adolescentes y que probablemente se debe a la necrosis papilar. La isostenuria es una manifestación más común del mismo trastorno. Se ha descrito el esfacelo de las papilas con obstrucción ureteral, al igual que casos aislados de drepanogénesis masiva o muerte repentina a causa de la exposición a grandes altitudes o grados extremos de ejercicio y deshidratación.

Diagnóstico

Es fácil sospechar la existencia de los síndromes falciformes basándose en la anemia hemolítica característica, la morfología de los eritrocitos (fig. 91-4), y los episodios intermitentes de dolor isquémico. El diagnóstico se confirma por medio de la electroforesis de hemoglobina y las pruebas de drepanogénesis descritas. Es importante la definición detallada del perfil exacto de la hemoglobina del paciente, porque la drepanocitosis-talasemia y la enfermedad por hemoglobina SC tienen pronóstico y características clínicas diferentes. El diagnóstico se suele corroborar en la niñez, pero de forma ocasional algunos pacientes, en particular los que presentan estados heterocigotos compuestos, no desarrollan síntomas hasta el inicio de la pubertad, el embarazo o la edad adulta temprana. Es importante la obtención del genotipo de los miembros de la familia y las posibles parejas progenitoras, para el asesoramiento genético. Los detalles de los antecedentes de la niñez ayudan a confirmar el pronóstico y a seleccionar a los pacientes aptos para los tratamientos experimentales o "enérgicos". Los factores que conllevan mayor morbilidad y mortalidad son: más de tres crisis por año que requieren hospitalización, neutrofilia crónica, antecedentes de secuestro esplénico o síndrome de la mano y el pie, y segundos episodios de síndrome torácico agudo. Los pacientes con antecedentes de accidente vascular cerebral tienen más riesgo de presentar nuevos episodios y requieren vigilancia especialmente estrecha.

FIGURA 91-4.



Anemia drepanocítica. Los eritrocitos elongados y semilunares que se identifican en esta extensión representan células circulantes, con la deformación drepanocítica irreversible. También se observan células en diana y eritrocitos nucleados.

Tratamiento

Los pacientes con síndromes drepanocíticos requieren siempre cuidados ininterrumpidos. El mejor

elemento que protege del uso excesivo del servicio de urgencias, la hospitalización y la habituación a los analgésicos narcóticos, es estar familiarizado con la identidad de los síntomas. Otras medidas preventivas son las exploraciones repetidas con lámpara de hendidura para vigilar la aparición de retinopatía; la profilaxis antibiótica apropiada para los pacientes sin bazo, durante las manipulaciones dentales u otros procedimientos cruentos; la hidratación enérgica por vía oral antes o durante los períodos de ejercicio extremo, la exposición al calor o al frío, la tensión emocional o la infección. Las vacunas a base de neumococos y *Haemophilus influenzae* son menos eficaces en individuos a los que se ha extirpado el bazo. Por tal razón, hay que aplicarlas en fecha temprana de la vida a los individuos con anemia drepanocítica.

El tratamiento de una crisis dolorosa aguda incluye hidratación vigorosa, valoración minuciosa en busca de las causas primarias (como la infección) y la analgesia intensiva, hecha con el uso inmediato de analgésicos, la analgesia con bomba controlada por el paciente (*patient-controlled analgesia*, PCA) o ambas técnicas. Con la administración de 0.1 a 0.15 mg de morfina/kg de peso cada 3 a 4 h o de 0.75 a 1.5 mg de meperidina/kg cada 2 a 4 h será posible controlar el dolor intenso. La meperidina se usará sólo para el control inmediato y a corto plazo del dolor; si se utiliza por largo tiempo no es un producto apropiado. El dolor óseo puede mejorar también con ketorolaco (30 a 60 mg como dosis inicial y seguir con 15 a 30 mg cada 6 a 8 h). Con la inhalación de óxido nitroso se puede obtener analgesia a corto plazo, pero hay que tener enorme cuidado de evitar la hipoxia y la depresión respiratoria. El óxido nitroso también incrementa la afinidad por el oxígeno y aminora el aporte de este gas a los tejidos. Debe ser utilizado únicamente por expertos. Muchas crisis pueden tratarse en el domicilio con hidratación y analgesia, ambas por vía oral. Recurrir al servicio de urgencias se debe reservar para los síntomas especialmente intensos y para las circunstancias en las cuales se sospechan otros cuadros, por ejemplo, las infecciones. El oxígeno por vía nasal se utilizará según se considere apropiado para conservar la saturación arterial. Una gran parte de las crisis muestran resolución entre uno y siete días. La transfusión de sangre se debe reservar para los casos extremos; la transfusión no acorta la crisis.

No existe ningún estudio definitivo para diagnosticar una crisis dolorosa aguda. Para un tratamiento apropiado es fundamental una estrategia que reconozca que la mayoría de los pacientes que describen los síntomas de una crisis realmente la tienen o padecen otro problema médico de importancia. Es indispensable la valoración diagnóstica diligente en busca de causas subyacentes, aunque pocas veces se les identifique. En los adultos hay que pensar en la posibilidad de necrosis aséptica o artropatía drepanocítica, ante todo si el dolor y la inmovilidad se repiten o se vuelven crónicos en una única localización. Los antiinflamatorios no esteroideos suelen ser eficaces en la artropatía drepanocítica.

El síndrome torácico agudo es una urgencia médica que debe tratarse en una unidad de cuidados intensivos. Se vigilará con cuidado la hidratación, para no desencadenar edema pulmonar, y la oxigenoterapia debe ser especialmente enérgica para proteger la saturación arterial. La valoración diagnóstica en busca de neumonía o embolia pulmonar debe ser meticulosa, porque puede

presentarse con síntomas atípicos. Es crucial la práctica de transfusiones con el fin de mantener el valor hematócrito >30%, y de la exanguinotransfusión de urgencia si la saturación arterial disminuye a menos de 90%. A medida que los pacientes con síndromes drepanocíticos viven cada vez más y llegan al quinto y sexto decenios de vida (la mediana de edad de muerte es de 42 años en los varones y 48 en las mujeres), la insuficiencia renal terminal y la hipertensión pulmonar se están convirtiendo en las causas destacadas de morbilidad, en la fase terminal; pruebas aisladas indican que una miocardiopatía drepanocítica o la cardiopatía isquémica prematura pueden deteriorar la función cardíaca en los últimos años. Algunos pacientes de anemia drepanocítica han recibido trasplantes renales, pero a menudo experimentan aumento de la frecuencia y gravedad de las crisis, posiblemente debido a la frecuencia mayor de infecciones a causa de la inmunodepresión.

El avance más importante en el tratamiento de la anemia drepanocítica ha sido la introducción de la hidroxiurea como piedra angular del tratamiento de los pacientes con síntomas graves. La hidroxiurea (10 a 30 mg/kg/día) aumenta el nivel de la hemoglobina fetal y puede ejercer también efectos beneficiosos en la hidratación de los eritrocitos, la adherencia a la pared vascular y la supresión del número de granulocitos y reticulocitos; de hecho, la dosis se ajusta para mantener el recuento leucocitario de entre 5 000 y 8 000/μl. Los leucocitos y los reticulocitos pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de las crisis drepanocíticas, y su supresión puede constituir un beneficio sustancial del tratamiento con hidroxiurea.

Se debe considerar el empleo de hidroxiurea en los pacientes que experimentan episodios repetidos de síndrome torácico agudo o más de tres crisis que requieren hospitalización, al año. Se está estudiando la utilidad de este agente para reducir la incidencia de otras complicaciones (p. ej., priapismo, retinopatía), así como sus efectos adversos a largo plazo. Sin embargo, las pruebas de mayor peso se orientan a que la hidroxiurea brinda beneficios amplios en casi todos los enfermos cuyo trastorno tiene la intensidad suficiente para deteriorar su estado funcional. En un estudio a largo plazo se sugirió que la hidroxiurea puede mejorar la supervivencia. Expertos diversos han recomendado un mayor uso de tal agente. Los niveles de HbF aumentan en muchos pacientes, en término de meses.

La 5-azacitidina, fármaco antitumoral, fue el primer agente que aumentó los niveles de HbF. Nunca fue de uso difundido porque se temía que tuviera efectos tóxicos agudos y fuera carcinogenético. Sin embargo, las dosis pequeñas del agente similar 5-deoxiazacitidina (decitabina) elevan el nivel de HbF, con reacciones tóxicas aceptables.

El trasplante de médula ósea puede lograr curación definitiva, pero sólo se sabe que resulta eficaz y seguro en los niños. Los datos pronósticos que justifican el trasplante de médula ósea son la presencia de crisis repetidas en edades tempranas, un recuento leucocitario alto o la aparición del síndrome de la mano y el pie. Con el empleo de las técnicas de ecografía con sistema Doppler se debe identificar a los niños en riesgo de sufrir accidente vascular cerebral. La exanguinotransfusión profiláctica parece reducir sustancialmente el riesgo de dicho accidente en esa población. Los niños que tienen el accidente mencionado deben ser sometidos por lo menos durante tres a cinco años a

un programa de exanguinotransfusión enérgica, porque el riesgo de nuevos accidentes de ese tipo es extremadamente alto en esa población.

Está en fase de investigación intensiva la geneterapia contra la anemia drepanocítica, pero no se cuenta con medidas seguras. Los agentes que bloquean la deshidratación o la adherencia de eritrocitos a vasos como el clotrimazol o el magnesio pudieran resultar útiles como complemento en el tratamiento con hidroxiurea, aunque para usarlos se necesita que se terminen las investigaciones que están en marcha. En seres humanos se valoran las combinaciones de clotrimazol y magnesio.

Hemoglobinas inestables

Las sustituciones de aminoácidos que reducen la solubilidad o aumentan la predisposición a la oxidación producen hemoglobinas "inestables" que se precipitan, formando cuerpos de inclusión que resultan lesivos para la membrana del eritrocito. Las mutaciones representativas son las que interfieren en los puntos de contacto entre las subunidades alfa y beta [p. ej., Hb Philly ($\beta^{35Tyr\rightarrow Phe}$), alteran los segmentos helicoidales [p. ej., Hb Génova ($\beta^{28Leu\rightarrow Pro}$), o alteran las interacciones de las bolsas hidrófobas de las subunidades de globina con el hemo [p. ej., Hb Koln ($\beta^{98Val\rightarrow Met}$)] (cuadro 91-3). Las inclusiones, llamadas *cuerpos de Heinz*, se detectan con colorantes supravitales como violeta de genciana (prueba de los cuerpos de Heinz). La eliminación de estas inclusiones por el bazo da lugar a células "picoteadas", rígidas, de supervivencia abreviada, lo que produce anemia hemolítica de gravedad variable y que a veces requiere la práctica de transfusiones por largo tiempo, como terapéutica de apoyo. Para corregir la anemia puede requerirse la esplenectomía. Estigmas frecuentes son las úlceras en las piernas y la vesiculopatía prematura, esta última consecuencia del alto recambio de la bilirrubina.

Cuadro 91-3. Algunas hemoglobinas anormales con alteraciones de la síntesis o la función

Denominación	Mutación	Población	Principales consecuencias clínicas[a]
S (drepanocítica)	$\beta^{6Glu\rightarrow Val}$	Africana	Anemia, infartos isquémicos
C	$\beta^{6Glu\rightarrow Lys}$	Africana	Anemia leve; interacción con HbS
E	$\beta^{26Glu\rightarrow Lys}$	Sudeste asiático	Anemia microcítica, esplenomegalia, fenotipo talasémico
Köhl	$\beta^{98Val\rightarrow Met}$	Esporádica	Anemia hemolítica, cuerpos de Heinz tras la esplenectomía
Yakima	$\beta^{99Asp\rightarrow His}$	Esporádica	Policitemia
Kansas	$\beta^{102Asn\rightarrow Lys}$	Esporádica	Anemia leve

M. Iwata	α87His→Tyr	Esporádica	Metahemoglobinemia

[a] Véanse detalles en el texto.

Las hemoglobinas inestables aparecen de forma esporádica, a menudo por mutaciones nuevas espontáneas. Los heterocigotos a menudo están sintomáticos porque se pueden producir cantidades importantes de cuerpos de Heinz, aun cuando la variante inestable comprende una parte de la hemoglobina total. Las hemoglobinas inestables sintomáticas tienden a ser variantes de la globina beta, porque las mutaciones esporádicas que afectan únicamente a una de las cuatro globinas alfa generan sólo 20 a 30% de la hemoglobina anormal.

Hemoglobinas con la afinidad por el oxígeno modificada

Las *hemoglobinas de alta afinidad* [p. ej., Hb Yakima (β99Asp→His)] se unen al oxígeno con mayor facilidad, pero liberan menos O_2 a los tejidos, con los niveles normales de Po_2 de los capilares (fig. 91-2). Ello conlleva una leve hipoxia hística, que estimula la eritropoyesis y la eritrocitosis (cuadro 91-3). En casos extremos puede aumentar el valor hematócrito hasta 60 a 65%, con lo que aumenta la viscosidad sanguínea y aparecen síntomas típicos (cefalalgia, somnolencia o mareo). Puede requerirse la sangría (flebotomía). Las mutaciones típicas alteran las interacciones dentro de la bolsa del hemo o trastornan el efecto Bohr, o el lugar de unión salino. Las mutaciones que disminuyen la interacción de la HbA con el 2,3-BPG pueden aumentar la afinidad por el O_2, porque la unión con el 2,3-BPG disminuye la afinidad por el oxígeno.

Las *hemoglobinas de baja afinidad* [p. ej. Hb Kansas (β102Asn→Lys)] se unen a suficiente oxígeno en los pulmones, a pesar de su baja afinidad por ese gas, hasta lograr una saturación casi completa. A las presiones de oxígeno de los capilares, liberan cantidades suficientes de oxígeno como para mantener la homeostasia con un valor hematócrito bajo (fig. 91-2) (*seudoanemia*). La desaturación capilar de la hemoglobina puede bastar para producir cianosis visible. A pesar de estos datos, los pacientes no suelen requerir tratamiento específico.

Metahemoglobinemias

La metahemoglobina se genera por la oxidación de las fracciones hemo al estado férrico, lo que origina un color azulado-pardo, "lodoso", similar a la cianosis. La metahemoglobina tiene una afinidad tan alta por el oxígeno que prácticamente no libera nada a los tejidos. Las concentraciones mayores de 50 a 60% suelen ser letales.

La metahemoglobinemia congénita es consecuencia de mutaciones de la globina que estabilizan el hierro en el estado férrico [HbM Iwata (α87 His→Tyr), cuadro 91-3], o por mutaciones que merman las enzimas que reducen la metahemoglobina a hemoglobina (p. ej., reductasa de metahemoglobina, diaforasa de NADP). La metahemoglobinemia adquirida es causada por toxinas que oxidan el hierro del hemo, en particular los compuestos que contienen nitratos y nitritos.

Diagnóstico y tratamiento de los pacientes con hemoglobinas

inestables, hemoglobinas de alta afinidad y metahemoglobinemia

Se debe sospechar la presencia de las *variantes inestables de hemoglobina* en los pacientes con anemia hemolítica no inmunitaria, ictericia, esplenomegalia o trastornos prematuros de las vías biliares. La hemólisis grave suele presentarse por primera vez durante la lactancia en forma de ictericia o anemia neonatales. Los casos más leves pueden aparecer por vez primera en el adulto con anemia o sólo como reticulocitosis no explicada, hepatoesplenomegalia, trastornos prematuros de las vías biliares o úlceras en las piernas. Como la mutación espontánea es frecuente, pueden faltar los antecedentes familiares de anemia. El frotis de sangre periférica a menudo muestra anisocitosis, abundantes células con inclusiones puntiformes y formas irregulares (es decir, poiquilocitosis).

Las dos pruebas mejores para el diagnóstico de las hemoglobinas inestables son la preparación de los cuerpos de Heinz y la prueba del isopropanol o de la estabilidad térmica. Muchas variantes inestables de la Hb no son detectables en la electroforesis, pero los resultados normales en ella no descartan el diagnóstico.

Los pacientes gravemente afectados requieren apoyo transfusional durante los primeros tres años de edad, porque la esplenectomía hecha en ese lapso conlleva un déficit inmunitario considerablemente mayor. La esplenectomía suele ser eficaz después, pero de forma ocasional, algún paciente puede necesitar transfusiones permanentemente. Incluso tras la esplenectomía los pacientes pueden presentar colelitiasis y úlceras en las piernas. También se puede considerar la práctica de esplenectomía en los pacientes que presentan complicaciones graves de la hemólisis crónica, aun cuando no exista anemia. La precipitación de las hemoglobinas inestables se agrava con la "agresión" oxidativa, por ejemplo, la infección o los antipalúdicos.

En los pacientes con eritrocitosis, se sospechará la presencia de las *variantes de hemoglobina de alta afinidad por el* O_2. La mejor prueba de confirmación es la cuantificación de la P_{50}. Las hemoglobinas de alta afinidad por el O_2 originan una desviación acusada hacia la izquierda (es decir, un valor numérico más bajo de la P_{50}); también hay situaciones desorientadoras, por ejemplo, el fumar tabaco o la exposición a monóxido de carbono, que pueden disminuir la P_{50}.

Los pacientes con hemoglobina de alta afinidad a menudo están asintomáticos; el rubor o la plétora pueden ser los signos reveladores. Cuando el valor hematócrito alcanza 55 a 60%, puede haber síntomas de hiperviscosidad y flujo lento (cefalalgia, letargo, mareo, etc.). El cuadro anterior mejora con la práctica juiciosa de sangrías. La eritrocitosis representa un intento apropiado de compensar la menor transferencia de oxígeno por la variante anormal. La sangría excesiva puede estimular el incremento de la eritropoyesis o empeorar los síntomas, y anular este mecanismo de compensación. El principio guía de la flebotomía debe ser mejorar el transporte de oxígeno, gracias a la reducción de la viscosidad y al aumento del flujo, y no por la restauración del valor hematócrito normal. Una ligera ferropenia puede ayudar al control.

Se debe considerar la existencia de *hemoglobinas de baja afinidad* en los pacientes con cianosis o

un valor hematócrito bajo, en los que no se encuentra otra causa después de una valoración meticulosa. La prueba de la P_{50} confirma el diagnóstico. Las intervenciones de preferencia son el asesoramiento y tranquilizar verbalmente al paciente.

En los pacientes con síntomas de hipoxia y aspecto cianótico, pero con PaO_2 suficientemente alta como para que la hemoglobina estuviera saturada por completo de oxígeno, se debe sospechar *metahemoglobinemia*. No siempre se identifica el antecedente de ingestión de nitrito u otro oxidante; el paciente quizá no se percató de algunas exposiciones, y en otros casos puede tratarse de intentos de suicidio. El aspecto "sucio" de la sangre recién extraída puede ser un indicio decisivo. La prueba diagnóstica más adecuada es la medición del contenido de metahemoglobina, que suele realizarse como recurso de urgencia.

La metahemoglobinemia con frecuencia causa síntomas de isquemia cerebral si la metahemoglobina está en concentraciones >15%; las concentraciones superiores a 60% suelen ser fatales. La inyección intravenosa de 1 mg de azul de metileno/kg de peso, es un tratamiento de urgencia eficaz. En los casos más leves y en el seguimiento de los graves es posible el tratamiento por vía oral con azul de metileno (60 mg tres o cuatro veces al día) o ácido ascórbico (300 a 600 mg/día).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndromes talasémicos

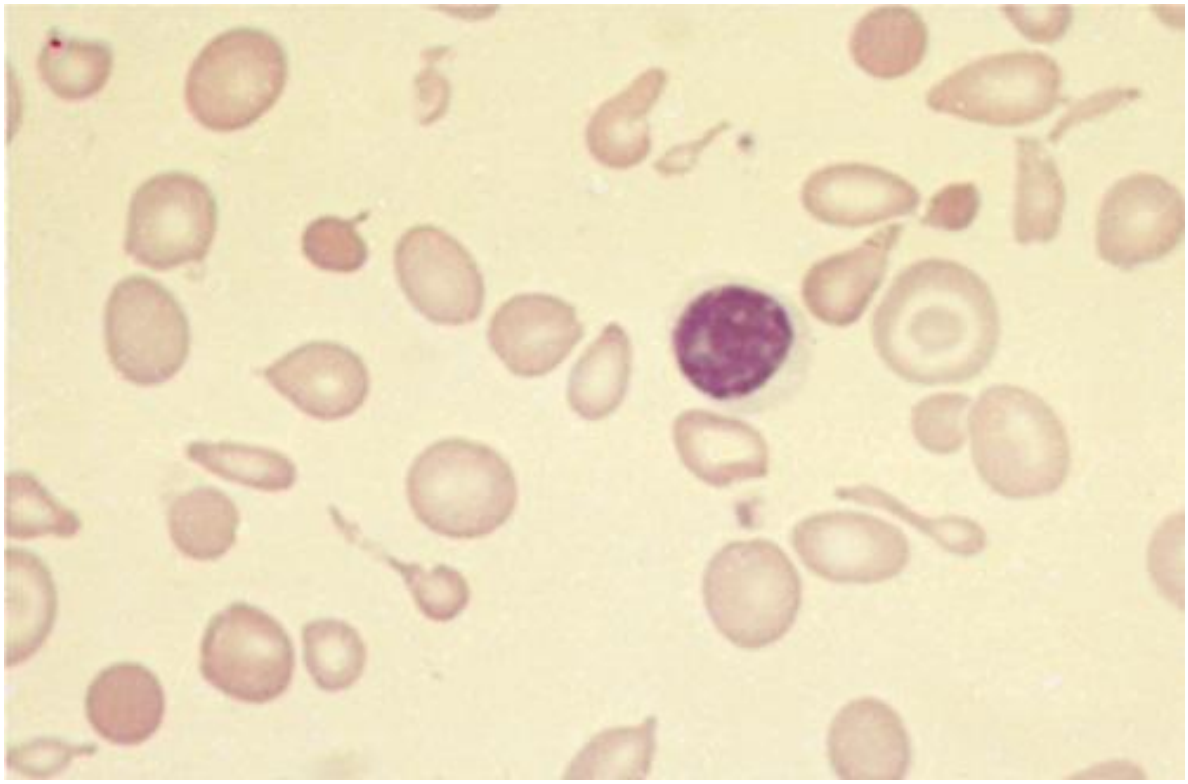
Los síndromes talasémicos son trastornos hereditarios de la biosíntesis de las globinas alfa o beta. La disponibilidad reducida de globina disminuye la producción de tetrámeros de hemoglobina, lo que da lugar a hipocromía y microcitosis. Se produce una acumulación desequilibrada de subunidades alfa o beta porque la síntesis de las globinas no afectadas continúa a velocidad normal. La acumulación desequilibrada de cadenas domina el fenotipo clínico. La gravedad clínica varía mucho, dependiendo del grado de trastorno de la síntesis de la globina afectada, de la síntesis alterada de otras cadenas de globina y de la herencia simultánea de otros alelos anormales de globina.

Manifestaciones clínicas de los síndromes talasémicos beta

Las mutaciones que produce la talasemia pueden afectar a cualquier paso en la vía de la expresión de los genes de globina: transcripción, procesamiento del precursor de mRNA, traducción y metabolismo posterior a la traducción de la cadena polipeptídica de globina beta. Las formas más comunes surgen de las mutaciones que alteran el corte y empalme del mRNA precursor o terminan de forma prematura la traducción del RNA mensajero.

La hipocromía y la microcitosis caracterizan a todas las formas de talasemia beta, ante la menor cantidad de tetrámeros de hemoglobina (fig. 91-5). En los heterocigotos (rasgo de talasemia beta), es la única anormalidad que se detecta. La anemia es mínima. En estados homocigotos más graves, la acumulación de globinas alfa y beta "no equilibrada" hace que se acumulen cadenas alfa nones fuertemente insolubles. Las cadenas en cuestión forman cuerpos de inclusión tóxicos que destruirán los eritroblastos en desarrollo en la médula roja. Sobrevivirán pocos de los proeritroblastos que comienzan su maduración eritroide. Los escasos eritrocitos que sobreviven tienen la gran carga de los cuerpos de inclusión que son detectados en el bazo, y así acortan la vida del eritrocito y producen anemia hemolítica grave. La anemia profunda resultante estimula la liberación de eritropoyetina y la hiperplasia diploide compensatoria, pero la respuesta de la médula es "saboteada" por la eritropoyesis ineficaz. La anemia persiste. La hiperplasia eritroide puede tornarse exuberante y producir masas de tejido eritropoyético extramedular en el hígado y el bazo.

FIGURA 91-5.



Talasemia beta intermedia. Se identifican eritrocitos microcíticos e hipocrómicos que se asemejan a los eritrocitos observados en la anemia ferropénica grave. También se aprecian muchos eritrocitos elípticos y dacriocitos.

La expansión masiva de la médula ósea altera el crecimiento y el desarrollo. Los niños presentan la facies característica de "ardilla" por hiperplasia de la médula ósea maxilar y abombamiento frontal, adelgazamiento y fractura patológica de los huesos largos y las vértebras por invasión cortical de elementos eritroides, y un profundo retraso del crecimiento. La anemia hemolítica origina hepatoesplenomegalia, úlceras en las piernas, cálculos biliares e insuficiencia cardíaca de gasto alto. El consumo de los recursos calóricos para apoyar a la eritropoyesis lleva a la inanición, la propensión a las infecciones, la disfunción endocrina y, en los casos más graves, a la muerte en el transcurso del primer decenio de vida. Las transfusiones de eritrocitos hechas por largo tiempo mejoran el suministro de oxígeno, suprimen la eritropoyesis ineficaz y prolongan la vida, pero los efectos secundarios inevitables, en especial la sobrecarga de hierro, suelen ser letales hacia los 30 años de edad.

La gravedad es muy variable. Son factores moduladores conocidos los que disminuyen el número (carga) de inclusiones de globina alfa no emparejada. Los alelos que ocasionan defectos más leves de la síntesis y la herencia simultánea de un rasgo de talasemia alfa reducen la gravedad clínica y con ello disminuyen la acumulación del exceso de globina alfa. En las talasemias beta persiste la HbF, en grados diversos. Los genes de la globina gamma pueden reemplazar a las cadenas beta, generando simultáneamente más hemoglobina y disminuyendo la "carga" de inclusiones de globina alfa. Para reflejar esta heterogeneidad clínica se emplean los términos de *talasemia beta mayor* y *talasemia beta intermedia*. Los pacientes con talasemia beta mayor requieren apoyo transfusional intensivo para vivir. Los afectados por talasemia beta intermedia tienen un fenotipo más leve y pueden sobrevivir sin transfusión. Los términos *talasemia beta menor* y *rasgo talasémico beta*

describen los heterocigotos asintomáticos de talasemia beta.

Síndromes talasémicos alfa

Las cuatro talasemias alfa clásicas, más frecuentes en asiáticos, son el rasgo 2 talasémico alfa, en el que existe deleción de uno de los cuatro loci de la globina alfa; el rasgo de 1 talasemia alfa, en el que existen pérdidas en dos loci; la enfermedad por HbH, en la que tres loci presentan deleción, y la hidropesía fetal con Hb Bart, en la que la pérdida afecta a los cuatro loci (cuadro 91-4). También existen formas de talasemia alfa sin pérdida.

Cuadro 91-4. Las talasemias alfa

Proceso	Hemoglobina A (%)	Hemoglobina H (β_4) (%)	Concentración de hemoglobina, g/L (g/100 ml)	Volumen corpuscular medio (fL)
Normal	97	0	150 (15)	90
Talasemia asintomática: –α/αα	98-100	0	150 (15)	90
Rasgo talasémico:	85-95	Raras inconclusiones en los eritrocitos	120-130 (12-13)	70-80
α-tal-2 homocigota[a] (–α/–α)				
o				
α-tal-1 heterocigota[a] (––/αα)				
Enfermedad de la hemoglobina H: α-tal-1/α-tal-2 heterocigota (––/–α)	70-95	5-30	60-100 (6-10)	60-70
Hidropesía fetal: α-tal-1 homocigota (––/––)	0	5-10[b]	Muerte intrauterina o al nacer	

[a] Si los dos alelos alfa están en un cromosoma que ha sufrido deleción, el locus se llama α-tal-1; cuando la deleción afecta a un solo alelo alfa, el locus se llama α-tal-2.

[b] El 90 a 95% de la hemoglobina es hemoglobina Barts (tetrámeros de cadenas gamma).

El *rasgo de 2 talasemia alfa* es un estado asintomático, de portador silencioso (asintomático). El *rasgo de 1 talasemia alfa* es similar a la talasemia beta menor. Los descendientes doble heterocigotos para la 1 talasemia alfa y la 2 talasemia alfa presentan un fenotipo más grave, que se denomina enfermedad por HbH. El carácter heterocigoto para una pérdida que elimina los dos genes del mismo cromosoma (deleción *cis*) es frecuente en las personas asiáticas y mediterráneas, al igual que la homocigosidad para la 2 talasemia alfa (deleción *trans*). Ambas producen hipocromía y microcitosis asintomáticas.

En la *enfermedad por HbH*, la producción de HbA va de 25 a 30%. Los fetos acumulan algunas cadenas beta solas (sin pareja). En los adultos, las cadenas beta sin pareja se acumulan y son lo bastante solubles como para formar tetrámeros β_4, denominados HbH. La HbH forma pocas inclusiones en los eritroblastos pero no se precipita en los eritrocitos circulantes. Los sujetos con la enfermedad por HbH padecen una talasemia intermedia caracterizada por anemia hemolítica moderadamente intensa, pero eritropoyesis ineficaz más leve. Es frecuente la supervivencia hasta la etapa media de la edad adulta, sin transfusiones.

El estado homocigoto respecto a la deleción *cis* de la 1 talasemia alfa (hidropesía fetal) origina una ausencia total de síntesis de globina alfa. No se produce hemoglobina fisiológicamente útil, pasado el período embrionario. El exceso de globina gamma forma tetrámeros denominados *Hb Bart* (γ_4) de una extraordinaria afinidad por el oxígeno; prácticamente no suministra O_2 a los tejidos fetales, y con ello produce asfixia, edema hístico (hidropesía fetal), insuficiencia cardíaca congestiva y muerte intrauterina. El rasgo 2 talasémico alfa es frecuente (15 a 20%) en las personas de ascendencia africana. Sin embargo, es una rareza la deleción *cis* de 1 talasemia alfa. Por tanto, la 2 talasemia alfa y la forma *trans* de la 1 talasemia alfa son muy frecuentes, pero la enfermedad por HbH y la hidropesía fetal no se detectan casi nunca.

Desde hace algún tiempo se sabe que algunos sujetos con mielodisplasia o eritroleucemia producen clonas eritrocitarias que contienen HbH. Al parecer el fenómeno se debe a mutaciones en la vía de ATRX que afectan LCR o el cúmulo del gen de globina alfa.

Diagnóstico y tratamiento de las talasemias

El diagnóstico de talasemia mayor beta se hace durante la niñez fácilmente, por la presencia de anemia profunda acompañada de los signos característicos de eritropoyesis ineficaz masiva: hepatoesplenomegalia, microcitosis profunda, una imagen característica del frotis de sangre (fig. 91-5) y mayores niveles de HbF, HbA_2, o ambas. Muchos pacientes requieren hipertransfusión por largo tiempo para mantener el valor hematócrito de 27 a 30%, como mínimo, de modo que se suprima la eritropoyesis. Se precisa esplenectomía cuando las necesidades anuales de transfusión

(volumen de eritrocitos por kilogramo de peso corporal y año) aumentan más de 50%. Pueden resultar útiles los suplementos de ácido fólico. Se recomienda la vacunación contra neumococo, en previsión de una posible esplenectomía, al igual que la vigilancia estrecha en busca de infecciones, úlceras en las piernas y trastornos de las vías biliares. Es necesaria una valoración endocrinológica temprana en busca de intolerancia a la glucosa, disfunción tiroidea y retraso puberal o de los caracteres sexuales secundarios. Muchos pacientes presentan deficiencias endocrinas a causa de la sobrecarga de hierro.

Los pacientes con talasemia beta intermedia presentan estigmas semejantes pero pueden sobrevivir sin hipertransfusiones hechas por largo tiempo. El tratamiento es especialmente problemático debido a que pueden agravar la anemia varios factores, entre los que están las infecciones, el comienzo de la pubertad y la presencia de esplenomegalia e hiperesplenismo. Algunos pacientes pueden beneficiarse en última instancia de la esplenectomía. La eritrona aumentada puede producir absorción excesiva del hierro de alimentos, y hemosiderosis, aun sin transfusión.

La talasemia beta menor (es decir, rasgo talasémico) suele manifestarse por profunda microcitosis e hipocromía con dianocitos, pero la anemia es sólo mínima o leve. El volumen corpuscular medio rara vez supera los 75 fL; el valor hematócrito pocas veces es menor de 30 a 33%. En general, la electroforesis de hemoglobina revela un aumento de la HbA_2 (3.5 a 7.5%), pero algunas formas incluyen HbA_2 normal, de HbF alta, o ambas. Son fundamentales el asesoramiento genético y la educación del paciente. Se debe advertir a los pacientes con rasgo talasémico beta que su cuadro hematológico puede parecerse al de una ferropenia y que puede ser diagnosticado erróneamente. Deben evitarse los suplementos sistemáticos de hierro, en el entendido de que puede producirse ferropenia que necesite complementos de hierro, como en otras personas, durante el embarazo o como consecuencia de hemorragia crónica.

Las personas con rasgo talasémico alfa suelen tener hipocromía ligera y microcitosis, habitualmente sin anemia. Las concentraciones de HbA_2 y HbF son normales. Las personas afectadas sólo requieren asesoramiento genético. La enfermedad por HbH es similar a la talasemia beta intermedia, con la complicación añadida de que la molécula de HbH se comporta como una hemoglobina moderadamente inestable. A los sujetos con enfermedad por HbH se les debe realizar esplenectomía, si surgen anemia excesiva o la necesidad de transfusiones. Se debe evitar el uso de fármacos oxidantes. En los pacientes más afectados puede producirse la muerte por sobrecarga de hierro.

Prevención

En la actualidad en muchos lugares se realiza el diagnóstico prenatal de los síndromes talasémicos. El diagnóstico del DNA se basa en la amplificación por PCR del DNA fetal, obtenido mediante amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriónicas, seguido de hibridación con sondas de oligonucleótidos específicas de alelo. Las sondas se pueden diseñar para detectar de manera simultánea el conjunto de mutaciones que explican 95 a 99% de las talasemias alfa o beta que

aparecen en un determinado grupo étnico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Variantes estructurales talasémicas

Las variantes estructurales talasémicas se caracterizan por síntesis defectuosa y por estructura anormal de las hemoglobinas.

Hemoglobina Lepore

La hemoglobina Lepore [$\alpha_2(\delta\beta)_2$] surge de un entrecruzamiento y recombinación desigual que fusiona el extremo proximal del gen β con el extremo distal del gen beta estrechamente ligado a él. El cromosoma resultante contiene sólo el gen $\delta\beta$ fusionado. La globina Lepore ($\delta\beta$) se sintetiza escasamente, porque el gen fusionado está bajo el control del débil promotor de la globina delta. Los alelos de Hb Lepore tienen un fenotipo similar a la talasemia beta, excepto por la presencia añadida de 2 a 20% de Hb Lepore. Los heterocigotos compuestos de Hb Lepore y un alelo clásico de talasemia beta también pueden sufrir talasemia grave.

Hemoglobina E

La HbE (es decir, $\alpha_2\beta_2^{26Glu\rightarrow Lys}$) es extremadamente frecuente en Camboya, Tailandia y Vietnam. El gen ha aumentado su prevalencia en Estados Unidos a causa de la migración de personas de origen asiático, en especial en California, donde la HbE es la variante que se detecta con mayor frecuencia. La HbE es ligeramente inestable pero no lo suficiente como para acortar significativamente la vida de los eritrocitos. La alta frecuencia del gen de la HbE puede ser resultado del fenotipo talasémico que es consecuencia de su herencia. Los heterocigotos son similares a los que tienen un rasgo talasémico beta leve. Los homocigotos presentan anomalías algo más intensas, pero son asintomáticos. Los heterocigotos compuestos de HbE y un gen de talasemia beta pueden tener talasemia beta intermedia o talasemia beta mayor, lo que depende de la gravedad del gen talasémico heredado simultáneamente.

El alelo β^E contiene sólo un cambio de base, en el codón 26, que produce la sustitución del aminoácido. Sin embargo, esta mutación activa un lugar críptico de corte y empalme del RNA, generando un mRNA de globina estructuralmente anómalo que no es posible traducir a partir de más o menos 50% de la molécula inicial de pre-mRNA. La proporción restante de 40 a 50%, que se corta y empalma normalmente, genera un mRNA funcional que se traduce en globina β^E porque el mRNA maduro es portador del cambio de base que modifica el codón 26.

El asesoramiento genético de las personas con riesgo de HbE debe centrarse en la interacción de la

HbE con la talasemia beta, más que en los homocigotos de HbE, una situación que conlleva microcitosis e hipocromía y que suele ser asintomática, con concentraciones de hemoglobina que rara vez son inferiores a los 10 g/100 mililitros.

Persistencia hereditaria de la hemoglobina fetal

La HPFH se caracteriza por la síntesis ininterrumpida de concentraciones altas de HbF en la edad adulta. No son detectables efectos nocivos, incluso cuando toda la hemoglobina producida es HbF. Estos raros pacientes demuestran de forma convincente, que la prevención o la reversión del cambio de la hemoglobina fetal a la adulta constituiría un tratamiento eficaz de la anemia drepanocítica y la talasemia beta.

Hemoglobinopatías adquiridas

Las dos hemoglobinopatías adquiridas más importantes son la intoxicación por monóxido de carbono y la metahemoglobinemia, que se analiza en otro lugar de este capítulo. El monóxido de carbono tiene mayor afinidad por la hemoglobina, que el oxígeno; puede sustituir a este último y disminuir su aporte. La elevación constante de la concentración de carboxihemoglobina hasta 10 a 15%, como sucede en los fumadores, puede causar policitemia secundaria. La carboxihemoglobina tiene un color rojo cereza y disimula la cianosis que normalmente acompaña al aporte deficiente de O_2 a los tejidos.

También se han descrito anomalías de la biosíntesis de hemoglobina en las discrasias sanguíneas. En algunos pacientes con trastornos mielodisplásicos, eritroleucémicos o mieloproliferativos se puede observar una forma poco intensa de enfermedad por HbH. Las anomalías no revisten la gravedad suficiente como para modificar la evolución de la enfermedad subyacente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento de la hemosiderosis transfusional

Las transfusiones de sangre, practicadas por largo tiempo, pueden dar lugar a infecciones hematógenas, aloinmunización, reacciones febriles y sobrecarga letal de hierro. Una unidad de concentrado de eritrocitos contiene de 250 a 300 mg de hierro (1 mg/ml). El hierro asimilado por la transfusión única de dos unidades de concentrado de eritrocitos equivale a la ingestión de hierro durante uno a dos años. El hierro se acumula en las personas que reciben transfusiones por tiempo largo, porque no existe ningún mecanismo para aumentar la eliminación de hierro; la eritrona aumentada causa la sobrecarga especialmente rápida de hierro, porque la eritropoyesis acelerada estimula la absorción excesiva de hierro de los alimentos. No se deben administrar suplementos de vitamina C porque genera radicales libres en estados de exceso de hierro.

Los pacientes que reciben más de 100 U de concentrado de eritrocitos suelen presentar hemosiderosis. La concentración de ferritina aumenta y va seguida de disfunción endocrina temprana (intolerancia a la glucosa y retraso de la pubertad), cirrosis y miocardiopatía. La biopsia hepática pone de manifiesto la presencia de hierro parenquimatoso y también reticuloendotelial. El aparato de interferencia cuántica superconductor (*superconducting quantum-interference device*, SQUID) es exacto para medir el hierro hepático, pero no se cuenta con él en muchas partes. Los efectos tóxicos en corazón suelen ser insidiosos. La aparición temprana de pericarditis va seguida de disritmias e insuficiencia contráctil (falla de bomba). El comienzo de la insuficiencia es un signo ominoso, porque suele presagiar que se producirá la muerte antes de 12 meses (cap. 336).

La decisión de iniciar el apoyo transfusional a largo plazo debe obligar al médico a emprender la administración de agentes que quelan hierro. El único quelante aprobado del hierro, la deferoxamina (Desferal) es caro y se absorbe mal en el tubo digestivo. Su cinética de unión al hierro requiere una infusión lenta y duradera a través de una bomba medidora. La presencia constante del fármaco mejora la eficacia quelante y protege a los tejidos de las liberaciones ocasionales de la fracción más tóxica del hierro, el hierro de bajo peso molecular, que tal vez no sea secuestrado por las proteínas protectoras. El tratamiento quelante por vía oral con agentes como la deferiprona pareció promisorio en sus comienzos, pero los ensayos clínicos a largo plazo han suscitado serias dudas respecto a su eficacia y seguridad. Algunos agentes orales más nuevos están en fase de investigación en seres humanos.

La desferoxamina es relativamente atóxica. De forma ocasional aparecen cataratas, sordera y

reacciones de irritación cutánea locales, incluyendo urticaria. Las reacciones cutáneas se suelen tratar con antihistamínicos. Se puede lograr un balance negativo de hierro, incluso cuando las necesidades de transfusión sean altas, pero esto solo no evita la morbilidad y la mortalidad a largo plazo de los pacientes que reciben transfusiones por largo tiempo. Se produce un deterioro irreversible de los órganos en niveles relativamente discretos de sobrecarga de hierro, aun cuando no aparezcan síntomas durante muchos años. Para obtener una ventaja clara en cuanto a la supervivencia en casos de talasemia beta mayor, el tratamiento quelante debe empezar antes de los cinco a ocho años de edad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamientos experimentales

Trasplante de médula ósea, geneterapia y manipulación de HbF

El trasplante de médula ósea proporciona células madre (hemoblastos) capaces de expresar la hemoglobina normal; se ha empleado en un gran número de pacientes con talasemia beta y en una cifra menor de pacientes con anemia drepanocítica. Al principio en la evolución de la enfermedad, antes de que se produzca daño de los órganos, el trasplante es curativo en 80 a 90% de los pacientes. En los centros con mucha experiencia, la mortalidad relacionada con el tratamiento es inferior a 10%. Con el tratamiento "corriente" es posible la supervivencia hasta la edad adulta, razón por la cual es mejor tomar la decisión de trasplantar en consulta con centros especializados.

La geneterapia de la talasemia y la drepanocitosis ha sido una meta difícil de alcanzar. La escasa eficacia de la captación de los vectores génicos por las células madre hematopoyéticas que no se dividen, ha resultado desalentadora. Este problema podría resolverse con vectores del tipo de los lentivirus, capaces de transducir células que no se dividen.

Restablecer niveles altos de síntesis de hemoglobina fetal debe mejorar los síntomas de la talasemia beta. Los agentes citotóxicos como la hidroxiurea o la citarabina estimulan la consecución de niveles altos de síntesis de HbF, probablemente merced a la estimulación de una población de células progenitoras primitivas productoras de la HbF (es decir, progenitores de células F). Desgraciadamente, hasta el momento no se ha identificado un régimen terapéutico que mejore las manifestaciones clínicas de la talasemia beta. Los butiratos estimulan la producción de HbF, pero sólo de forma transitoria. En fechas recientes se ha encontrado que la administración "en pulsos" o intermitente sostiene la inducción de la HbF en la mayoría de los pacientes con anemia drepanocítica. No está claro si el butirato tendrá una actividad similar en los pacientes con talasemia beta.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Crisis aplásicas e hipoplásicas en los pacientes con hemoglobinopatías

Los pacientes con anemia hemolítica con frecuencia experimentan un descenso alarmante del valor hematócrito durante las enfermedades agudas, e inmediatamente después de éstas. Durante las enfermedades inflamatorias agudas en casi todas las personas se produce supresión de la médula ósea. En individuos que tienen una vida eritrocitaria breve, la supresión también afecta en grado mucho mayor el número de tales células. Las crisis hipoplásicas mencionadas suelen ser transitorias y ceden por sí solas antes de ser necesaria alguna intervención.

La *crisis aplásica* alude al cese profundo de la actividad eritroide en los pacientes con anemia hemolítica crónica. Se acompaña de disminución rápida del valor hematócrito. Los episodios suelen mostrar resolución espontánea. Las crisis aplásicas se deben a la infección por una cepa concreta de parvovirus (B19A). Los niños infectados por este virus suelen presentar inmunidad permanente. No es frecuente que las crisis aplásicas recidiven y es raro que aparezcan en los adultos. El tratamiento requiere medición seriada y frecuente del valor hematócrito y del recuento de reticulocitos. Si la anemia se torna sintomática, se emprenderán las transfusiones como terapéutica de apoyo. Una gran parte de las crisis se resuelven de forma espontánea en una o dos semanas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Ataga KI, Orringa EP: Hypercoagulability in sickle cell disease: a curious paradox. Am J. Med 115:721, 2003 [PMID: 14693325]

Benz EJ: Hemoglobin variants associated with hemolytic anemia, altered oxygen affinity, and methemoglobinemias, in *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3d ed, R Hoffman et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 554–561

Brugnara C et al: Therapy with oral clotrimazole induces inhibition of the Gardos channel and reduction of erythrocyte dehydration in patients with sickle cell disease. J Clin Invest 97:1227, 1996 [PMID: 8636434]

Clasta S, Vichinsky EP: Managing sickle cell disease. BMJ 327:1151, 2003

DeSimone J et al: Maintenance of elevated fetal hemoglobin levels by decitabine during dose interval treatment of sickle cell anemia. Blood 99:3905, 2002 [PMID: 12010787]

Embury SH, Vichinsky EP: Sickle cell disease, in *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3d ed, R Hoffman et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 510–554

Forget BG: Thalassemia syndromes, in *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3d ed, R Hoffman et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 485–510

Olivieri NF: The beta-thalassemias. N Engl J Med 341:99, 1999 [PMID: 10395635]

Steinberg MH, Benz EJ JR: Pathobiology of the human erythrocyte and its hemoglobins, in *Hematology: Basic Principles and Practice*, 3d ed, R Hoffman et al (eds). New York, Churchill Livingstone, 2000, pp 356–367

Vichinsky E: New therapies in sickle cell disease. Lancet 360:629, 2002 [PMID: 12241949]

Ware RE et al: Predictors of fetal hemoglobin response in children with sickle cell anemia receiving hydroxyurea therapy. Blood 99:10, 2002 [PMID: 11756146]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anemias megaloblásticas: introducción

Las anemias megaloblásticas son procesos originados por una alteración de la síntesis del DNA. Las células más afectadas son las que tienen un recambio más rápido, en particular los precursores hematopoyéticos y las células del epitelio digestivo. La multiplicación celular es lenta pero el desarrollo del citoplasma prosigue normalmente, y por eso las células megaloblásticas tienden a ser grandes, con un cociente RNA/DNA aumentado. Los progenitores eritroides megaloblásticos tienden a destruirse en la médula. De ahí que la celularidad medular esté aumentada a menudo, pero la producción de eritrocitos está disminuida, trastorno que se denomina *eritropoyesis ineficaz* (cap. 52).

La mayor parte de las anemias megaloblásticas se deben a una carencia de cobalamina (vitamina B_{12}), de ácido fólico, o de ambos. En el cuadro 92-1 se enumeran las distintas entidades clínicas vinculadas a la anemia megaloblástica.

Cuadro 92-1. Clasificación de las anemias megaloblásticas

CARENCIA DE COBALAMINA
I. Aporte insuficiente: vegetarianos (poco frecuente)
II. Malabsorción
A. Liberación defectuosa de cobalamina de los alimentos
1. Aclorhidria gástrica
2. Gastrectomía parcial
3. Fármacos que bloquean la secreción de ácido
B. Producción insuficiente del factor intrínseco (IF)
1. Anemia perniciosa
2. Gastrectomía total
3. Ausencia congénita o alteración funcional del IF (poco frecuente)
C. Enfermedades del íleon terminal
1. Esprue tropical
2. Esprue no tropical
3. Enteritis regional

4. Resección intestinal
5. Neoplasias y procesos granulomatosos (poco frecuentes)
6. Malabsorción selectiva de cobalamina (síndrome de Imerslund) (poco frecuente)
D. Factores que compiten con la cobalamina
1. Cestodos del pescado (*Diphyllobothrium latum*)
2. Bacterias: síndrome del "asa ciega"
E. Fármacos: ácido *p*-aminosalicílico, colquicina, neomicina
III. Otros
A. Óxido nitroso
B. Déficit de transcobalamina II (poco frecuente)
C. Defectos enzimáticos congénitos (poco frecuentes)
CARENCIA DE ÁCIDO FÓLICO
I. Aporte insuficiente: alimentación desequilibrada (frecuente en alcohólicos, adolescentes y algunos niños)
II. Aumento de necesidades
A. Embarazo
B. Lactancia
C. Neoplasias malignas
D. Aumento de la hematopoyesis (anemias hemolíticas crónicas)
E. Procesos exfoliativos crónicos de la piel
F. Hemodiálisis
III. Malabsorción
A. Esprue tropical
B. Esprue no tropical
C. Fármacos: fenilhidantoína, barbitúricos, ¿etanol?
IV. Alteración del metabolismo
A. Inhibidores de la reductasa de dihidrofolato: metotrexato, pirimetamina, triamtereno, pentamidina, trimetoprim
B. Alcohol
C. Déficit enzimáticos raros: reductasa de dihidrofolato y otros
OTRAS CAUSAS
I. Fármacos que alteran el metabolismo del DNA
A. Antagonistas de las purinas: 6-mercaptopurina, azatioprina, etcétera
B. Antagonistas de la pirimidina: 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina, etcétera
C. Otros: procarbazina, hidroxiurea, aciclovir, zidovudina

II. Trastornos metabólicos (poco frecuentes)
A. Aciduria orótica hereditaria
B. Síndrome de Lesch-Nyhan
C. Otros
III. Anemia megaloblástica de causa desconocida
A. Anemia megaloblástica refractaria
B. Síndrome de di Guglielmo[a]
C. Anemia diseritropoyética congénita

[a] Una forma de leucemia mieloide aguda con cambios displásicos atípicos en la serie eritroide.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Consideraciones fisiológicas y bioquímicas

Ácido fólico

El ácido fólico es el nombre común del ácido pteroilmonoglutámico, que sintetiza muchos vegetales y bacterias diferentes. Las frutas y las verduras constituyen la principal fuente alimentaria de esta vitamina. Algunas formas de ácido fólico que se encuentran en los alimentos son lábiles y pueden destruirse con la cocción. Las necesidades diarias mínimas son normalmente de unos 50 μg, pero esta cantidad puede elevarse varias veces en los períodos de aumento de las demandas metabólicas, como ocurre durante el embarazo.

La asimilación de cantidades suficientes de ácido fólico depende del tipo de alimentación y de la manera de preparar los alimentos. En muchos alimentos, los folatos están en buena parte conjugados con una cadena de residuos de ácido glutámico. Esta cadena lateral, que es muy polar, disminuye la absorción de la vitamina. Sin embargo, en la luz intestinal, las conjugasas (glutamil-γ-carboxipeptidasas) convierten a los poliglutamatos en monoglutamatos y diglutamatos, que se absorben fácilmente en el yeyuno proximal.

El folato del plasma se encuentra principalmente bajo la forma de N^5-metiltetrahidrofolato, un monoglutamato que pasa al interior de las células después de trasladarse por un portador que es específico para las formas tetrahidro de la vitamina. Una vez en la célula, el grupo N^5-metilo se separa gracias a una reacción que exige la presencia de cobalamina (véase más adelante en el presente capítulo) y entonces el folato se vuelve a convertir en la forma poliglutamato. La conjugación a poliglutamato puede servir para que las células retengan el folato.

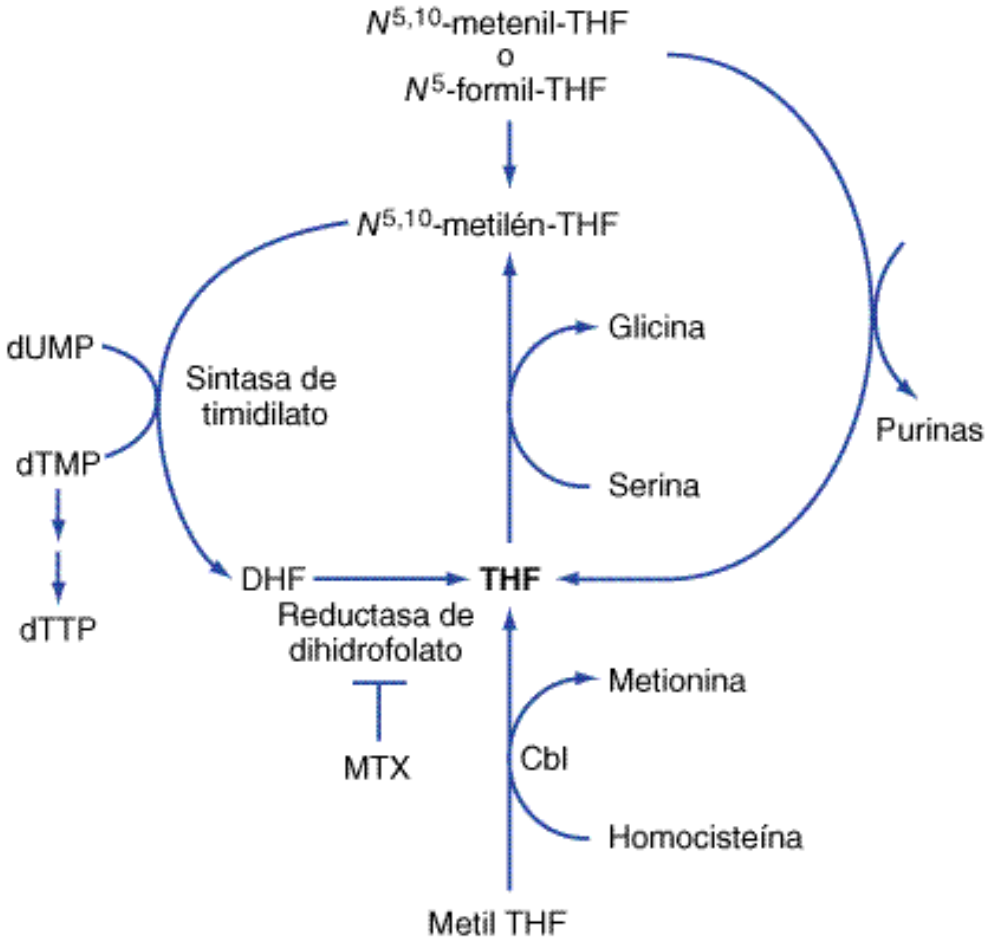
En el plasma, la leche y otros líquidos corporales existe una proteína que une el folato. Se desconoce la función de este fijador del folato y de su precursor unido a la membrana, ya que ni el fijador ni el precursor tienen relación con el portador del tetrahidrofolato.

Las personas normales tienen 5 a 20 mg de ácido fólico en diversos depósitos corporales, la mitad de ellos en el hígado. En vista de las necesidades mínimas diarias, no es de extrañar que pueda aparecer un déficit en un plazo de meses si se interrumpe el aporte alimentario o la absorción intestinal.

La función primordial de los compuestos de folato es transferir las unidades de un carbono, como los grupos metilo o formilo, a diversos compuestos orgánicos (fig. 92-1). Estas unidades de un

carbono suelen proceder de la serina, que reacciona con el tetrahidrofolato para dar glicina y $N^{5,10}$-metilentetrahidrofolato. Otra fuente de metilos es el ácido formiminoglutámico, un producto intermediario del catabolismo de la histidina, que dona su grupo formimino al tetrahidrofolato para dar N^{5}-formiminotetrahidrofolato y ácido glutámico. Estos derivados dan acceso a una reserva de donadores interconvertibles que está integrada por los derivados del tetrahidrofolato que transportan diversas unidades de un carbono. Los productos que forman esta reserva pueden donar sus unidades de un carbono a los correspondientes aceptores para formar productos intermediarios del metabolismo que al final se convierten en los bloques de construcción que se utilizan para la síntesis de las macromoléculas. Los bloques de construcción más importantes son: 1) las purinas, cuyos átomos C-2 y C-8 son introducidos en reacciones dependientes del folato, 2) el desoxitimidilato monofosfato (*deoxythymidylate monophosphate*, dTMP), que se sintetiza a partir del $N^{5,10}$-metilentetrahidrofolato y el desoxiuridilato monofosfato (*deoxyuridylate monophosphate*, dUMP) y 3) la metionina, que se forma al transferirse un grupo metilo desde el N^{5}-metiltetrahidrofolato a la homocisteína (la figura 92-1 ilustra dos de estas tres reacciones).

FIGURA 92-1.



Metabolismo del folato. El folato resulta esencial para la síntesis *de novo* de las purinas, del desoxitimidilato monofosfato (dTMP) y de la metionina, sirviendo como portador intermediario de los fragmentos de un carbono que se utilizan en la biosíntesis de estos compuestos. Su forma activa es el tetrahidrofolato (THF). El THF capta los fragmentos de un carbono procedentes principalmente de la serina, la cual se convierte en glicina en el curso de la reacción. En la síntesis de las purinas, el fragmento de un carbono primero se oxida a nivel del ácido fórmico y luego se transfiere al sustrato. Durante la síntesis de la metionina, reacción que precisa cobalamina, el fragmento de un carbono primero se reduce a nivel de un grupo metilo y luego se transfiere a la homocisteína. En estas reacciones se libera el cofactor THF que, inmediatamente, puede actuar en otro cielo de transferencia de unidades de un carbono. En cambio, durante la producción de dTMP a partir del dUMP, el fragmento de un carbono se reduce pasando del formaldehído a un grupo metilo en el curso de la reacción de transferencia. Los átomos de hidrógeno utilizados para esta reducción proceden del cofactor que, por tanto, se libera no como THF sino como dihidrofolato (DHF). Para volver a participar en el ciclo de transferencias de un carbono, el DHF tiene que volver a reducirse y pasar a THF, reacción que cataliza la reductasa de dihidrofolato.

En todas las reacciones de transferencia de un carbono, salvo en una, se forma tetrahidrofolato, el cual puede aceptar inmediatamente un carbono más y volver a entrar en la reserva de los donantes de metilos. La única excepción es la reacción de la sintasa de timidilato (dUMP → dTMP), donde se produce dihidrofolato (fig. 92-1). Éste tiene que reducirse a tetrahidrofolato por la enzima reductasa de dihidrofolato antes de que pueda volver a la reserva de donantes de metilos. Existen varios fármacos capaces de inhibir a la reductasa de dihidrofolato (cuadro 92-1) y desviar al folato de la reserva para producir un estado equivalente a la carencia de folatos a pesar de que en los tejidos haya unas concentraciones normales de esta vitamina.

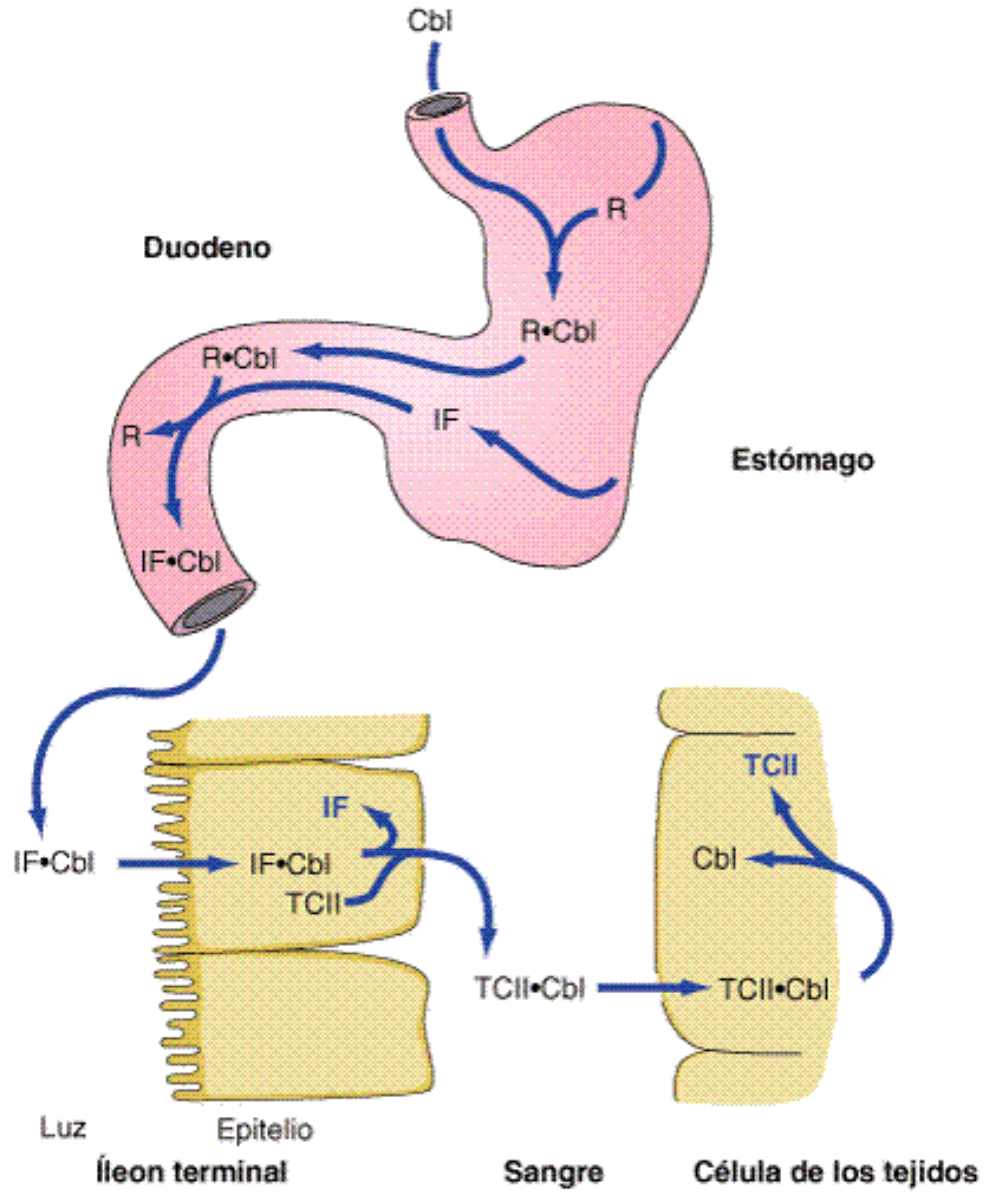
Cobalamina

Esta vitamina es un compuesto organometálico complejo en el que un átomo de cobalto está situado dentro de un anillo de corrina, cuya estructura es similar a la porfirina de la que se forma el hemo. Pero, a diferencia del hemo, la cobalamina no puede sintetizarse en el organismo y tiene que ser aportada con los alimentos. La única fuente alimentaria de la cobalamina son los productos de origen animal: carne y productos lácteos. Las necesidades diarias mínimas de cobalamina son de 2.5 microgramos.

Durante la digestión gástrica, la cobalamina se libera de los alimentos y forma un complejo estable con un factor de unión llamado R, que es una de las glucoproteínas de un grupo muy afín y de función desconocida que se encuentran en las secreciones (p. ej., la saliva, la leche, el jugo gástrico y la bilis), en los fagocitos y en el plasma. Al llegar al duodeno, el complejo cobalamina-R se digiere, separándose la cobalamina que, seguidamente, se une al factor intrínseco (*intrinsic factor*, IF). Esta glucoproteína de 50 kDa es elaborada por las células parietales gástricas. La secreción del factor intrínseco suele ser paralela a la de ácido clorhídrico. El complejo cobalamina-IF es resistente a la digestión proteolítica y llega al íleon distal, donde existen unos receptores específicos en el borde en cepillo de la mucosa que fijan y absorben el complejo cobalamina-IF. Por tanto, el factor intrínseco, lo mismo que la transferrina con respecto al hierro, actúa como proteína transportadora que penetra directamente en las células. El complejo cobalamina-IF unido al receptor se absorbe

por las células de la mucosa del íleon, donde el IF se destruye y la cobalamina pasa a otra proteína de transporte, la transcobalamina (TC) II. De inmediato, el complejo cobalamina-TC II se secreta a la circulación, de la que es captado inmediatamente por el hígado, la médula ósea y otras células. En la figura 92-2 se muestra la vía de absorción de la cobalamina. En condiciones normales, se almacenan en el hígado unos 2 mg de cobalamina, y otros 2mg en otras partes del cuerpo. Dadas las necesidades mínimas diarias, se necesitarían de tres a seis años para que una persona normal presentara una carencia de cobalamina si la absorción de ésta se interrumpiera súbitamente.

Figura 92-2.



Asimilación de la cobalamina. Al llegar al estómago, la cobalamina de la dieta (Cbl) forma un complejo con la proteína de unión R. Una vez digerida esta proteína, la cobalamina pasa a unirse al factor intrínseco (IF). Este complejo avanza por el intestino hasta llegar a los receptores específicos situados en la mucosa del íleon distal. La Cbl que penetra en las células de la mucosa intestinal se traslada seguidamente a la transcobalamina II (TC II), que circula en el plasma hasta que acaba uniéndose a los receptores situados en las células de todo el cuerpo y penetra en su interior.

Aunque la TC II es el aceptor de la cobalamina recién absorbida, la mayoría de la cobalamina

circulante va unida a la TC I, una glucoproteína semejante al factor R gástrico. La TC I parece que deriva en parte de los leucocitos. La paradoja de que gran parte de la cobalamina circulante esté unida a la TC I y no a la TC II, a pesar de que la TC II es la que traslada al principio toda la cobalamina absorbida en el intestino, se explica por el hecho de que la cobalamina unida a la TC II desaparece rápidamente de la sangre ($t_{1/2}$ cercano a 1 h), mientras que la eliminación de la cobalamina unida a la TC I exige muchos días. Se desconoce la función de la transcobalamina I.

La cobalamina es un cofactor esencial para dos enzimas de las células humanas: la sintasa de metionina y la sintasa de metilmalonil-coenzima A (CoA). Existen dos formas de cobalamina con actividad metabólica que se diferencian por el grupo alquilo unido a la sexta posición de coordinación del átomo de cobalto: la metilcobalamina y la adenosilcobalamina. El preparado vitamínico que se emplea con fines terapéuticos es la cianocobalamina (llamada también vitamina B_{12}). La cianocobalamina carece de papel fisiológico conocido y tiene que convertirse en una forma biológicamente activa antes de poder utilizarse por los tejidos.

La metilcobalamina es la forma requerida por la sintasa de metionina, que cataliza la conversión de homocisteína en metionina (fig. 92-1). Cuando esta reacción está alterada, se trastorna el metabolismo del folato y es este trastorno el sustrato del defecto de la síntesis de DNA y del patrón de maduración megaloblástica que se observa en los pacientes con carencia de cobalamina. Cuando hay carencia de cobalamina, el N^5-metiltetrahidrofolato no conjugado que acaba de pasar a la circulación no puede convertirse en otras formas de tetrahidrofolato mediante una transferencia de metilos. Ésta es la llamada hipótesis del atrapamiento de folatos. Como el N^5-metiltetrahidrofolato es un mal sustrato de la enzima de conjugación, gran parte del mismo se mantiene en forma no conjugada y sale lentamente de las células. Así aparece el déficit hístico de folatos y, en seguida, la eritropoyesis megaloblástica. Esta hipótesis explica que los depósitos de folato estén considerablemente disminuidos en la carencia de cobalamina y que haya una disminución desproporcionada de los folatos conjugados con respecto a los no conjugados, aunque en el suero existan valores de folato normales o supranormales. También ayuda esto a explicar que los folatos en grandes dosis sean capaces de producir una remisión hematológica parcial en los pacientes con carencia de cobalamina.

Las alteraciones megaloblásticas tanto en la carencia de cobalamina como en la de folato, así como en el tratamiento con metotrexato, guardan relación con una deficiencia de producción de dTMP. Además, el exceso de desoxiuridilato que se acumula puede fosforilarse e incorporarse erróneamente al DNA en lugar del timidilato; el emparejamiento de bases puede resultar afectado por este reemplazo de U por T.

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína están elevadas tanto en la carencia de folatos como en la de cobalamina, y las concentraciones plasmáticas altas de homocisteína parecen ser un factor de riesgo para las trombosis arteriales y venosas. Sin embargo, aún se ignora si la hiperhomocisteinemia debida a la carencia de folatos o de cobalamina predispone a las trombosis o altera su respuesta al tratamiento.

La disminución de la conversión de homocisteína en metionina también puede ser, en parte, responsable de las complicaciones neurológicas de la carencia de cobalamina (véase más adelante en el presente capítulo). La metionina que se forma en esta reacción es indispensable para producir colina y para la síntesis de los fosfolípidos que contienen colina. Se defiende la hipótesis de que la lesión del sistema nervioso se debe, por lo menos en parte, a la interferencia de estos procesos producida por la menor producción de metionina que existe en la carencia de cobalamina.

La adenosilcobalamina es necesaria para convertir la metilmalonil-coenzima A (CoA) en succinil-CoA. La falta de este cofactor produce una mayor concentración hística de metilmalonil-CoA y de su precursor, la propionil-CoA. En consecuencia, se sintetizan ácidos grasos no fisiológicos que tienen un número impar de átomos de carbono y que se incorporan a los lípidos neuronales. Esta alteración bioquímica también puede favorecer las complicaciones neurológicas de la carencia de cobalamina (véase más adelante en el presente capítulo).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos clínicos

Clasificación de las anemias megaloblásticas

(Cuadro 92-1) La causa de la anemia megaloblástica varía en las distintas partes del mundo. En las zonas templadas, las formas de anemia megaloblástica más frecuentes son la carencia de folatos en los alcohólicos y la anemia perniciosa. En ciertas regiones próximas al ecuador, abunda el esprue tropical endémico, que es una causa importante de anemia megaloblástica, mientras que en los países escandinavos se observan casos originados por la infestación por un cestodo del pescado: *Diphyllobothrium latum.*

El aporte de cobalamina con los alimentos es más que suficiente para las necesidades del organismo, salvo en los vegetarianos estrictos y en sus lactantes alimentados al pecho. Por tanto, la carencia de cobalamina se debe casi siempre a malabsorción. En cambio, el aporte de ácido fólico con los alimentos es mínimo en muchas partes del mundo. Además, como los depósitos corporales de folato son más o menos escasos, su carencia puede aparecer súbitamente si hay períodos de menor consumo de alimentos o un aumento de las demandas metabólicas. Por último, la carencia de ácido fólico puede deberse a malabsorción. Es frecuente que coexistan en el mismo paciente dos o más de estos factores.

Las carencias mixtas de cobalamina y ácido fólico tampoco son infrecuentes. Los pacientes con esprue tropical suelen padecer carencia de ambas vitaminas. La lesión bioquímica que da lugar a la maduración megaloblástica de la médula ósea produce también alteraciones estructurales y funcionales de las células epiteliales de la mucosa intestinal, que proliferan a gran velocidad. De ahí que la carencia importante de una de esas vitaminas pueda causar malabsorción de la otra. Además, como se mencionó antes, la carencia de cobalamina provoca una disminución secundaria del ácido fólico que contienen las células.

Finalmente, las anemias megaloblásticas pueden inducirse por factores no relacionados con un déficit vitamínico. Muchos de esos casos se deben a uno o más de los múltiples fármacos que interfieren la síntesis del DNA. Con menos frecuencia se encuentra maduración megaloblástica en ciertos defectos adquiridos de las células madre hematopoyéticas. Los más raros de todos son los déficit enzimáticos congénitos específicos.

Déficit de cobalamina

Las manifestaciones clínicas de la carencia de cobalamina provienen de la sangre, el aparato digestivo y el sistema nervioso.

Las manifestaciones hematológicas se deben casi siempre a la anemia, aunque en casos muy raros aparece púrpura a causa de una trombocitopenia. Los síntomas de la anemia pueden consistir en debilidad, mareo, vértigos y acúfenos, así como palpitaciones, angina y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. En la exploración física, el paciente con una carencia florida de cobalamina está pálido y tiene un ligero tinte ictérico en los ojos y la piel. La hiperbilirrubinemia guarda relación con el rápido recambio de las células eritroides en la médula ósea. El pulso es rápido y el corazón puede estar agrandado; con frecuencia se auscultará un soplo sistólico de expulsión.

Las manifestaciones digestivas reflejan los efectos de la carencia de cobalamina sobre el epitelio digestivo, cuya renovación es rápida. Algunas veces el paciente se queja de lengua dolorosa o ardiente que, en la inspección, es lisa y de color rojo intenso. También puede haber anorexia acompañada de una moderada pérdida de peso y, quizá, de diarrea y otros síntomas digestivos. Estas últimas manifestaciones pueden deberse en parte a la megaloblastosis del epitelio del intestino delgado, que da lugar a malabsorción.

Es frecuente que las manifestaciones neurológicas no remitan por completo con el tratamiento. Desde el punto de vista anatomopatológico, los primeros cambios consisten en desmielinización, seguida de degeneración axonal y, al final, de la muerte de las neuronas; en su estadio final estas lesiones son, por supuesto, irreversibles. Los lugares afectados son los nervios periféricos; la médula espinal, donde los cordones posteriores y laterales sufren desmielinización; y el propio cerebro. Los signos y síntomas consisten en parestesias y pérdida de la sensibilidad en los miembros (las manifestaciones neurológicas más precoces), debilidad y ataxia. Puede haber trastornos de los esfínteres. Los reflejos pueden estar atenuados o exaltados. Los signos de Romberg y Babinski pueden ser positivos, y con frecuencia disminuye la sensibilidad vibratoria y de posición. Los trastornos del pensamiento varían desde irritabilidad y pérdida de memoria hasta una demencia intensa o una franca psicosis. Hay que insistir en que las *manifestaciones neurológicas pueden aparecer en los pacientes con un hematócrito normal* y con índices eritrocitarios igualmente normales. Aunque posee muchos beneficios, los suplementos de folato de los alimentos pueden incrementar la probabilidad de las presentaciones neurológicas del déficit de cobalamina.

En los pacientes típicos, en los que predomina el problema hematológico, la sangre y la médula ósea muestran los cambios megaloblásticos característicos (descritos más adelante en "Diagnóstico"). La anemia puede ser muy intensa (no es raro un hematócrito de 15 a 20%), pero los pacientes la toleran sorprendentemente bien debido a que se produce con lentitud.

Liberación defectuosa de la cobalamina de los alimentos

La cobalamina de los alimentos está estrechamente ligada a las enzimas de la carne y se separa de estas enzimas por el ácido clorhídrico y la pepsina en el estómago. Es frecuente que las personas de más de 70 años de edad sufran de aclorhidria. Por ello, son incapaces de liberar la cobalamina de

sus fuentes alimentarias pero conservan la capacidad de absorber la vitamina B_{12} cristalina, que es la forma más habitual en los preparados polivitamínicos. No se ha determinado con precisión la incidencia exacta de este defecto de la liberación de cobalamina de los alimentos; las estimaciones oscilan entre 10% y más de 50% en las personas de más de 70 años de edad. Sólo una minoría de estas personas llega a desarrollar una carencia franca de cobalamina, pero muchas tienen alteraciones bioquímicas, como una concentración baja de cobalamina ligada a TC II y concentraciones altas de homocisteína, que presagian una carencia de cobalamina (véase más adelante en el presente capítulo).

De forma análoga, las personas tratadas con fármacos que suprimen la producción de ácido gástrico, como el omeprazol, pueden ser incapaces de liberar cobalamina de los alimentos. Sin embargo, los inhibidores de la bomba de protones no inhiben la secreción de IF por las células parietales.

Anemia perniciosa

La anemia perniciosa, considerada la causa más frecuente de la carencia de cobalamina, se debe a la ausencia de factor intrínseco, sea por atrofia de la mucosa gástrica o por la destrucción autoinmunitaria de las células parietales. Se observa principalmente en las personas descendientes del norte de Europa y en los afroamericanos, y es mucho menos frecuente en el sur de Europa y en los asiáticos. Afecta por igual a varones y mujeres. Es una enfermedad propia de los ancianos, el promedio de edad a la que aparece es de 60 años; es rara en menores de 30 años, aunque puede observarse una anemia perniciosa atípica en niños menores de 10 años (anemia perniciosa juvenil). Los procesos hereditarios en los que un estómago histológicamente normal secreta un factor intrínseco anormal o no secreta nada producen una carencia de cobalamina durante la lactancia o la primera infancia.

La incidencia de la anemia perniciosa es bastante mayor en los pacientes con otros procesos de origen inmunitario conocido, como la enfermedad de Graves, el mixedema, la tiroiditis, la insuficiencia suprarrenal idiopática, el vitíligo y el hipoparatiroidismo. Los pacientes con anemia perniciosa presentan también anticuerpos circulantes anormales relacionados con su enfermedad; 90% tiene anticuerpos contra las células parietales gástricas, dirigido contra la trifosfatasa de adenosina (ATPasa) H^+, K^+ y 60% de anticuerpos contra el factor intrínseco. También se encuentran anticuerpos contra las células parietales en un 50% de los pacientes con atrofia gástrica pero sin anemia perniciosa, así como en un 10 a 15% de una población de pacientes no seleccionada, mientras que los anticuerpos contra el factor intrínseco no suelen aparecer en esos enfermos. Los familiares de los pacientes con anemia perniciosa tienen mayor incidencia de padecer esta enfermedad, e incluso los familiares no afectados clínicamente pueden tener anticuerpos contra el factor intrínseco en el suero. Por último, el tratamiento con glucocorticoides puede contrarrestar la enfermedad.

Se supone que la destrucción de las células parietales en la anemia perniciosa está producida por

linfocitos T citotóxicos. La anemia perniciosa es excepcionalmente frecuente en los pacientes con agammaglobulinemia, lo que sugiere que el sistema de la inmunidad celular desempeña un papel en su patogenia. Por lo contrario, *Helicobacter pylori* no produce destrucción de las células parietales en la anemia perniciosa.

El dato más característico de la anemia perniciosa es la atrofia gástrica de la porción del estómago secretora de ácido y pepsina; el antro está respetado. Las otras alteraciones son secundarias al déficit de cobalamina; entre ellas están los cambios megaloblásticos del epitelio gástrico e intestinal, y las lesiones neurológicas descritas anteriormente. Las alteraciones del epitelio gástrico adoptan la forma de una atipia celular en las muestras de la citología gástrica, un dato que debe distinguirse con todo cuidado de las alteraciones citológicas observadas en las neoplasias malignas gástricas.

Las *manifestaciones clínicas* son principalmente las de la carencia de cobalamina ya descritas. La enfermedad es de comienzo insidioso y empeora lentamente. Los análisis de laboratorio descubrirán hipergastrinemia y aclorhidria refractaria a la pentagastrina, así como las demás alteraciones hematológicas y de laboratorio descritas bajo el epígrafe "Diagnóstico".

En los pacientes con anemia perniciosa, con el tratamiento de reposición apropiado deben corregirse por completo y para el resto de la vida todas las alteraciones originadas por la carencia de cobalamina, salvo que se hayan producido lesiones irreversibles del sistema nervioso antes del tratamiento. Sin embargo, estos pacientes están sumamente predispuestos a la aparición de pólipos gástricos y tienen una inci-dencia de cáncer de estómago que se acerca al doble de lo normal. Por tanto, son siempre aptos para un seguimiento con pruebas frecuentes del guayaco en heces, y endoscopia.

Posgastrectomía

Después de la gastrectomía total o de una lesión extensa de la mucosa gástrica como, por ejemplo, tras la ingestión de agentes corrosivos, puede aparecer una anemia megaloblástica debida a la falta de la fuente de secreción de factor intrínseco. En estos pacientes la cobalamina administrada por vía oral se absorbe menos. También puede aparecer anemia megaloblástica tras la gastrectomía parcial, pero su incidencia es menor que en la gastrectomía total. La causa de la carencia de cobalamina tras la gastrectomía parcial no está clara; se ha propuesto un trastorno de la liberación de cobalamina de los alimentos y la proliferación bacteriana excesiva en el intestino, pero no es frecuente la respuesta a los antibióticos.

Microorganismos intestinales

Puede aparecer una anemia megaloblástica cuando hay estasis del contenido intestinal producida por lesiones anatómicas (estrecheces, divertículos, anastomosis, "asas ciegas") o seudoobstrucción (diabetes mellitus, esclerodermia, amiloidosis). Esta anemia se debe a la colonización del intestino delgado por grandes masas de bacterias que consumen la cobalamina intestinal antes de su absorción. También puede verse esteatorrea en esas circunstancias, porque el metabolismo de las

sales biliares se altera cuando el intestino está muy colonizado por las bacterias. Se han observado mejorías hematológicas después de administrar antibióticos, como la tetraciclina y la ampicilina, por vía oral. Se encuentra anemia megaloblástica en las personas parasitadas por el cestodo del pescado *D. latum*. La anemia se ha atribuido a que el parásito compite con el hospedador consumiendo la cobalamina. La destrucción del cestodo elimina el problema.

Alteraciones del íleon

Por lo común se encuentra déficit de cobalamina en el esprue tropical, mientras que es una complicación excepcional en el esprue no tropical (enteropatía sensible al gluten; cap. 275). Prácticamente cualquier proceso que afecte a la capacidad de absorción del íleon distal puede producir una carencia de cobalamina. En tal caso se encuentran ciertas entidades específicas como la enteritis regional, la enfermedad de Whipple y la tuberculosis. La afección segmentaria del íleon distal por un proceso difícil puede producir anemia megaloblástica sin ninguna otra manifestación de malabsorción intestinal, como la esteatorrea. También se observa malabsorción de cobalamina en las resecciones del íleon. El síndrome de Zollinger-Ellison (intensa hiperacidez gástrica debida a un tumor secretor de gastrina) puede producir malabsorción de cobalamina debida a la acidificación del medio intestinal. En este caso, la transferencia de la vitamina desde el fijador R al factor intrínseco se efectúa más lentamente y está dificultada la unión del complejo cobalamina-IF a los receptores del íleon. La pancreatitis crónica también puede producir malabsorción de cobalamina al reducir el paso de la vitamina desde el fijador R al factor intrínseco. Este trastorno puede descubrirse realizando pruebas de la absorción de la cobalamina (véase más adelante, "Prueba de Schilling"), pero siempre es leve y nunca ocasiona una carencia de cobalamina con cuadro clínico. Por último, hay un proceso congénito raro, la enfermedad de Imerslund-Gräsbeck, donde el defecto selectivo de la absorción de la cobalamina conlleva proteinuria. Las personas afectadas tienen una mutación en la cubulina, un receptor que interviene en la absorción intestinal del complejo cobalamina-factor intrínseco.

Óxido nitroso

La inhalación de óxido nitroso como anestésico destruye la cobalamina endógena. En el empleo habitual, la magnitud de estos efectos no basta para provocar una carencia clínica de cobalamina, pero la exposición repetida o prolongada (>6 h), en especial en los pacientes ancianos con reservas de cobalamina en situación límite, pueden producirse una anemia megaloblástica severa, déficit neurológicos agudos, o ambos.

Déficit de ácido fólico

Desde enero de 1998 se ha añadido ácido fólico a todos los productos de cereales enriquecidos por orden de la Food and Drug Administration (FDA), de Estados Unidos; en consonancia con ello ha disminuido notablemente la incidencia de la carencia de ácido fólico. Los pacientes con carencia de ácido fólico tienen más tendencia a padecer un estado de malnutrición subyacente que los afectados por la carencia de cobalamina. Las manifestaciones digestivas son parecidas, pero pueden ser más

amplias y más graves que las de la anemia perniciosa. Es frecuente que haya diarrea y que aparezcan queilosis y glositis. Sin embargo, a diferencia de la carencia de cobalamina, no existen alteraciones neurológicas.

Las manifestaciones hematológicas de la carencia de ácido fólico son las mismas que las de la carencia de cobalamina. En general, la carencia de ácido fólico se puede atribuir a uno o más de los siguientes factores: aporte alimentario insuficiente, aumento de las demandas o malabsorción.

Aporte insuficiente

Los alcohólicos con frecuencia presentan un déficit de folatos porque su principal fuente de calorías son las bebidas alcohólicas. Los licores y las bebidas alcohólicas de alta graduación carecen prácticamente de ácido fólico, y en la cerveza y el vino no hay una cantidad suficiente de este nutriente para satisfacer las necesidades diarias. Además, el alcohol puede interferir en el metabolismo del folato. Los adictos a los narcóticos también están predispuestos a una carencia de folatos a causa de la malnutrición. Presentan también una carencia de folato muchos ancianos y personas indigentes que se mantienen principalmente a base de alimentos enlatados o de "té y tostadas", y uno que otro adolescente cuya alimentación principal son las "comidas basura".

Aumento de las demandas

Los tejidos formados por células con una tasa de multiplicación relativamente alta, como la médula ósea o la mucosa intestinal, necesitan mucho folato. Por eso, los pacientes con anemias hemolíticas crónicas u otros procesos que conllevan eritropoyesis muy intensa pueden acabar sufriendo esta carencia. De igual modo, anteriormente las embarazadas podían sufrir una carencia de ácido fólico a causa de la alta demanda que impone el feto durante su crecimiento. El déficit de folato durante las primeras semanas del embarazo puede producir defectos del tubo neural en los recién nacidos. A menudo no se detectaba el embarazo hasta que se había producido el defecto, y de ahí que los suplementos de folato a las mujeres después de conocer que estaban embarazadas resultaran ineficaces. Sin embargo, los suplementos de folato en los alimentos han disminuido los defectos del tubo neural más de 50%. También hay carencia de folatos durante los estirones del crecimiento de los niños y los adolescentes. Asimismo, los pacientes en hemodiálisis crónica pueden necesitar suplementos de folato para reponer las pérdidas que se producen con los líquidos de la diálisis.

Malabsorción

La carencia de ácido fólico es un factor que por lo común acompaña al esprue tropical. Las molestias digestivas y también la malabsorción mejoran administrando tanto ácido fólico como antibióticos por vía oral. Los pacientes con esprue no tropical (enteropatía sensible al gluten) también pueden sufrir una carencia relevante de ácido fólico que es paralela a la de los demás parámetros de la malabsorción. Del mismo modo, la carencia de folato de los alcohólicos puede deberse en parte a la malabsorción. Además, hay otros procesos primarios del intestino delgado que a veces se vinculan con una carencia de folato (cap. 275).

Fármacos

Tras la carencia de folato o de cobalamina, la causa más frecuente de anemia megaloblástica son los fármacos. Los medicamentos que producen anemia megaloblástica actúan interfiriendo la síntesis del DNA, bien directamente o bien oponiéndose a la acción del folato. Pueden distinguirse los siguientes grupos de fármacos:

1. *Inhibidores directos de la síntesis del DNA*. Tales son los análogos de las purinas (6-tioguanina, azatioprina, 6-mercaptopurina), los análogos de la pirimidina (5-fluorouracilo, arabinósido de citosina) y otros fármacos que interfieren en la síntesis del DNA por diversos mecanismos (hidroxiurea, procarbazina). El agente antiviral zidovudina (AZT), que se utiliza para combatir al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con frecuencia produce una anemia megaloblástica intensa.

2. *Antagonistas del folato*. El más tóxico de ellos es el metotrexato, un inhibidor extraordinariamente potente de la reductasa de dihidrofolato que se emplea en el tratamiento de algunas neoplasias malignas y de enfermedades reumáticas. Hay otros inhibidores de la reductasa de dihidrofolato más débiles y mucho menos tóxicos que se utilizan para tratar diversos procesos no malignos, pero que siguen siendo capaces de inducir una anemia megaloblástica. Se encuentran entre ellos la pentamidina, el trimetoprim, el triamtereno y la pirimetamina.

3. *Otros*. Algunos fármacos antagonizan el folato por mecanismos desconocidos pero en los que se supone que interviene un efecto en la absorción de la vitamina por el intestino. En este grupo se encuentran los anticonvulsivos fenilhidantoína, primidona y fenobarbital. La anemia megaloblástica que inducen es leve.

Otros mecanismos

Hereditarios

Puede observarse una anemia megaloblástica en varios procesos hereditarios. La aciduria orótica es un déficit de la orotidílico fosforilasa y la descarboxilasa que da lugar a un defecto del metabolismo de las pirimidinas que se caracteriza por retraso del crecimiento y del desarrollo, aunado a la eliminación de grandes cantidades de ácido orótico. La malabsorción congénita de folato produce anemia megaloblástica acompañada de ataxia y retraso mental. En varios niños se ha descrito una anemia megaloblástica que responde a la tiamina y que conlleva sordera nerviosa y diabetes mellitus. También se han visto cambios megaloblásticos y multinuclearidad de los precursores medulares de los eritrocitos en algunos pacientes con anemia diseritropoyética congénita, un grupo de procesos hereditarios que se caracterizan por anemia leve o moderada y una evolución benigna.

La carencia de transcobalamina II, al igual que las alteraciones congénitas de la absorción de cobalamina descritas anteriormente, produce una carencia de cobalamina en la lactancia y primera infancia. En el déficit de TC I no se observa anemia megaloblástica.

Anemia megaloblástica refractaria

En ocasiones se observa eritropoyesis megaloblástica en las mielodisplasias. Los cambios megaloblásticos se limitan a la serie específica (véase más adelante en este capítulo). La mielodisplasia suele originar un cuadro morfológico peculiar que se advierte más claramente en los normoblastos ortocromáticos, en los que el núcleo megaloblástico está dentro de un citoplasma fuertemente hipocrómico. Dicha variante, a la que se ha llamado "megaloblastoide", denota la presencia de defectos de maduración del núcleo y del citoplasma. "Megaloblastoide" no equivale a "ligeramente megaloblástico". Como ocurre con otras formas de mielodisplasia, la anemia megaloblástica refractaria conlleva una mayor incidencia de leucemia aguda.

Se observan cambios megaloblásticos en la mielosis eritrémica y en la eritroleucemia aguda, que afecta predominantemente a los precursores de los eritrocitos. Aquí, la médula ósea se caracteriza por una extraña maduración eritroide, con multinuclearidad y figuras mitóticas multipolares de los precursores eritroides (cap. 96).

Megaloblastosis sin anemia

Es fácil que la enfermedad megaloblástica pase inadvertida en los pacientes que no tienen anemia. Pueden verse dos formas.

Anemia megaloblástica aguda

En ocasiones puede aparecer un estado megaloblástico completo en el transcurso de pocos días. Tal hecho suele ocurrir después de una anestesia con óxido nitroso, pero puede verse también en cualquier paciente con una enfermedad grave que exija cuidados intensivos, especialmente en los pacientes tratados con muchas transfusiones, diálisis o nutrición parenteral total. También puede desencadenarse un estado megaloblástico agudo al administrar un antifolato débil (p. ej., trimetoprim) a un paciente con depósitos hísticos de folato muy precarios.

El proceso es similar a una citopenia inmunitaria, aparece trombocitopenia, leucopenia, o ambas, de un modo rápido y sin que exista anemia. El frotis sanguíneo puede ser completamente normal, pero la médula muestra siempre una megaloblastosis florida. La anemia megaloblástica aguda responde pronto al tratamiento con folato más cobalamina en las dosis terapéuticas habituales.

Carencia de cobalamina sin anemia

La frecuencia de la carencia de cobalamina sin alteraciones hematológicas es sorprendentemente alta, ante todo en los ancianos. El riesgo de una presentación no hematológica de la carencia de cobalamina aumenta por los suplementos de folato de los alimentos, porque el folato puede encubrir los efectos hematológicos de la carencia de cobalamina. Entre 10 y 30% de las personas de más de 70 años de edad pueden tener datos metabólicos de carencia de cobalamina, sea en forma de concentraciones altas de homocisteína, concentraciones bajas de cobalamina-TC II, o ambas. Sólo 10% de estos pacientes presenta un déficit de producción de IF, y el resto a menudo

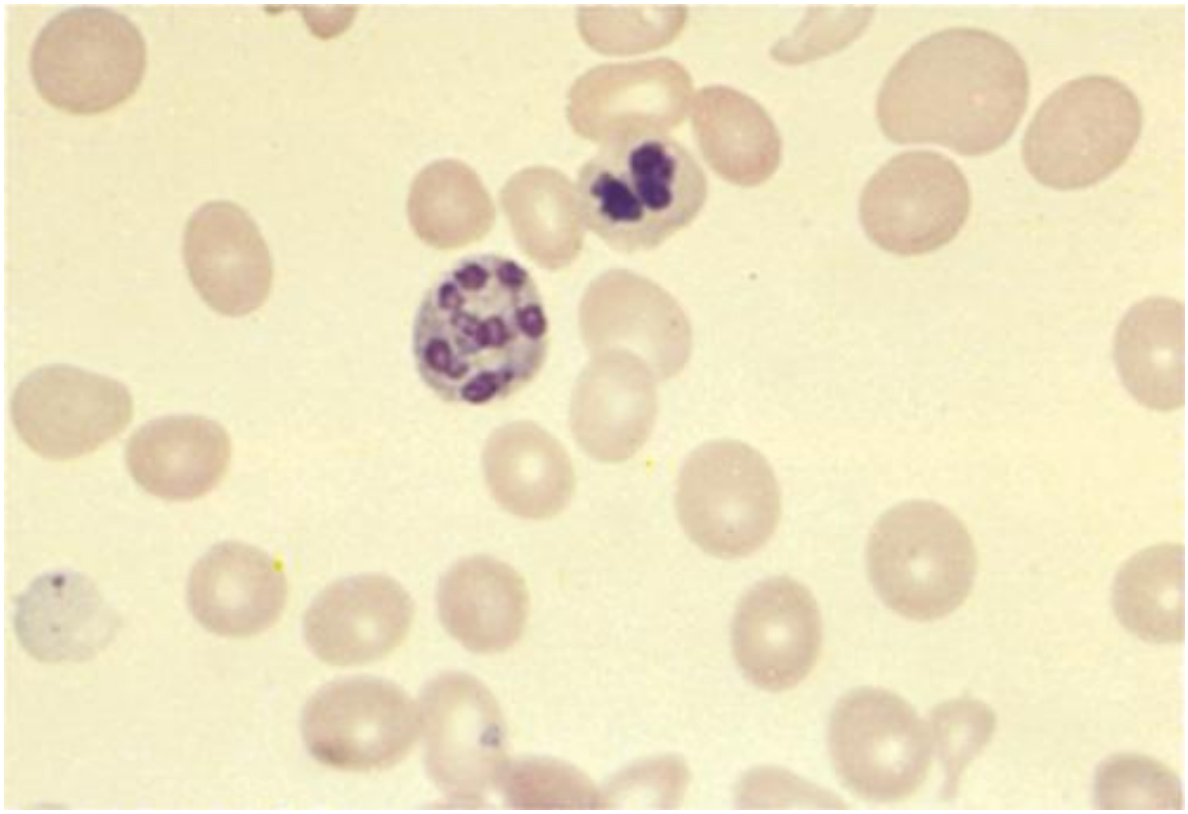
tiene gastritis atrófica y no puede liberar cobalamina del alimento (véase antes en el presente capítulo). Las concentraciones séricas de cobalamina pueden resultar normales o bajas, pero las concentraciones de ácido metilmalónico en el suero están siempre elevadas debido a la carencia de cobalamina de los tejidos. Tras administrar cobalamina, las manifestaciones neuropsiquiátricas tienen tendencia a mejorar y las concentraciones séricas de ácido metilmalónico en general se normalizan. Los trastornos neurológicos no siempre revierten con los suplementos de cobalamina.

Diagnóstico

El dato de una macrocitosis importante [volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*, MCV) >100 fL] sugiere la existencia de una anemia megaloblástica. Otras causas de macrocitosis son la hemólisis, las hepatopatías, el alcoholismo, el hipotiroidismo y la anemia aplásica. Si la macrocitosis es acusada (MCV >110 fL), lo más probable es que el paciente tenga una anemia megaloblástica. La macrocitosis es menos intensa si coincide con una carencia de hierro o una talasemia. El recuento de reticulocitos es bajo, y también puede haber cifras bajas de leucocitos y plaquetas, ante todo si la anemia es intensa. En la sangre periférica (fig. 92-3) se encuentra una marcada anisocitosis y poiquilocitosis, además de macroovalocitos, que son eritrocitos grandes, ovalados y completamente llenos de hemoglobina, típicos de las anemias megaloblásticas. Hay cierto punteado basófilo y puede verse uno que otro eritrocito nucleado. En la serie blanca, los neutrófilos muestran un núcleo hipersegmentado (fig. 92-4). Se trata de un dato tan característico que un solo leucocito con un núcleo de seis lóbulos o más debe sugerir inmediatamente el diagnóstico de una anemia megaloblástica. También puede verse excepcionalmente algún mielocito, así como plaquetas deformes y extrañas. La médula es hipercelular con un cociente mieloide/eritroide bajo y con abundante hierro tingible. Los precursores eritroides son anormalmente grandes y sus núcleos parecen mucho más inmaduros de lo que podría esperarse por el desarrollo del citoplasma (asincronía nucleocitoplásmica). La cromatina nuclear está más disgregada de lo normal y está condensada siguiendo un patrón fenestrado peculiar que es muy característico de la eritropoyesis megaloblástica. Pueden verse mitosis anormales. Los precursores de los granulocitos también se alteran: muchos de ellos son mayores de lo normal y existen metamielocitos y cayados gigantes. Los megacariocitos escasean y presentan una morfología anormal.

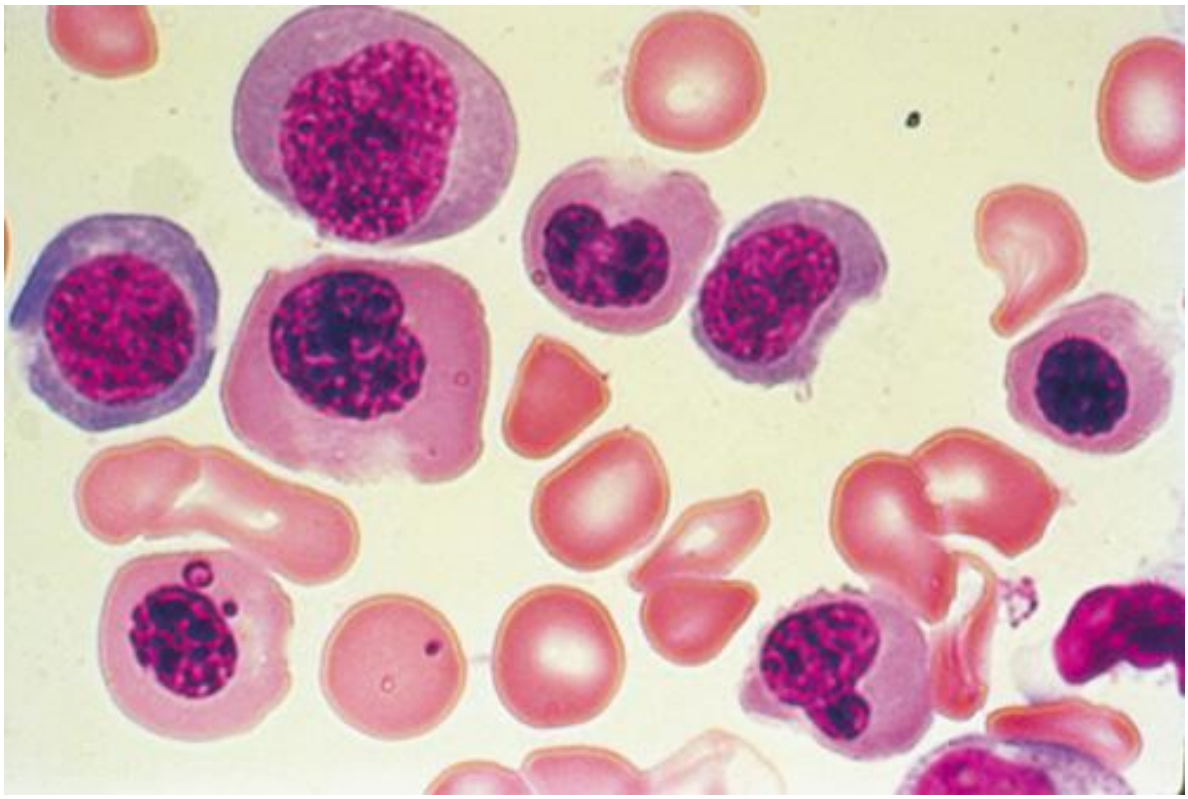
FIGURA 92-3.





Anemia megaloblástica. Los macrocitos ovales, completamente llenos de hemoglobina, están mezclados con un número menor de eritrocitos grandes, algunos de los cuales son dacriocitos. Se destaca en esta imagen un granulocito hipersegmentado.

FIGURA 92-4.



Corte de la médula en que se observa disociación nuclear-citoplásmica. Los núcleos de eritroblastos en etapa tardía (ortocromáticos) han perdido cromatina, que es un signo característico más bien de células más inmaduras, en tanto que su citoplasma está casi lleno de hemoglobina. La maduración nuclear lenta depende de disminución de la síntesis de DNA causada por el aporte insuficiente de timidilato. El cuadro mencionado puede ser originado por el aporte deficiente de folato reducido (por lo común deficiencia de ácido fólico o B_{12}) o fármacos que inhiben la síntesis de DNA. (*Fuente: RS Hillman, MD, and KA Ault, MD, por cortesía del American Society of Hematology Slide Bank.*)

Las anemias megaloblásticas se caracterizan por una eritropoyesis ineficaz (cap. 52). En un paciente con megaloblastosis intensa, hasta un 90% de los precursores de los eritrocitos pueden destruirse antes de pasar a la circulación, frente a 10 a 15% que se destruye en las personas normales. La mayor destrucción intramedular de los eritroblastos da lugar a una mayor bilirrubina no conjugada y de la deshidrogenasa de lactato (isoenzima 1) en el plasma.

Al evaluar a los pacientes con una anemia megaloblástica es importante saber si existe una carencia vitamínica específica midiendo las concentraciones séricas de cobalamina y de folato. Los valores normales de cobalamina sérica son de 300 a 900 pg/ml; las cifras inferiores a 200 pg/ml indican una carencia de alcance clínico. Las determinaciones de la cobalamina ligada a TC II serían una medida más fisiológica de la situación de la cobalamina, pero estas determinaciones no están todavía disponibles de forma sistemática. La concentración sérica normal de ácido fólico es de 6 a 20 ng/ml, y las cifras ≤4 ng/ml se considera que tienen, en general, valor diagnóstico de una carencia de folato. A diferencia de la cobalamina sérica, las concentraciones séricas de folato pueden ser un reflejo de las alteraciones recientes en el aporte alimentario de esta vitamina. La concentración de folato en los eritrocitos es un dato valioso porque no está sometida a las fluctuaciones causadas a corto plazo por los folatos ingeridos con el alimento y, por tanto, la concentración de folato en los eritrocitos es un índice más fidedigno de los depósitos de folato que la medición del folato sérico.

Una vez confirmada la carencia de cobalamina, su patogenia puede aclararse mediante la prueba de Schilling. Al paciente se le administra cobalamina radiactiva por vía oral, seguida poco después de una inyección intramuscular de cobalamina no marcada. El porcentaje de radiactividad eliminada por la orina en las siguientes 24 h mide con exactitud la cobalamina absorbida, suponiendo que se ha recogido una muestra completa de orina. Como la carencia de cobalamina se debe casi siempre a una malabsorción (cuadro 92-1), la primera fase de la prueba de Schilling debe ser anormal (es decir, que habrá pequeñas cantidades de radiactividad en la orina). Luego se le da al paciente cobalamina unida a factor intrínseco. Entonces, si el paciente padece anemia perniciosa o alguna otra forma de déficit del factor intrínseco, la absorción de la vitamina se acercará a la normalidad. Pero si la absorción de cobalamina sigue siendo baja, el paciente puede tener una proliferación bacteriana excesiva (síndrome del asa ciega) o una enfermedad del íleon (como un defecto de absorción ileal secundario a la propia carencia de cobalamina). Es frecuente que la malabsorción de cobalamina debida a un sobrecrecimiento bacteriano se corrija administrando antibióticos. La prueba de Schilling puede aportar igualmente datos fidedignos después de tratar al paciente con

cobalamina parenteral en cantidad suficiente.

Una prueba de Schilling normal en un paciente con una carencia de cobalamina comprobada puede indicar que la vitamina se absorbe mal cuando está mezclada con los alimentos. Esto puede demostrarse repitiendo la prueba de Schilling con cobalamina radiactiva mezclada con un huevo.

La medición del ácido metilmalónico y de la homocisteína en el suero es valiosa en el diagnóstico de las anemias megaloblásticas. Ambos están elevados en la carencia de cobalamina, mientras que en la carencia de folato está elevada la homocisteína sérica, pero no el ácido metilmalónico. Con estas pruebas se miden los depósitos hísticos de las vitaminas y se puede demostrar si hay una carencia incluso cuando las concentraciones de folato y cobalamina son normales, datos que son más tradicionales pero menos fidedignos. Los pacientes (especialmente los ancianos) con concentraciones séricas normales de cobalamina, pero con grandes carencias de ácido metilmalónico, pueden desarrollar manifestaciones neuropsiquiátricas. Tratando a los pacientes que tienen carencias "sutiles" de cobalamina se suele poder evitar que el deterioro avance, y conseguir que mejoren.

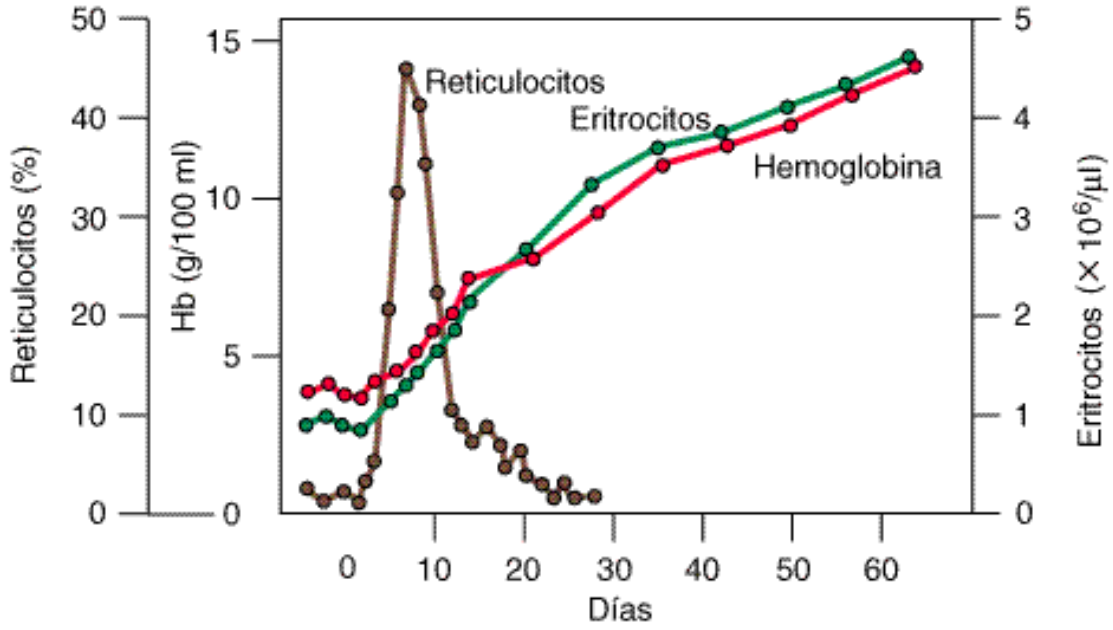
Tratamiento

Carencia de cobalamina

Además del tratamiento específico dirigido al proceso subyacente (p. ej., antibióticos en la proliferación bacteriana excesiva), el pilar terapéutico básico de toda carencia de cobalamina es el tratamiento sustitutivo. Como suele tratarse de un defecto de la absorción, la cobalamina debe administrarse por vía parenteral, concretamente en forma de cianocobalamina por vía intramuscular. El tratamiento debe iniciarse con 1 000 μg de cobalamina semanales durante ocho semanas, seguido de 1 000 μg de cianocobalamina cada mes durante el resto de la vida del paciente. La carencia de cobalamina se puede tratar de forma muy eficaz con un tratamiento de sustitución con 2 mg de vitamina B_{12} cristalina al día por vía oral; sin embargo, el cumplimiento del paciente es más difícil con el régimen oral que con el intramuscular.

La respuesta al tratamiento es gratificante. Poco después de iniciarlo y varios días antes de que haya una respuesta hematológica evidente en sangre periférica, el paciente experimenta una sensación de mayor fortaleza y bienestar. La morfología medular comienza a normalizarse a las pocas horas y la reticulocitosis aparece cuatro a cinco días después de emprender el tratamiento; alcanza su máximo hacia el séptimo día (fig. 92-5), y va seguida de la remisión de la anemia en las semanas siguientes. Si no aparece reticulocitosis o si es menos viva de lo esperado, dada la cifra del hematócrito, deben buscarse otros factores que contribuyan a la anemia (p. ej., infección, carencia simultánea de hierro o de folato, o hipotiroidismo). En las primeras etapas del tratamiento puede haber hipocaliemia y retención de sal. También puede verse trombocitosis.

FIGURA 92-5.



Respuesta hematológica de un paciente con anemia perniciosa a una inyección intramuscular de 100 μg de cobalamina administrada el día cero. (*De A Erslev, TG Gabuzda, Pathophysiology of Blood, Philadelphia, Saunders, 1975,* con autorización.)

En la mayor parte de los casos el tratamiento sustitutivo es todo lo que se necesita para tratar la carencia de cobalamina. Sin embargo, alguna que otra vez existe un paciente con una anemia intensa y un estado cardiovascular tan precario que es necesario practicar una transfusión urgente. Esto debe hacerse con mucho cuidado, porque es fácil desencadenar una insuficiencia cardíaca congestiva manifiesta debido a la sobrecarga de volumen. La sangre debe administrarse lentamente en forma de concentrado de eritrocitos y bajo estricta observación. Con un pequeño volumen de concentrado de eritrocitos es frecuente que mejoren los problemas cardiovasculares. Si es necesario, la sangre se puede administrar cambiando la sangre del paciente (plasma en su mayor parte) por concentrado de eritrocitos.

Durante el tratamiento de por vida, los pacientes ya no deben presentar ninguna nueva manifestación de la carencia de cobalamina, aunque puede que los síntomas neurológicos no se corrijan del todo ni siquiera con un tratamiento óptimo. La posibilidad de la aparición tardía de un carcinoma gástrico en la anemia perniciosa obliga a un cuidadoso seguimiento del paciente.

El folato, en especial en dosis altas, puede corregir la anemia megaloblástica de la carencia de cobalamina sin modificar las alteraciones neurológicas. Las manifestaciones neurológicas se pueden incluso agravar con la administración de folato. Por tanto, la carencia de cobalamina puede quedar encubierta en los pacientes que toman grandes dosis de folato. Por esta razón, nunca se debe emplear una respuesta hematológica al folato para excluir la carencia de cobalamina en un paciente determinado; sólo los análisis apropiados pueden excluir la carencia de cobalamina.

A la vista de la alta frecuencia de la absorción defectuosa de cobalamina en las personas de edad avanzada y el posible riesgo de que la carencia manifiesta de cobalamina se presente con síntomas neurológicos y no hematológicos (por los suplementos de folato en los alimentos), algunos expertos han recomendado emplear 0.1 mg de cobalamina cristalina profiláctica diarios en las personas de

más de 65 años de edad.

Carencia de folatos

Lo mismo que en la carencia de cobalamina, la carencia de folato se trata reponiendo esta vitamina. La dosis habitual de folato es de 1 mg/día por vía oral, pero pueden necesitarse dosis mayores (de hasta 5 mg/día) cuando la carencia de folato se debe a malabsorción. Rara vez se necesita folato parenteral. La respuesta hematológica es similar a la observada en el tratamiento sustitutivo de la carencia de cobalamina, es decir, una enérgica reticulocitosis al cabo de cuatro días seguida, en el transcurso de uno o dos meses, de la desaparición de la anemia. La duración del tratamiento depende del proceso básico causante de la carencia. Los pacientes que tienen un aumento constante de las necesidades (como en la anemia hemolítica) o aquéllos que padecen malabsorción o malnutrición crónica deben seguir tomando por tiempo indefinido ácido fólico por vía oral. Además, hay que animar al paciente a que siga una alimentación idónea con cantidades suficientes de folato.

Otras causas de anemia megaloblástica

La anemia megaloblástica por fármacos se puede tratar, si es necesario, disminuyendo las dosis del fármaco en cuestión o suprimiéndolo del todo. Los efectos de los antagonistas del folato que inhiben la reductasa de dihidrofolato pueden neutralizarse proporcionando ácido folínico [5-formiltetrahidrofolato (THF)] en dosis de 100 a 200 mg/día (fig. 92-1). Así se elude el bloqueo del metabolismo del folato con una forma de folato que se puede convertir en 5,10-metilén-THF. En las formas megaloblásticas de la anemia sideroblástica debe probarse la piridoxina en dosis farmacológicas (hasta 300 mg/día). La aplicación de medidas de apoyo sencillas es todo lo que aparentemente cabe hacer para tratar la anemia megaloblástica refractaria. La eritroleucemia aguda se trata como otras formas de leucemia mieloide aguda (cap. 96).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Allen RH et al: Metabolic abnormalities in cobalamin [vitamin B_{12}] and folate deficiencies. FASEB J 7:1344, 1993 [PMID: 7901104]

Babior BM: The megaloblastic anemias, in *Williams' Hematology,* 6th ed, E Beutler et al (eds). New York, McGraw-Hill, 2000

Carmel R: Cobalamin, the stomach and aging. Am J Clin Nutr 66:750, 1997 [PMID: 9322548]

Carmel R: Current concepts in cobalamin deficiency. Annu Rev Med 51:357, 2000 [PMID: 10774470]

Chanarin I, Metz J: Diagnosis of cobalamin deficiency: The old and the new. Br J Haematol 97:695, 1997 [PMID: 9217166]

Cooper TR, Rosenblatt DS: Inherited defects of vitamin B_{12} metabolism. Annu Rev Nutr 7:291, 1987 [PMID: 3300737]

D'Angelo A, Selhub J: Homocysteine and thrombotic disease. Blood 90:1, 1997 [PMID: 9207431]

Dhamarajan TS et al: Vitamin B12 deficiency: Recognizing subtle symptoms in older adults. Geriatrics 58:30, 2003

Hsing AW et al: Pernicious anemia and subsequent cancer. Cancer 71:745, 1993 [PMID: 8431855]

Jacques PF et al: The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. N Engl J Med 340:1449, 1999 [PMID: 10320382]

Kuzminski AM et al: Effective treatment of cobalamin deficiency with oral cobalamin. Blood 92:1191, 1998 [PMID: 9694707]

Lindenbaum J et al: Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. N Engl J Med 318:1720, 1988 [PMID: 3374544]

Savage DG et al: Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. Am J Med 96:239, 1994 [PMID: 8154512]

Schilling RF, Williams WJ: Vitamin B_{12} deficiency: Underdiagnosed, overtreated? Hosp Pract (Off Ed) 30:47, 1995 [PMID: 7601897]

Toh BH et al: Pernicious anemia. N Engl J Med 337:1441, 1997 [PMID: 9358143]

Wickramasinghe SN: The wide spectrum and unresolved issues of megaloblastic anemia. Semin Hematol 36:3, 1999 [PMID: 9930565]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anemias hemolíticas y por pérdida aguda de sangre: introducción

La causa de la anemia puede ser la pérdida de eritrocitos consecutiva a hemorragias o, con menos frecuencia, a la destrucción prematura de los eritrocitos (hemólisis). La hemólisis, o pérdida de eritrocitos, provoca una mayor producción de eritrocitos, y esto se detecta por un aumento en el índice de reticulocitos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anemias hemolíticas

Los eritrocitos sobreviven normalmente de 90 a 120 días en la sangre circulante. Hay varios procesos que pueden abreviar la supervivencia de los eritrocitos y producir anemia si la médula ósea no es capaz de reponer los eritrocitos que se destruyen prematuramente.

En todos los pacientes con anemia hemolítica son importantes para el diagnóstico una historia clínica y una exploración física cuidadosas. El paciente puede quejarse de fatiga y otros síntomas de anemia (cap. 52). Menos veces, los pacientes refieren ictericia y una orina de color pardo rojizo (hemoglobinuria). Son importantes para el diagnóstico una historia completa sobre posibles contactos con fármacos y agentes tóxicos y la historia familiar. La exploración física puede descubrir ictericia de piel y mucosas. Varias anemias hemolíticas conllevan esplenomegalia. Otros datos anamnésicos y exploratorios se vinculan con determinadas anemias hemolíticas (véase más adelante en el presente capítulo).

Las pruebas de laboratorio se pueden emplear al principio para demostrar la existencia de hemólisis (cuadro 93-1) y, luego, para comprobar su causa. El aumento del número de reticulocitos en un paciente anémico es el indicador más útil de la hemólisis, ya que refleja la hiperplasia eritroide de la médula ósea; suele ser innecesaria la biopsia medular. Los reticulocitos se elevan también en los pacientes con hemorragia activa, en los que tienen mieloptisis y en los que se están recuperando de una depresión de la eritropoyesis (cap. 52). La forma de los eritrocitos puede aportar signos tanto de la propia hemólisis como de su causa; en el cuadro 93-2 se enumeran las alteraciones características y sus causas y síndromes asociados. Aunque un frotis de sangre periférica casi nunca permite descubrir datos verdaderamente patognomónicos, muchas veces proporciona pistas importantes para sospechar la presencia de hemólisis y para el diagnóstico.

Cuadro 93-1. Evaluación de la hemólisis en el laboratorio

	Extravascular	Intravascular
DATOS HEMATOLÓGICOS		
Frotis sanguíneo sistemático	Policromatofilia	Policromatofilia
Recuento de reticulocitos	↑	↑
Examen de la médula ósea	Hiperplasia eritroide	Hiperplasia eritroide
PLASMA O SUERO		
Bilirrubina	↑ No conjugada	↑ No conjugada
Haptoglobina	↓ Ausente	Ausente
Hemoglobina en plasma	N-↑	↑↑
Deshidrogenasa de lactato	↑ (Variable)	↑↑ (Variable)
ORINA		

Bilirrubina	0	0
Hemosiderina	0	+
Hemoglobina	0	+ en casos graves

Abreviatura: N, normal.

Cuadro 93-2. Utilidad de la forma eritrocitaria en el diagnóstico de las anemias hemolíticas

Forma	Causa	Síndromes
Esferocitos	Pérdida de la membrana	Esferocitosis hereditaria, anemia hemolítica autoinmunitaria
Dianocitos	Aumento del cociente superficie/ volumen de los eritrocitos	Hemoglobinopatías: talasemias; hemoglobina S, C, etcétera; hepatopatías
Esquistocitos	Rotura traumática de la membrana	Procesos microangiopáticos, prótesis intravasculares
Eritrocitos falciformes	Polimerización de la hemoglobina S	Síndromes drepanocíticos
Acantocitos	¿Lípidos de la membrana anormales?	Hepatopatías graves (anemias con eritrocitos espiculados)
Eritrocitos aglutinados	Presencia de anticuerpos IgM	Enfermedad por crioaglutininas
Cuerpos de Heinz	Hemoglobina precipitada	Hemoglobinas inestables, agresión oxidante

La hemólisis ocasiona un mayor catabolismo de hemo y en la formación de bilirrubina no conjugada. El nivel de bilirrubina no conjugada en plasma puede ser lo bastante alto como para producir ictericia fácil de observar (suele ser detectable cuando la bilirrubina es mayor de 34 µmol/L o 2 mg/100 ml). La concentración de bilirrubina no conjugada (indirecta) puede elevarse todavía más si existe un defecto de la conjugación de la bilirrubina (síndrome de Gilbert), que se encuentra con bastante frecuencia (cap. 284). En los pacientes con hemólisis, la bili-rrubina no conjugada nunca supera el nivel de 70 a 85 µmol/L (4 a 5 mg/100 ml), salvo que haya deterioro de la función hepática.

Si no existe lesión hística en otros órganos, los niveles séricos de enzimas pueden resultar útiles para diagnosticar y vigilar a los pacientes con hemólisis. La deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*, LDH), y en especial la LDH-2, está elevada en la destrucción acelerada de eritrocitos. La aminotransferasa de aspartato (*aspartate aminotransferase*, AST) sérica (SGOT) también puede estar algo alta, pero no la ALT (SGPT).

La *haptoglobina* es una alfa-globulina que existe en el suero en concentración alta (alrededor de 1.0 g/L) y que se fija específicamente a la proteína de la hemoglobina (la globina). El complejo hemoglobina-haptoglobina es depurado en cuestión de minutos por el sistema mononuclear-fagocítico. De ahí que los pacientes con hemólisis importante, sea intravascular o extravascular, tengan niveles séricos de haptoglobina bajos o nulos. La síntesis de haptoglobina está disminuida en los pacientes con enfermedades hepatocelulares, y aumentada en los procesos inflamatorios. Estos hechos deben tenerse en cuenta al interpretar la haptoglobina sérica.

La hemólisis intravascular (que es relativamente rara) provoca la liberación de hemoglobina en el plasma. En tales casos, la hemoglobinemia plasmática aumenta paralelamente a la intensidad de la hemólisis, pero puede elevarse falsamente si hay lisis de los eritrocitos *in vitro.* Si la cantidad de hemoglobina liberada supera la capacidad de fijación de la haptoglobina del plasma, la hemoglobina libre restante atraviesa los glomérulos. Una vez filtrada, la hemoglobina se resorbe en el túbulo proximal y es catabolizada por las células tubulares; el

hierro del hemo resultante se incorpora a las proteínas de depósito (ferritina y hemosiderina). La presencia de hemosiderina en la orina, que se descubre tiñendo el sedimento urinario con azul de Prusia, indica que existe una considerable cantidad de hemoglobina libre circulante que se ha filtrado en el riñón. Cuando se supera la capacidad de absorción de las células tubulares aparece hemoglobinuria. La existencia de hemoglobinuria es un signo de hemólisis intravascular intensa. La hemoglobinuria debe distinguirse de la hematuria (en cuyo caso se ven eritrocitos al examinar una muestra reciente de orina), y de la mioglobulinuria, que aparece cuando hay rabdomiólisis; en los tres casos, la orina puede dar una reacción positiva a la bencidina, una prueba que se efectúa por lo común al analizar la orina. Para distinguir entre hemoglobinuria y mioglobulinuria lo mejor es hacer pruebas específicas que aprovechen las diferencias inmunitarias o las diferencias de solubilidad. Después de centrifugar una muestra de sangre anticoagulada, el plasma de los pacientes con hemoglobinuria tiene color pardo-rojizo, mientras que en los pacientes con mioglobulinuria el color del plasma es normal. El riñón es menos permeable para la hemoglobina, por su mayor peso molecular, que para la mioglobina, y su aclaramiento también es más lento.

Clasificación

Las anemias hemolíticas se pueden dividir en tres categorías (cuadro 93-3). La causa de la destrucción acelerada de los eritrocitos puede considerarse debida a: 1) un defecto molecular (hemoglobinopatía o enzimopatía) intrínseco al hematíe, 2) una alteración en la estructura y función de la membrana y 3) un factor ambiental, como los traumatismos mecánicos o la acción de un autoanticuerpo. En las *formas intracorpusculares* de la hemólisis los eritrocitos del paciente tienen una supervivencia anormalmente breve cuando se transfunden a un receptor normal (de un grupo sanguíneo compatible), mientras que la duración de la vida de unos eritrocitos normales compatibles es normal. Lo contrario ocurre en las *formas extracorpusculares* de la hemólisis. Por último, los procesos hemolíticos se pueden clasificar en hereditarios y adquiridos.

Cuadro 93-3. Clasificación de las anemias hemolíticas

Intracorpusculares	1. Alteraciones intrínsecas del hematíe	Hereditarias
	a. Defectos enzimáticos	
	b. Hemoglobinopatías (cap. 91)	
	2. Alteraciones de la membrana	
	a. Esferocitosis hereditaria, etcétera	
	b. Hemoglobinuria paroxística nocturna	Adquiridas
	c. Anemia con eritrocitos espiculados	
Extracorpusculares	3. Factores extrínsecos	
	a. Hiperesplenismo	
	b. Por anticuerpos: hemólisis inmunitaria	
	c. Hemólisis microangiopática	
	d. Infecciones, toxinas, etcétera	

Anemias hemolíticas hereditarias

Las anemias hemolíticas heredadas se deben a defectos congénitos de alguno de los tres componentes de los eritrocitos: la membrana, las enzimas o la hemoglobina. Es frecuente que estos defectos se conozcan a escala genómica, pero para su diagnóstico seguiremos apoyándonos en gran parte en las manifestaciones clínicas y de

laboratorio.

Trastornos de la membrana de los eritrocitos

Éstos suelen descubrirse fácilmente por las alteraciones morfológicas de los eritrocitos observables en los frotis de sangre periférica. Existen tres tipos de alteraciones hereditarias de la membrana eritrocitaria: la esferocitosis hereditaria, la eliptocitosis hereditaria (incluida la piropoiquilocitosis hereditaria) y la estomatocitosis hereditaria.

Esferocitosis hereditaria

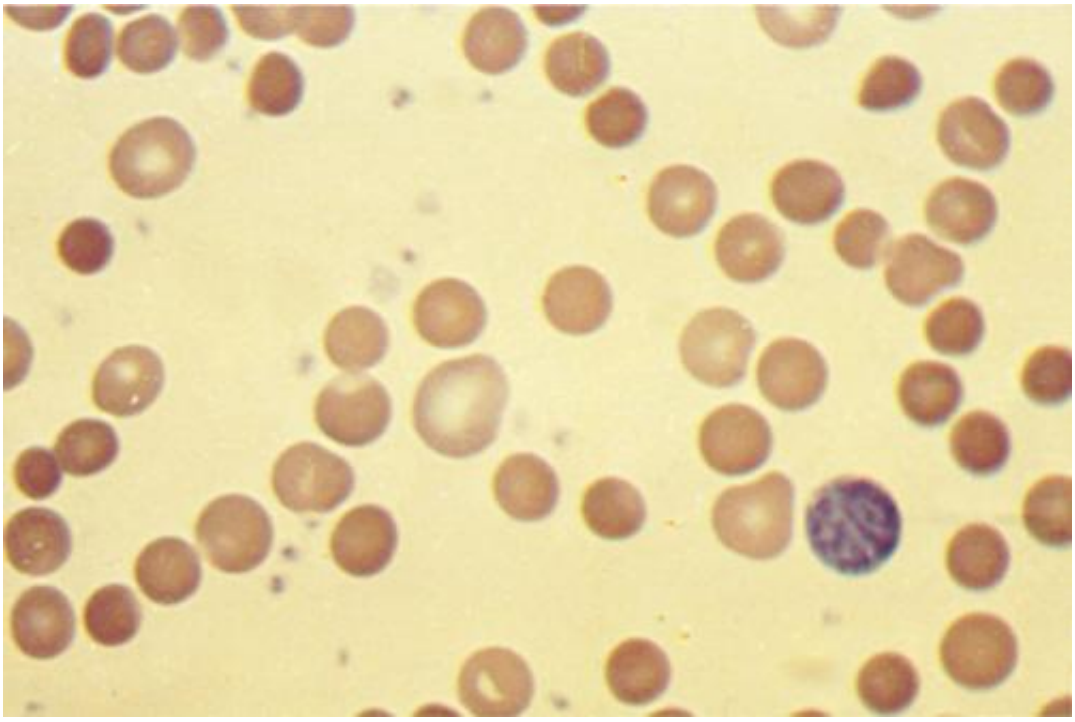
Este proceso se caracteriza por la presencia de eritrocitos esféricos originados por un defecto molecular que afecta a una de las proteínas del citoesqueleto de la membrana eritrocitaria, y que determina la pérdida de porciones de la membrana, y con ello un menor cociente superficie/volumen y, consecutivamente, esferocitosis. Este proceso suele tener una herencia autosómica dominante y una incidencia aproximada de 1:1 000 a 1:4 500. En casi 20% de los pacientes la ausencia de alteraciones hematológicas en los familiares sugiere que la herencia es autosómica recesiva o, menos veces, debida a una mutación espontánea. A veces el proceso se manifiesta al principio de la infancia, pero es frecuente que su diagnóstico no se haga hasta la vida adulta.

Manifestaciones clínicas

Los principales signos clínicos de la esferocitosis hereditaria son anemia, esplenomegalia e ictericia. La ictericia puede ser intermitente y tiene tendencia a ser menos acusada en los niños pequeños. Dada la mayor producción del pigmento biliar, es frecuente la litiasis por cálculos pigmentarios, incluso en la niñez. En los huesos largos se observa hiperplasia eritroide compensadora de la médula ósea acompañada de expansión de la médula hacia el centro de la diáfisis y, en ocasiones, de eritropoyesis extramedular, lo que a veces induce la formación de masas paravertebrales visibles en la radiografía de tórax. Como la capacidad de la médula ósea para aumentar la eritropoyesis es de seis a ocho veces la normal, y esto por lo común supera la intensidad de la hemólisis en esta enfermedad, la anemia suele ser leve o moderada y puede incluso faltar del todo en un individuo que, por lo demás, está sano. La compensación puede quedar interrumpida de cuando en cuando por episodios de hipoplasia eritroide desencadenados por las infecciones, en particular las causadas por parvovirus. La esplenomegalia es un dato muy frecuente en la esferocitosis hereditaria. La intensidad de la hemólisis puede aumentar transitoriamente cuando se padecen infecciones generales que inducen nuevos aumentos del tamaño del bazo. En ocasiones aparecen úlceras crónicas de las piernas parecidas a las que se observan en la anemia drepanocítica.

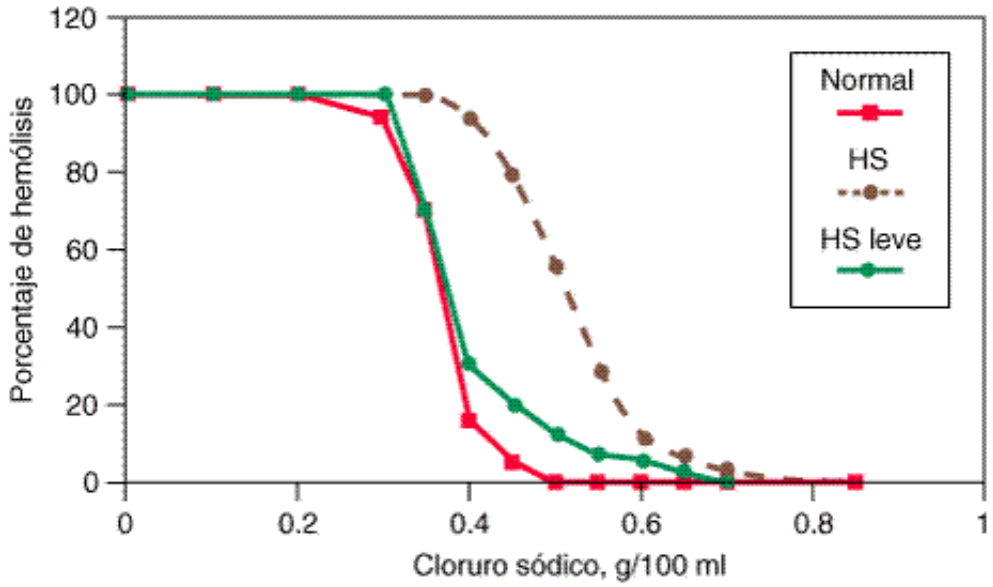
La alteración eritrocitaria característica es el esferocito (fig. 93-1). El volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*, MCV) suele resultar normal o algo bajo, y la concentración corpuscular media de hemoglobina (*mean corpuscular hemoglobin concentration*, MCHC) aumenta hasta 350 a 400 g/L. La intensidad de la esferocitosis puede evaluarse midiendo la fragilidad osmótica de los eritrocitos expuestos a soluciones hipotónicas, las cuales provocan la entrada de agua en el hematíe (fig. 93-2). En el examen microscópico, los esferocitos aparecen como células pequeñas sin palidez central.

FIGURA 93-1.



Esferocitosis hereditaria. Se identifican eritrocitos pequeños, teñidos intensamente, que han perdido su zona central pálida (microesferocitos). También se identifican microesferocitos en otras enfermedades hemolíticas (fig. 93-5).

FIGURA 93-2.



Fragilidad osmótica de los eritrocitos en la esferocitosis hereditaria (*hereditary spherocytosis, HS*). Se comparan los eritrocitos de dos pacientes con los eritrocitos normales.

Patogenia

La alteración molecular de la esferocitosis hereditaria afecta a las proteínas del citoesqueleto estructural, principalmente a las que son responsables de anclar la doble capa de lípidos a la red del citoesqueleto subyacente. Alrededor de 50% de los pacientes tiene también un defecto de ancirina, una proteína que forma un puente entre la proteína 3 y la espectrina (fig. 93-3). Los homocigotos con herencia recesiva del déficit de ancirina tienen una anemia más intensa que aquellos otros pacientes heterocigotos, más frecuentes, que heredan el defecto de forma dominante. Aproximadamente 25% de los pacientes tiene una mutación que

origina un déficit de la proteína 3 y una anemia ligera cuya herencia es dominante. La mayoría del 25% restante tiene mutaciones de la espectrina, lo que ocasiona menor síntesis o autoensamblaje de la misma; el déficit de β-espectrina suele ser leve y de herencia dominante, mientras que el déficit de α-espectrina es grave y de herencia recesiva. Con menor frecuencia, la deficiencia de paladina (proteína 4.2) es causa de esferocitosis hereditaria. Cuando estas proteínas son defectuosas, la doble capa de lípidos no está bien sujeta y parte de ella desaparece por vesiculación, dando lugar a una célula más redonda y menos deformable. Debido a su forma y su rigidez, los esferocitos no pueden atravesar los intersticios esplénicos, en particular los que limitan con los senos venosos del bazo, y quedan expuestos a un ambiente donde no puede mantenerse su alto metabolismo basal, lo que provoca nuevas pérdidas de la superficie de la membrana. Este "acondicionamiento" favorece la formación de una subpoblación de eritrocitos hiperesféricos en la sangre periférica.

FIGURA 93-3.

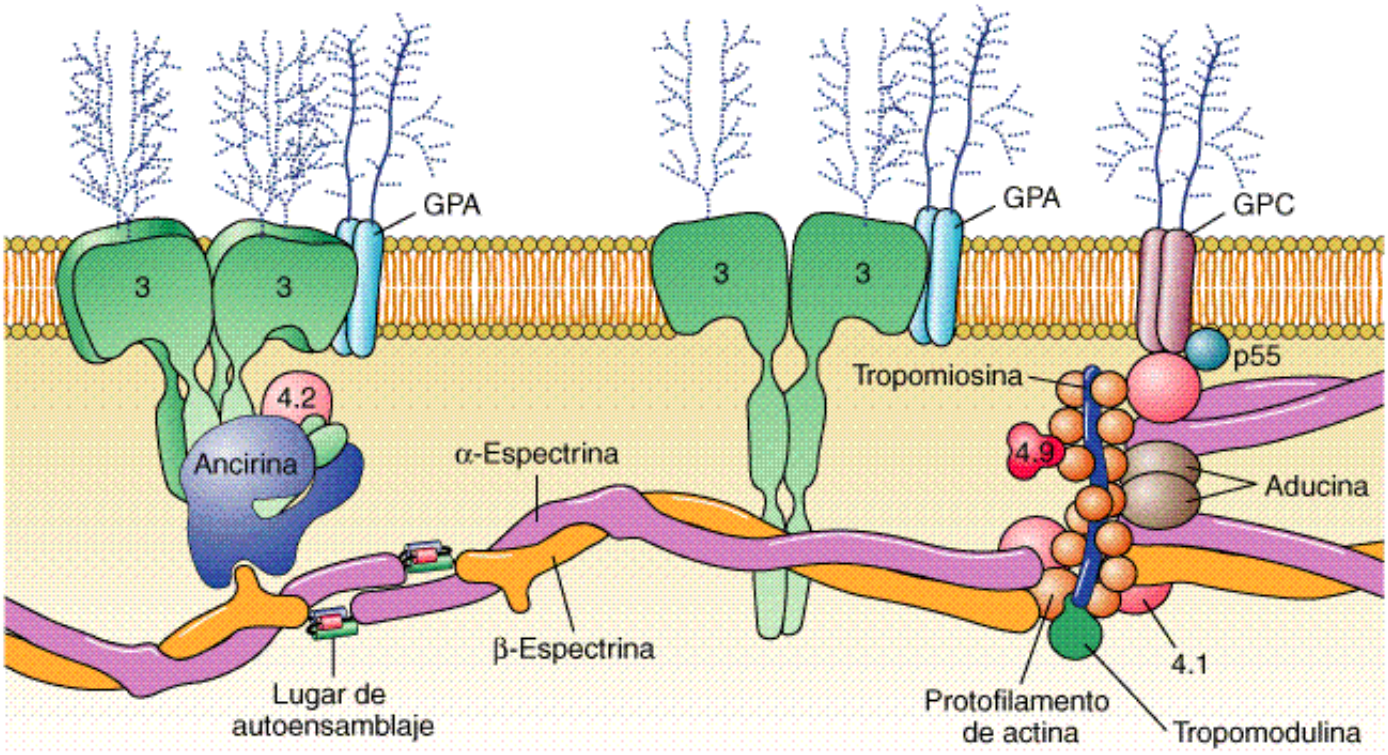


Diagrama de un corte transversal de la membrana eritrocitaria. La espectrina, la actina, la tropomiosina, la aducina y la proteína 4.1 forman una malla que lamina la superficie interna de la membrana. Por lo contrario, otras proteínas como las glucoforinas (GPA y GPC) y la proteína 3 (canal de transporte aniónico) atraviesan la bicapa lipídica. Largas cadenas de polisacáridos están unidas de forma covalente a estas proteínas de la superficie externa de la célula y también al glucolípido. La ancirina y la proteína 4.2 forman un puente y una fracción de las proteínas de transporte aniónico. La proteína 4.1 se une a la GPC. (De *Lux SE, Palek J,* en *Blood: Principles and Practice of Hematology, RI Handin et al [eds]. Philadelphia, Lippincott, 1995.*)

Diagnóstico

La esferocitosis hereditaria debe distinguirse principalmente de las anemias hemolíticas esferocíticas por anticuerpos contra los eritrocitos. Es útil una historia familiar de anemia, de esplenectomía, o de ambas cosas, cuando existe. El diagnóstico de esferocitosis inmunitaria suele confirmarse fácilmente con una prueba de Coombs directa positiva (véase más adelante en el presente capítulo). También hay esferocitosis vinculada a la hemólisis inducida por la esplenomegalia en los pacientes con cirrosis, en las infecciones por clostridios y en ciertos envenenamientos por mordeduras de serpientes (debida a la acción de las fosfolipasas sobre la

membrana). Se observan algunos esferocitos en el curso de muchos otros procesos hemolíticos, especialmente en el déficit de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*, G6PD).

Tratamiento

La esplenectomía es recomendable en personas con hemólisis moderada o grave. Con ella persisten el defecto eritrocitario y la forma de las células, pero cede la anemia. El riesgo operatorio es pequeño, particularmente si se hace por laparoscopia. La supervivencia de los eritrocitos después de esplenectomía es normal o casi normal; de no serlo, habría que buscar un bazo accesorio u otra entidad patológica. Ante la posi-bilidad de que surjan cálculos vesiculares y episodios de hipoplasia de médula ósea o crisis hemolíticas, habrá que realizar esplenectomía en sujetos sintomáticos; no se hará colecistectomía sin esplenectomía, porque pueden surgir cálculos intrahepáticos. Será mejor diferir la esplenectomía hasta que el niño cumpla cuatro años, de ser posible, para llevar al mínimo el peligro de infecciones graves por microorganismos gram-positivos encapsulados. Por lo menos unas dos semanas antes de la es-plenectomía se aplicarán vacunas antineumocócica, antimeningocó-cica y contra *Haemophilus influenzae*. En sujetos con hemólisis intensa habrá que administrar con fines profilácticos 1 mg/día de ácido fólico.

Eliptocitosis hereditaria y piropoiquilocitosis hereditaria

La *eliptocitosis hereditaria* es un rasgo autosómico dominante que afecta a uno de cada 4 000 o 5 000 habitantes, incidencia similar a la de la esferocitosis hereditaria (rara vez los pacientes con procesos mielodisplásicos de la médula presentan eliptocitosis adquirida). En la mayoría de los afectados esto se debe a una alteración estructural de la espectrina eritrocitaria que da lugar a un ensamblaje deficiente del citoesqueleto. En algunas familias, los individuos afectados tienen un déficit de la proteína 4.1 de la membrana eritrocitaria, que es importante para estabilizar la unión de la espectrina con la actina del citoesqueleto (véase fig. 93-3). En el sudeste asiático hay una alta incidencia de ovalocitosis hereditaria, en la que una pequeña deleción interna de la proteína 3 dota de rigidez a la membrana y confiere resistencia contra el paludismo.

Muchos enfermos presentan sólo hemólisis de poca monta, con anemia mínima o sin ella. La destrucción eritrocitaria se produce más bien en el bazo agrandado. La hemólisis se corrige por esplenectomía.

Los frotis de sangre indican la presencia de eritrocitos elongados u ovales (eliptocitos). Las personas con hemólisis intensa tienen microovalocitos, eritrocitos de formas poco comunes y fragmentos eritrocitarios, cuyo número aumenta después de esplenectomía. El grado de hemólisis no guarda relación con el porcentaje de eliptocitos.

La *piropoiquilocitosis hereditaria* es un trastorno poco frecuente que tiene relación con la eliptocitosis hereditaria, ya que existen casos de ambas anomalías en la misma familia. Se caracteriza por eritrocitos microcíticos y de forma extraña que se rompen a temperaturas de 44 a 45°C (mientras que los eritrocitos normales resisten hasta 49°C). Se debe a un déficit de espectrina y a una alteración del autoensamblaje de la espectrina. La hemólisis suele ser intensa, se diagnostica en la niñez y responde parcialmente a la esplenectomía.

Estomatocitosis hereditaria

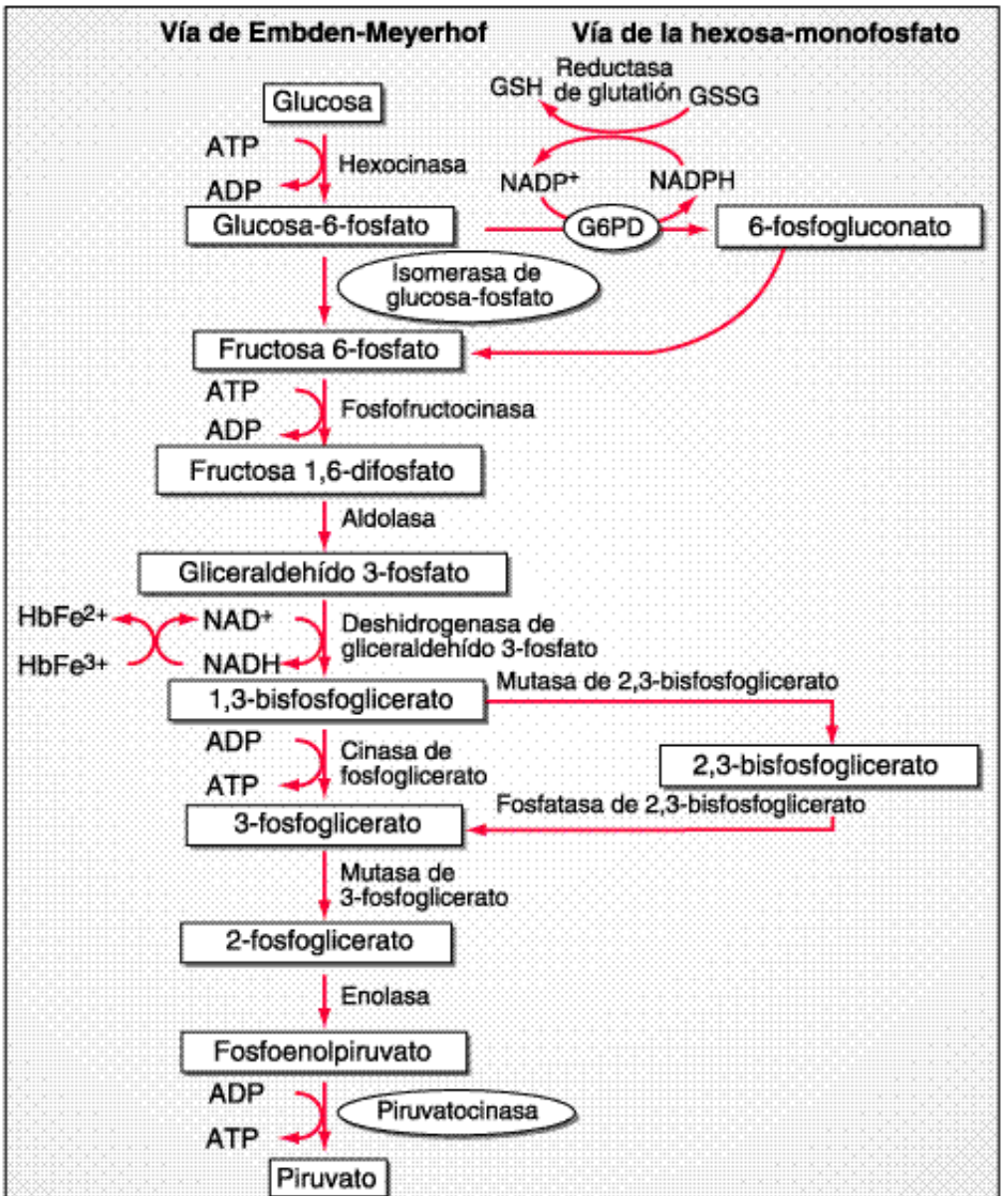
Los estomatocitos son eritrocitos cóncavos que tienen en el centro una zona en forma de hendidura, pálida, en los frotis de sangre. El trastorno se hereda por un mecanismo dominante autosómico. Los eritrocitos tienen una mayor permeabilidad al sodio y al potasio, compensada por un transporte mucho más activo de tales cationes. En algunos pacientes los glóbulos rojos están turgentes, con un exceso de iones y agua, y disminuye la

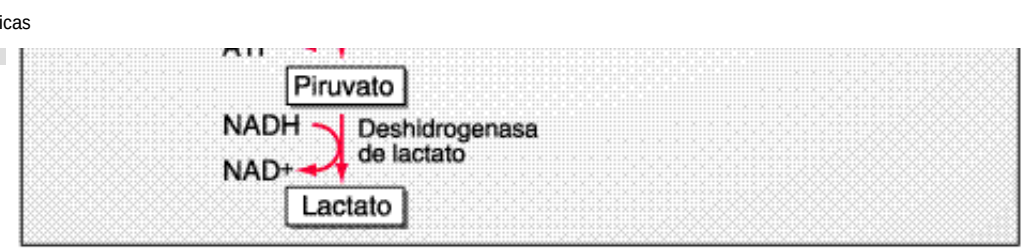
hemoglobina corpuscular media (estomatocitos sobrehidratados, "hidrocitosis"); muchos de los pacientes no tienen la proteína de membrana eritrocitaria 7.2 (estomatina). Los hematíes que no tienen las proteínas Rh (células Rh_{cero}) también son estomatocíticos y su vida se acorta. En otros pacientes los eritrocitos están contraídos, con un menor contenido de iones y agua, y tienen el aspecto de "células en diana" en los frotis de sangre. Casi todos los pacientes tienen esplenomegalia y anemia moderada. La esplenectomía disminuye el cuadro hemolítico, pero no lo corrige del todo.

Defectos enzimáticos de los eritrocitos

Mientras maduran, los eritrocitos van perdiendo su núcleo, los ribosomas y las mitocondrias y, por tanto, su capacidad para la síntesis de proteínas y la fosforilación oxidativa. El metabolismo intermediario de los eritrocitos maduros circulantes es bastante simple (fig. 93-4), en consonancia con sus moderadas exigencias metabólicas. El hematíe tiene que obtener el ATP por la vía de Embden-Meyerhof para poder impulsar la bomba de cationes que mantiene el medio iónico intraeritrocitario. También se necesita energía en pequeña cantidad para mantener al hierro de la hemoglobina en estado ferroso (Fe^{2+}) y quizá para renovar los lípidos de la membrana eritrocitaria. Aproximadamente un 10% de la glucosa que consumen los eritrocitos se metaboliza a través de la vía de la hexosa-monofosfato (fig. 93-4). Esta vía protege a la hemoglobina y a la membrana de los oxidantes exógenos, entre ellos ciertos fármacos.

FIGURA 93-4.





Vías metabólicas de los eritrocitos. La vía de Embden-Meyerhof (de la glucólisis) genera ATP que proporciona energía y mantiene la membrana. La generación de la forma reducida de dinucleótido de nicotinamida adenina fosfato (NADPH) mantiene a la hemoglobina en estado reducido. La vía de la hexosa-monofosfato produce NADPH, que se emplea para reducir el glutatión, el cual protege al hematíe de los agentes oxidantes. La regulación de las concentraciones de 2,3-bisfosfoglicerato es un determinante crítico de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Los estados de déficit enzimáticos son, por orden de prevalencia: deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato (G6PP) >>> piruvatocinasa > isomerasa de glucosa-6-fosfato > déficit raros de otras enzimas de la vía. Los déficit enzimáticos más frecuentes aparecen rodeados por un óvalo.

Defectos en la vía de Embden-Meyerhof

Muchos de los defectos de enzimas glucolíticas se heredan por un mecanismo recesivo autosómico. Es baja la frecuencia génica de este grupo de defectos, razón por la cual los heterocigotos verdaderos suelen ser hijos de una pareja consanguínea. Con mayor frecuencia, las personas afectadas son heterocigotos compuestos. La hemólisis grave suele aparecer al principio de la niñez, con un cuadro de anemia, ictericia y esplenomegalia. Los glóbulos rojos a menudo muestran deficiencia relativa de ATP, por lo cual se fuga potasio de ellos. Los eritrocitos en cuestión son rígidos, por lo cual el sistema de mononucleares fagocíticos los secuestra con mayor facilidad.

Algunos de estos déficit de las enzimas glucolíticas, como la piruvatocinasa (*pyruvate kinase*, PK) y la hexocinasa, son exclusivos del hematíe, sin que se haya observado alteración metabólica evidente en otras células. En otros trastornos, el déficit enzimático es más extenso.

Alrededor de 95% de todos los defectos conocidos de las enzimas glucolíticas se deben al déficit de PK, y un 4% al déficit de isomerasa de glucosa-fosfato. Los restantes, consignados en la figura 93-4, son extraordinariamente raros. La mayoría de ellos se han encontrado en familias aisladas y sus manifestaciones clínicas son variables.

Datos de laboratorio

Los pacientes tienen una anemia normocítica (o ligeramente macrocítica) y normocrómica con reticulocitosis. Cuando hay déficit de PK, en sangre periférica se ven eritrocitos de formas abigarradas, incluso espiculados. Los esferocitos son escasos o nulos. Por eso se ha utilizado el nombre de *anemia hemolítica congénita no esferocítica* para estos trastornos. Para el diagnóstico de este grupo de anemias se necesitan análisis enzimáticos específicos. Las anormalidades en las propiedades de las enzimas pueden resultar útiles para diferenciar entre los mutantes en lo que respecta a esas sustancias. La definición de las secuencias de DNA constituye el único procedimiento definitivo para identificar a un mutante.

Tratamiento

La mayoría de los pacientes no precisa tratamiento. Quienes tienen hemólisis intensa deben tomar diariamente suplementos de ácido fólico (1 mg/día). Se pueden necesitar transfusiones de sangre durante una crisis hipoplásica. A veces las mujeres con déficit de PK presentan anemia intensa durante el embarazo, y es entonces cuando son diagnosticadas por primera vez. La esplenectomía suele resultar útil en los pacientes con deficiencia de PK o de isomerasa de fosfato de glucosa.

Defectos en la vía de la hexosa-monofosfato

El hematíe normal posee una dotación suficiente para protegerse contra los agentes oxidantes. Durante la exposición a un fármaco o agente tóxico capaz de generar radicales de oxígeno, la cantidad de glucosa que se metaboliza a través de la vía de la hexosa-monofosfato aumenta normalmente varias veces. De esta forma se regenera el glutatión reducido y se protege de la oxidación a los grupos sulfhidrilo de la hemoglobina y a la membrana de los eritrocitos. Los individuos con defectos heredados de la vía de la hexosa-monofosfato no pueden mantener en sus eritrocitos un nivel suficiente de glutatión reducido. En consecuencia, los grupos sulfhidrilo de la hemoglobina se oxidan, y la hemoglobina precipita dentro del hematíe formando los cuerpos de Heinz.

Déficit de G6PD

Se trata del más frecuente de los defectos congénitos de esta vía; afecta a más de 200 millones de personas en todo el mundo y, lo mismo que la hemoglobina S, es probable que proteja parcialmente al paciente de padecer paludismo, al crear un alojamiento defectuoso para el merozoíto. Se han descrito más de 400 variantes de G6PD, y por ello se observa una extraordinaria heterogeneidad clínica en las personas afectadas. Muchas de ellas son mutaciones con sentido equivocado, que originan alteraciones en las propiedades de las enzimas.

La G6PD normal se llama de tipo B. Alrededor de 20% de las personas de origen africano tienen una G6PD (denominada A+) que difiere en un solo aminoácido y que puede descubrirse por electroforesis, pero que funcionalmente es normal. Entre las variedades de G6PD de alcance clínico la más frecuente, denominada G6PD A−, se debe a la sustitución de dos bases, y se encuentra principalmente en los individuos con antepasados originarios de África central. La G6PD de tipo A− tiene la misma movilidad electroforética que la de tipo A+, pero es inestable y su cinética es anormal. Esta variedad se encuentra en alrededor de 11% de los varones afroamericanos de Estados Unidos. Una variedad bastante frecuente de G6PD es la observada en los pueblos ribereños del Mediterráneo, en particular en los habitantes de Cerdeña y en los judíos sefarditas; esta variedad es más grave que la A− y puede causar una anemia hemolítica no esferocítica en ausencia de agresión oxidante conocida. Una tercera variedad, relativamente frecuente y algo menos grave, es la que muestran las poblaciones del sur de China.

El gen de la G6PD está situado en el cromosoma X. Por eso, este déficit es un rasgo ligado a X. Los varones afectados (hemocigotos) heredan el gen anormal de su madre, que suele ser una portadora (heterocigota). Debido a la inactivación de uno de los dos cromosomas X (hipótesis de Lyon; cap. 56), el heterocigoto tiene dos poblaciones de eritrocitos: una normal y otra con déficit de G6PD. La mayoría de las mujeres son portadoras asintomáticas. Las mujeres en quienes casualmente se descubre un alto porcentaje de eritrocitos deficitarios en esta enzima son similares a los varones hemicigotos. En condiciones normales, la actividad de la G6PD desciende en alrededor de 50% durante los 120 días que dura la vida de los eritrocitos. Este descenso aumenta moderadamente en los eritrocitos A− y más intenso aún en los eritrocitos de la variedad mediterránea. Los individuos de la variedad A− en circunstancias normales pueden tener una supervivencia de los eritrocitos ligeramente abreviada, pero no presentan anemia. Los problemas clínicos aparecen sólo cuando las personas afectadas se someten a alguna forma de agresión ambiental. Lo más frecuente es que los episodios de hemólisis sean desencadenados por infecciones víricas y bacterianas. Se desconoce el mecanismo por el que ocurre esto. Además, los fármacos y agentes tóxicos que amenazan con oxidar a los eritrocitos (los más frecuentes son las sulfamidas, los antipalúdicos y la nitrofurantoína) producen hemólisis en los individuos con

déficit de G6PD (cuadro 93-4). Aunque se cita también al ácido acetilsalicílico como un probable agente nocivo, carece de efectos perjudiciales en los individuos A−. La ingestión accidental de agentes tóxicos, como el naftaleno (que se encuentra en las bolas de naftalina), puede causar una hemólisis grave. Por último, la acidosis metabólica puede desencadenar un episodio de hemólisis en los sujetos con déficit de deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato.

Cuadro 93-4. Fármacos que producen hemólisis en las personas con déficit de G6PD
Antipalúdicos: primaquina, pamaquina, dapsona
Sulfamidas: sulfametoxazol
Nitrofurantoína
Analgésicos: acetanilida
Otros: vitamina K (forma hidrosoluble), doxorrubicina, cloruro de metiltioninio, ácido nalidíxico, furazolidona, niridazol, fenazopiridina

Datos clínicos y de laboratorio

El paciente puede experimentar una crisis hemolítica aguda horas después de exponerse a una agresión oxidante. En casos graves, pueden aparecer hemoglobinuria y colapso vascular periférico. Como la población formada por los eritrocitos más viejos es la única que se destruye rápidamente, la crisis hemolítica tiende a cesar espontáneamente, aunque continúe la exposición al oxidante. En los varones de raza negra que tienen la variedad A−, la masa eritrocitaria desciende un 25 a 30% como máximo. La oxidación de la hemoglobina induce la formación de cuerpos de Heinz, que se descubren en la tinción supravital, como la de violeta de genciana. Sin embargo, no suelen verse cuerpos de Heinz pasado un día, aproximadamente, ya que esas inclusiones son eliminadas con facilidad por el bazo. Esta eliminación propicia la formación de "eritrocitos mordidos", es decir, eritrocitos que han perdido una parte periférica de la célula. Varias mordidas acaban produciendo fragmentos de eritrocitos. Puede haber también un pequeño número de esferocitos. Los individuos con la forma mediterránea del déficit de G6PD tienen una enzima más inestable y, por tanto, una actividad enzimática mucho menor, en general, que los individuos con la variedad A−. Por esa razón las manifestaciones clínicas son más acusadas. Algunos tienen anemia hemolítica crónica, incluso sin ponerse en contacto con los oxidantes. Una minoría de pacientes son extraordinariamente sensibles a las habas frescas (*Vicia fava*) y sufren una crisis hemolítica fulminante al exponerse a ellas. Los oxidantes de *Vicia fava* son dos β-glucósidos cuyas agliconas, al autooxidarse, producen radicales libres de oxígeno; esto puede deberse a variaciones en la concentración, la absorción o el metabolismo de las agliconas. El favismo no aparece en los sujetos con la variedad A−.

El *diagnóstico* del déficit de G6PD debe considerarse en cualquier individuo, en particular en varones con ascendencia en la región mediterránea o de África que experimentan un episodio hemolítico agudo. Hay que interrogar concienzudamente al paciente sobre la posible exposición a agentes oxidantes. Existen varias pruebas que evalúan la actividad enzimática o los efectos de su carencia. Sin embargo, la prueba puede originar un resultado negativo falso durante un episodio hemolítico en que estén en proceso de lisis eritrocitos viejos con deficiencia de la enzima.

Tratamiento

Como la hemólisis suele desaparecer espontáneamente en los pacientes con déficit de G6PD de tipo A−, no es

necesario aplicar ningún tratamiento específico. La esplenectomía es beneficiosa en los pacientes de origen mediterráneo con hemólisis crónica. Rara vez está indicada la transfusión de sangre. Si el episodio hemolítico es grave y se acompaña de hemoglobinuria, es importante mantener una diuresis suficiente.

Los accesos de hemólisis pueden evitarse si se señalan anticipadamente a los pacientes los riesgos que conlleva el uso de fármacos oxidantes y la ingestión de habas, además de la necesidad de emprender tratamiento rápido de las infecciones.

Otros defectos de la vía de la hexosa-monofosfato

Se conocen algunas familias que presentan un déficit congénito de glutatión en los eritrocitos debido a un defecto de cualquiera de las dos enzimas responsables de la síntesis de este tripéptido. Los individuos afectados padecen anemia hemolítica con cuerpos de Heinz que se agrava con los agentes oxidantes.

Otros defectos enzimáticos

A veces la anemia hemolítica puede deberse a alteraciones de las enzimas que intervienen en el metabolismo de los nucleótidos. Los individuos con déficit de la 5'-nucleotidasa de pirimidina tienen un intenso punteado basófilo grueso en sus eritrocitos, debido a que el mRNA celular no se metaboliza correctamente. También se ha observado anemia hemolítica en los individuos cuyos eritrocitos tienen niveles supranormales de desaminasa de adenosina y concentraciones relativamente escasas de trifosfato de adenosina (ATP).

Hemoglobinopatías

La hemólisis es un componente de las anemias que surgen en algunas hemoglobinopatías (cap. 91).

Anemias hemolíticas adquiridas

En muchos pacientes con anemia hemolítica adquirida, los eritrocitos se forman con normalidad pero se destruyen prematuramente por lesiones adquiridas mientras circulan con la sangre. (Las excepciones son los raros procesos caracterizados por una displasia adquirida de las células de la médula ósea y la formación de eritrocitos estructural y funcionalmente anormales.) La lesión puede estar mediada por anticuerpos o tóxicos, o depender de alguna vicisitud que incida sobre los eritrocitos circulantes, como hiperactividad del sistema mononuclear fagocítico o lisis traumática causada por obstáculos naturales o artificiales a su libre circulación. Las anemias hemolíticas adquiridas pueden clasificarse en cinco grupos (cuadro 93-5).

Cuadro 93-5. Causas de anemia hemolítica adquirida
I. Atrapamiento
II. Inmunitarias
A. Por anticuerpos IgG calientes
B. Por anticuerpos IgM fríos (enfermedad por crioaglutinina)
C. Por anticuerpos IgG fríos (criohemoglobinuria paroxística)
D. Anticuerpos dependientes de fármacos
1. Autoinmunitaria
2. De tipo hapteno
III. Anemia hemolítica traumática
A. Hemólisis por embates en la circulación

B. Defectos macrovasculares (prótesis)
C. Causas microvasculares
1. Púrpura trombótica trombocitopénica/síndrome hemolítico-urémico
2. Otras causas de alteraciones de la microcirculación
3. Hemólisis intravascular diseminada
IV. Anemia hemolítica debida a acción tóxica sobre la membrana
A. Anemia hemolítica con eritrocitos espiculados
B. Toxinas exógenas
1. Picaduras de animales o de arañas
2. Metales (p. ej., cobre)
3. Compuestos orgánicos
V. Hemoglobinuria paroxística nocturna

Hiperesplenismo

El bazo es especialmente eficaz para atrapar y destruir a los eritrocitos que tienen mínimos defectos. Esta capacidad singular del bazo para actuar como filtro de los eritrocitos con ligeros daños depende de su excepcional anatomía vascular (cap. 54). Casi todos los eritrocitos que atraviesan el bazo discurren pronto por las arteriolas de la pulpa blanca hasta los senos situados en la pulpa roja y pasan luego al sistema venoso. En cambio, una pequeña parte del flujo sanguíneo esplénico (el 1 o 2% normalmente) pasa por la "zona marginal" de la pulpa blanca de tipo linfático. Aunque las células que ocupan esta zona no son fagocíticas, actúan como un filtro mecánico que se opone al avan-ce de los eritrocitos intensamente lesionados. Cuando los eritrocitos salen de esta zona y entran en la pulpa roja discurren por estrechos cordones, ricos en macrófagos, y con extremos ciegos, pero que comunican con los senos mediante unos pequeños orificios situados entre las células de revestimiento de los senos. Esos orificios que miden en promedio 3 μm de diámetro ponen a prueba la capacidad de los eritrocitos (diámetro de 4.5 μm) para deformarse. Los eritrocitos que consiguen volver a los senos esplénicos son englobados por los fagocitos esplénicos y destruidos (véase fig. 54-1).

El bazo normal retiene a los reticulocitos durante uno o dos días, pero, fuera de eso, no plantea dificultades a los eritrocitos normales hasta que envejecen. Sin embargo, cuando existe esplenomegalia se puede incrementar la destrucción de las células sanguíneas, incluidos los eritrocitos. Esto se debe en parte a que la sangre se acumula en un espacio relativamente carente de nutrientes y repleto de fagocitos. El secuestro esplénico que provoca citopenia se denomina hiperesplenismo. En los procesos infiltrativos del bazo puede haber una considerable esplenomegalia sin hemólisis aparente, mientras que la esplenomegalia inflamatoria y congestiva por lo común se vincula con un moderado acortamiento de la vida de los eritrocitos, junto con granulocitopenia y trombocitopenia más acusadas. Los pacientes con citopenia suficiente para que aparezcan síntomas por lo general mejoran con la esplenectomía.

Causas inmunitarias de hemólisis

En el adulto, la hemólisis de origen inmunitario suele ser inducida por anticuerpos de tipo IgG o IgM que reaccionan específicamente con antígenos presentes en los eritrocitos del enfermo (se les llama también "autoanticuerpos"), o con aloantígenos en eritrocitos transfundidos (aloanticuerpos) (cap. 99).

La prueba de Coombs con antiglobulina es el principal medio para diagnosticar hemólisis autoinmunitaria. Dicho procedimiento se basa en la capacidad de los anticuerpos específicos de actuar contra inmunoglobulinas (en

particular IgG) o los componentes del complemento (en particular C3), para aglutinar a los eritrocitos recubiertos de dichas proteínas. La *prueba directa de Coombs* que se hace con anti-IgG y anti-C3 específicos detecta IgG o C3 en los eritrocitos del enfermo, lo cual denota la presencia de hemólisis de origen inmunitario y a veces es útil para definir su causa (cuadro 93-6). En raras ocasiones en los eritrocitos del enfermo no se detectan IgG ni complemento (anemia hemolítica inmunitaria con negatividad a la prueba de Coombs).

Cuadro 93-6. Empleo de la prueba de Coombs directa en el diagnóstico etiológico de la anemia hemolítica autoinmunitaria

Reacción con Anti-C3		
Anti-IgG	**Anti-C3**	**Causas**
Sí	No	Anticuerpos frente a las proteínas del Rh, hemólisis producida por α-metildopa o penicilina
Sí	Sí	Anticuerpos frente a los antígenos de glucoproteínas, SLE
No	Sí	Anticuerpos que reaccionan en frío (aglutininas o anticuerpo de Donath-Landsteiner), gran parte de los anticuerpos relacionados con los fármacos, anticuerpos de tipo IgM, anticuerpos IgG de escasa afinidad, activación del complemento por inmunocomplejos

Los anticuerpos en el suero de la persona que reconocen los antígenos eritrocitarios se detectan al hacer reaccionar dicho líquido con eritrocitos normales que poseen el antígeno. Con excepción de anticuerpos criorreactivos y algunos anticuerpos que surgen con determinados fármacos (véase más adelante en el presente capítulo), este método es útil más bien para valorar la compatibilidad antes de una transfusión.

Termoanticuerpos

Los anticuerpos que reaccionan a la temperatura corporal (termoanticuerpos) casi siempre son de tipo IgG, y rara vez IgM o IgA. Los termoanticuerpos autólogos originan *anemia hemolítica autoinmunitaria (o inmunohemolítica) por termoanticuerpos.*

Cuadro clínico

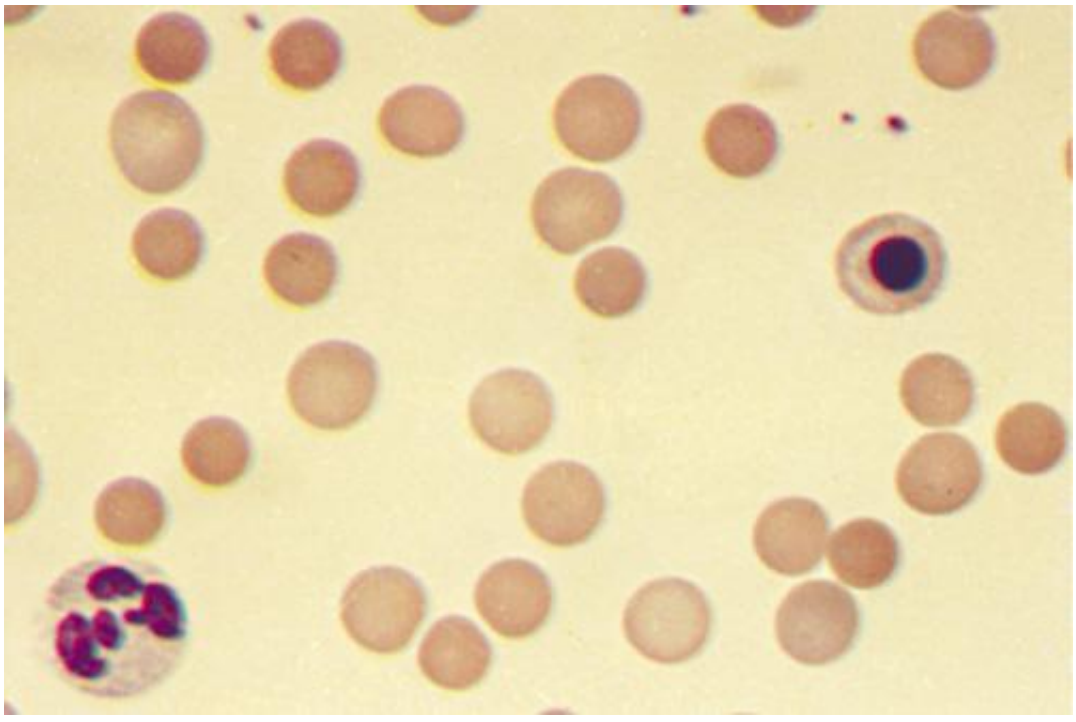
La anemia inmunohemolítica por anticuerpos calientes está inducida por anticuerpos IgG y aparece a cualquier edad, pero es más frecuente en los adultos, especialmente en mujeres. En cerca de la cuarta parte de los casos este proceso aparece como complicación de alguna enfermedad subyacente que afecta al sistema inmunitario, en particular las siguientes: neoplasias del sistema inmunitario (cap. 97); enfermedades vasculares de la colágena, ante todo el lupus eritematoso diseminado (*systemic lupus erythematosus*, SLE); e inmunodeficiencias congénitas (cuadro 93-7). Fármacos de diversa índole pueden estimular la formación de anticuerpos y ocasionar un síndrome similar (véase más adelante en el presente capítulo).

Cuadro 93-7. Hemólisis debida a anticuerpos

ANEMIA INMUNOHEMOLÍTICA POR ANTICUERPOS CALIENTES
1. Idiopática
2. Linfomas: leucemia linfocítica crónica, linfomas no hodgkinianos, enfermedad de Hodgkin (poco frecuente)
3. SLE y enfermedades de la colágena vascular
4. Fármacos:
a. Del tipo de la α-metildopa (autoanticuerpo contra los antígenos del Rh)
b. Del tipo de la penicilina (con hapteno estable)
c. Del tipo de la quinidina (con hapteno inestable)
5. Infecciones posvíricas
6. Otros tumores (rara)
ANEMIA INMUNOHEMOLÍTICA POR ANTICUERPOS FRÍOS
1. Enfermedades por crioaglutininas
a. Agudas: infección por *Mycoplasma*, mononucleosis infecciosa
b. Crónicas: idiopática, linfomas
2. Criohemoglobinuria paroxística

El cuadro inicial y la evolución de la anemia inmunohemolítica por IgG son muy variables. En su forma más leve, la única manifestación de su presencia es una prueba directa de Coombs positiva. En dicho caso, en la superficie eritrocitaria no hay suficientes anticuerpos para permitir que el sistema reticuloendotelial reconozca como anormal a la célula. Muchos de los enfermos sintomáticos tienen anemia moderada o intensa [niveles de hemoglobina de 60 a 100 g/L y recuento de reticulocitos de 10 a 30% (200 a 600 x $10^3/\mu l$)], esferocitosis (fig. 93-5) y esplenomegalia. A veces aparece trombosis venosa.

FIGURA 93-5.



Anemia inmunohemolítica. Se identifican microesferocitos en este frotis de sangre, junto con algunos macrocitos que tienen un tinte levemente violáceo (policromasia). Estos últimos son eritrocitos nuevos liberados tempranamente de la médula ósea. Los microesferocitos que aparecen en la anemia inmunohemolítica pueden ser idénticos a los que se detectan en la esferocitosis hereditaria (fig. 93-1).

En sus formas más graves, la anemia inmunohemolítica se manifiesta por una hemólisis fulminante y devastadora vinculada a hemoglobinemia, hemoglobinuria y choque; este síndrome puede producir pronto la muerte, salvo que se trate enérgicamente.

La prueba de Coombs directa es positiva en 98% de los enfermos; por lo común se detecta IgG, a veces con presencia de C3. Las características de la fijación de IgG y C3 en los eritrocitos del paciente pueden denotar el origen de la enfermedad.

También puede haber trombocitopenia de mecanismo inmunitario (*síndrome de Evans*), un proceso en el que hay distintos anticuerpos que se dirigen contra las plaquetas y los eritrocitos.

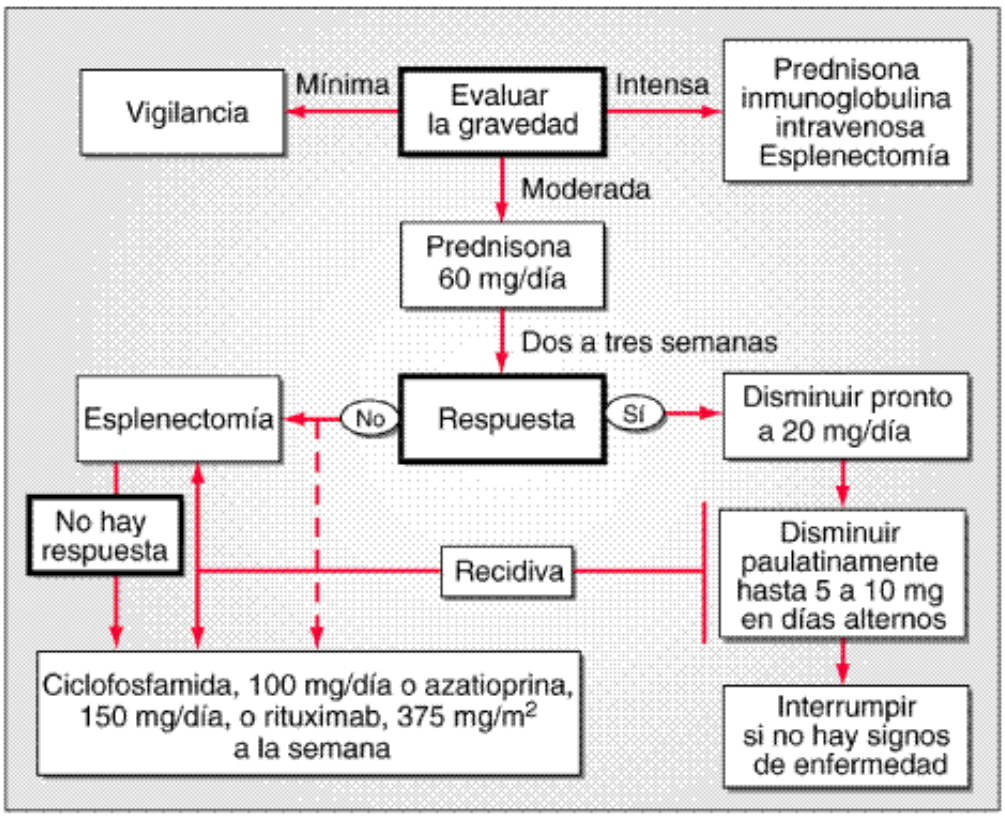
Patogenia

Los anticuerpos IgG provocan la destrucción de las células por dos mecanismos: 1) adherencia inmunitaria de los eritrocitos a los fagocitos mediada por el propio anticuerpo y por los factores del complemento que se fijan a la membrana (el principal mecanismo de destrucción, con diferencia, sobre los demás), y 2) activación del complemento. Los anticuerpos IgG se unen a los receptores Fc en la superficie de los macrófagos, con lo cual activan estas células para que fagociten los glóbulos rojos recubiertos. Si la interiorización es sólo parcial se elimina parte de la membrana, dando lugar a la formación de esferocitos, que son eliminados en el bazo. La adherencia inmunitaria mediada por el complemento consiste en la interacción de C3b y C4b con receptores del macrófago; aquí es mucho menos probable que se produzca la destrucción de la diana por este mecanismo, pero aumenta mucho la adherencia inmunitaria debida a IgG. La adherencia inmunitaria, en particular la originada por anticuerpos IgG, también aumenta al pasar los eritrocitos por los cordones y senos del bazo, donde las células se ponen en contacto íntimo con los fagocitos.

Tratamiento

Los pacientes que tienen una hemólisis leve no suelen precisar tratamiento. Cuando la hemólisis es de alcance clínico el tratamiento inicial consiste en administrar glucocorticoides (p. ej., prednisona, 1.0 mg/kg/día). A los tres o cuatro días puede empezar a observarse un ascenso de la hemoglobina que, en la mayoría de los pacientes, se produce en una a dos semanas. Se mantiene la prednisona en las dosis citadas hasta que la hemoglobina alcanza sus valores normales y luego se disminuye pronto hasta 20 mg/día, dosis que se reduce lentamente a lo largo de varios meses. En la figura 93-6 se ofrece un algoritmo de este proceso de disminución paulatina de las dosis. Si hay que administrar prednisona prolongadamente es preferible hacerlo en días alternos. Más de 75% de los pacientes logra una reducción inicial relevante y sostenida de la hemólisis; sin embargo, en casi 50% de los casos el proceso recidiva, bien durante la fase de descenso paulatino de los esteroides o bien después de interrumpir el tratamiento. Los esteroides aparentemente actúan por dos mecanismos: una acción inmediata debida a inhibición de la depuración de los eritrocitos recubiertos de IgG por parte del sistema mononuclear fagocítico, y un segundo efecto resultante de la inhibición de la síntesis de anticuerpos. La esplenectomía se aconseja en los pacientes que no toleran o no responden al tratamiento con esteroides.

FIGURA 93-6.



Algoritmo para el tratamiento de la anemia hemolítica inmunitaria mediada por anticuerpos IgG. El paciente con un proceso muy leve puede requerir únicamente una vigilancia cuidadosa. Cuando la enfermedad es muy grave, el paciente puede necesitar que se apliquen al mismo tiempo todos los recursos terapéuticos existentes. Los casos de gravedad moderada, los más frecuentes, pueden ser tratados con prednisona en dosis altas; si no se observa mejoría entonces se indica la esplenectomía o la quimioterapia. Si existe mejoría, las dosis de prednisona se van disminuyendo. Si durante este intervalo aparecen recidivas, puede requerirse la esplenectomía o la quimioterapia.

Los pacientes resistentes a los esteroides y a la esplenectomía se tratan con inmunodepresores. Se ha informado una tasa de éxitos cercana a 50%. Se puede usar gammaglobulina intravenosa cuando es preciso que cese pronto la hemólisis; sin embargo, no es ni mucho menos tan eficaz en este proceso como en la trombocitopenia inmunitaria.

Los pacientes con anemia intensa pueden necesitar transfusiones de sangre. Como el anticuerpo de este proceso suele ser una "panaglutinina" que reacciona con casi todos los donantes normales, las pruebas cruzadas compatibles resultan imposibles. Ante la necesidad de elegir un tipo de sangre determinado para la transfusión, el objetivo es evitar la administración de células con antígenos para los que el paciente pueda tener aloanticuerpos. Una técnica habitual es adsorber la panaglutinina existente en el suero del paciente usando sus propios eritrocitos, de los cuales se han lavado previamente los anticuerpos. En seguida se puede analizar el suero en busca de aloanticuerpos dirigidos contra los grupos sanguíneos de los donantes específicos. Los eritrocitos ABO-compatibles seleccionados de esta manera se administran lentamente, prestando atención a la posibilidad de una reacción transfusional hemolítica de tipo inmediato.

Pronóstico

La anemia hemolítica inmunitaria suele ser transitoria en niños, particularmente si surge después de una infección vírica, pero en los adultos suele ser crónica y dura muchos años, con exacerbaciones y remisiones. En

la mayor parte de los casos, la enfermedad se controla con esteroides, con la esplenectomía o con ambos. Los casos de muerte se dan en estos tres grupos de pacientes: 1) raros casos de hemólisis fulminante, donde la muerte es atribuible a la anemia; 2) pacientes cuyas defensas disminuyen con los glucocorticoides, la esplenectomía o los inmunodepresores, o a causa de todos ellos, y 3) casos raros de muerte debida a fenómenos trombóticos coincidentes con la hemólisis activa.

En los pacientes que sufren inmunohemólisis como complicación de una enfermedad subyacente el pronóstico suele depender del proceso primario.

Anemia inmunohemolítica secundaria a fármacos

Los medicamentos producen anemia inmunohemolítica a través de dos mecanismos: 1) los que inducen un trastorno casi totalmente idéntico a la anemia inmunohemolítica por anticuerpos calientes (p. ej., la α-metildopa [un hipotensor; cap. 230]), y 2) fármacos capaces de asociarse como haptenos a la superficie de los eritrocitos y que inducen seguidamente la formación de un anticuerpo dirigido contra el complejo hematíe-fármaco (p. ej., penicilina, quinidina).

Se observa una prueba de Coombs directa positiva hasta en un 10% de los pacientes que toman α-metildopa en dosis de 2 g/día o más. Una escasa minoría de estos pacientes presenta esferocitosis y hemólisis que pueden ser intensas. Los autoanticuerpos presentan reacción cruzada con la proteína Rh normal.

En gran parte de los demás casos, cuando un fármaco provoca una reacción hemolítica inmunitaria, el anticuerpo se dirige contra la combinación del fármaco y la glucoproteína de la membrana a la que está unido. La reacción hemolítica *in vivo* depende de la presencia del fármaco y suele cesar poco después de interrumpirlo. La penicilina y sus análogos pueden causar esta clase de reacción si se administran en dosis muy altas (10 millones de U diarias o más). La prueba de Coombs directa es positiva únicamente con anti-IgG; la prueba indirecta es positiva sólo cuando se han recubierto las células normales con penicilina. No suele haber fijación del complemento, y la hemólisis *in vivo* no suele ser grave. Como el anticuerpo es en general de tipo IgG, puede haber esferocitosis y destrucción esplénica.

Buena parte de los demás fármacos (como quinina, quinidina, sulfamidas, sulfonilureas, fenacetina, estibofeno y dipirona) no se adhieren tan firmemente a sus glucoproteínas, y tanto ellos como los anticuerpos que originan son eliminados en las maniobras de lavado de las reacciones de Coombs directa e indirecta. Muchos de estos anticuerpos son capaces de fijar el complemento (especialmente los de tipo IgM) y C3d y C4d siguen cubriendo la superficie del hematíe; por eso la prueba de Coombs directa es positiva utilizando anti-C3, pero no anti-IgG. El anticuerpo se detecta en la prueba de Coombs *indirecta* sólo cuando se añade el fármaco a la mezcla en incubación. La hemólisis puede ser bastante intensa, produciendo a veces signos de hemólisis intravascular, pero la resolución suele ser rápida después de interrumpir el fármaco.

Hemólisis inmunitaria por anticuerpos fríos

Los anticuerpos que reaccionan con antígenos de tipo polisacárido suelen ser IgM y la reacción se produce mejor a temperaturas inferiores a 37°C, de ahí el nombre de *anticuerpos que reaccionan en frío.* Pocas veces el anticuerpo es una IgG (el anticuerpo de Donath-Landsteiner de la criohemoglobinuria paroxística).

Los anticuerpos IgM de reacción en frío aglutinan RBC con facilidad y se denominan crioaglutininas. Aparecen en dos situaciones: 1) anticuerpos monoclonales producidos por una neoplasia o paraneoplasia linfocítica, y 2) anticuerpos policlonales que aparecen por reacción a una infección. En muchos ancianos, la "neoplasia" es una gammapatía monoclonal benigna que no empeora y la proteína que produce sigue siendo la única

manifestación. En los pacientes que tienen neoplasias no linfoides en ocasiones se encuentran crioaglutininas.

Aparecen habitualmente crioaglutininas transitorias en dos infecciones: la causada por *Mycoplasma pneumoniae* y en la mononucleosis infecciosa. En ambos casos el título de anticuerpos suele ser demasiado bajo para producir manifestaciones clínicas, pero su aparición ayuda a establecer el diagnóstico; sólo en ocasiones aparece hemólisis. Con menos frecuencia se encuentran crioaglutininas en otras infecciones víricas. Sus manifestaciones suelen ser benignas.

Gracias a su especificidad, el anticuerpo puede tener valor diagnóstico. Las crioaglutininas que reaccionan más intensamente con las células adultas que con las fetales (del cordón) se llaman *anti-I*; estos anticuerpos se observan en los procesos linfoproliferativos benignos (gammapatía monoclonal crónica con crioaglutininas) y en las infecciones por *Mycoplasma.* Los que reaccionan más intensamente con las células del cordón se llaman *anti-i*; estos anticuerpos se encuentran en los linfomas agresivos y en la mononucleosis infecciosa. Rara vez el anticuerpo reacciona con otros antígenos que son expresados lo mismo por células adultas que por células del cordón. Las alteraciones clínicas que provoca el anticuerpo cuando el paciente se expone al frío son de dos clases: aglutinación intravascular (acrocianosis) y hemólisis. La acrocianosis es la coloración purpúrea intensa de los miembros, orejas y nariz cuando la sangre se enfría lo suficiente como para aglutinarse en las venas; desaparece al calentar esas partes y no tiene los caracteres vasoespásticos del fenómeno de Raynaud (cap. 232). Los pacientes también pueden tener síntomas del mismo origen al tomar alimentos o bebidas fríos.

La hemólisis no suele ser grave y se manifiesta por una ligera reticulocitosis y aglutinación de la sangre en los frotis, así como al pasar la sangre por los analizadores de partículas (dando lugar a un volumen corpuscular medio falsamente elevado). La intensidad de la hemólisis depende de varios factores:

1. *Título de anticuerpos.* En los pacientes con síntomas el título es, en general, superior a una dilución del suero de 1:2 000 y puede ser de hasta 1:50 000. Al recoger las muestras para medir el título hay que tener cuidado de separar el suero de las células mientras la temperatura se mantiene a 37°C para que el anticuerpo no sea adsorbido por las propias células del paciente.
2. *Amplitud térmica del anticuerpo* (la máxima temperatura a la que el anticuerpo reacciona con el hematíe). En la mayor parte de los casos, esa temperatura es de 23 a 30°C. Los anticuerpos que tienen una amplitud térmica mayor (de hasta 37°C) producirán hemólisis más intensa, ya que es más probable que los eritrocitos estén sometidos a esas temperaturas mientras circulan.
3. *Temperatura ambiente.* Como la reacción puede ocurrir tan sólo a temperaturas inferiores a las del cuerpo, los principales factores determinantes de la tasa de la hemólisis son la frecuencia y la intensidad de la exposición al frío.

La hemólisis de estos casos se debe fundamentalmente a la acción hemolítica del complemento, porque no existen receptores Fc funcionantes para los anticuerpos IgM. El complemento se fija fácilmente, ya que basta una sola molécula de complemento para que se produzca la unión de C1 y comience la secuencia de reacciones. Sin embargo, los eritrocitos humanos normales son muy resistentes a la acción hemolítica del complemento gracias a varios mecanismos de defensa. Por eso, aparecerá una hemólisis masiva con hemoglobinuria sólo cuando haya una activación masiva del anticuerpo, como ante un enfriamiento brusco. La activación del complemento es intensa siempre porque en la superficie del hematíe se acumula un producto de degradación del C3, el C3dg; esto es lo que se detecta con los antisueros apropiados en la prueba de Coombs directa en todos los pacientes con una enfermedad importante por crioaglutininas.

La mejor manera de tratar las manifestaciones cutáneas de este proceso es manteniendo al paciente en un ambiente templado. La esplenectomía no suele servir en este proceso. Los glucocorticoides tienen una eficacia

limitada, aunque los pacientes con la variedad pantérmica de la enfermedad por crioaglutininas pueden responder favorablemente a este tratamiento. En los pacientes con una gammapatía monoclonal benigna es frecuente el empleo de clorambucilo o la ciclofosfami-da, pero la eficacia de este tratamiento suele ser escasa. El rituximab (anti-CD20) ha sido eficaz en algunos casos. El tratamiento apropiado de una neoplasia maligna responsable de la presencia de crioaglutininas muchas veces consigue reducir el título de anticuerpos y la inten-sidad de la hemólisis.

La enfermedad crónica por crioaglutininas no tiene tendencia a remitir. El pronóstico en general está dominado por el linfoma subyacente, si lo hay. En los pacientes en quienes la enfermedad con crioaglutininas parece surgir espontáneamente el proceso linfoproliferativo maligno puede empezar a manifestarse varios años después.

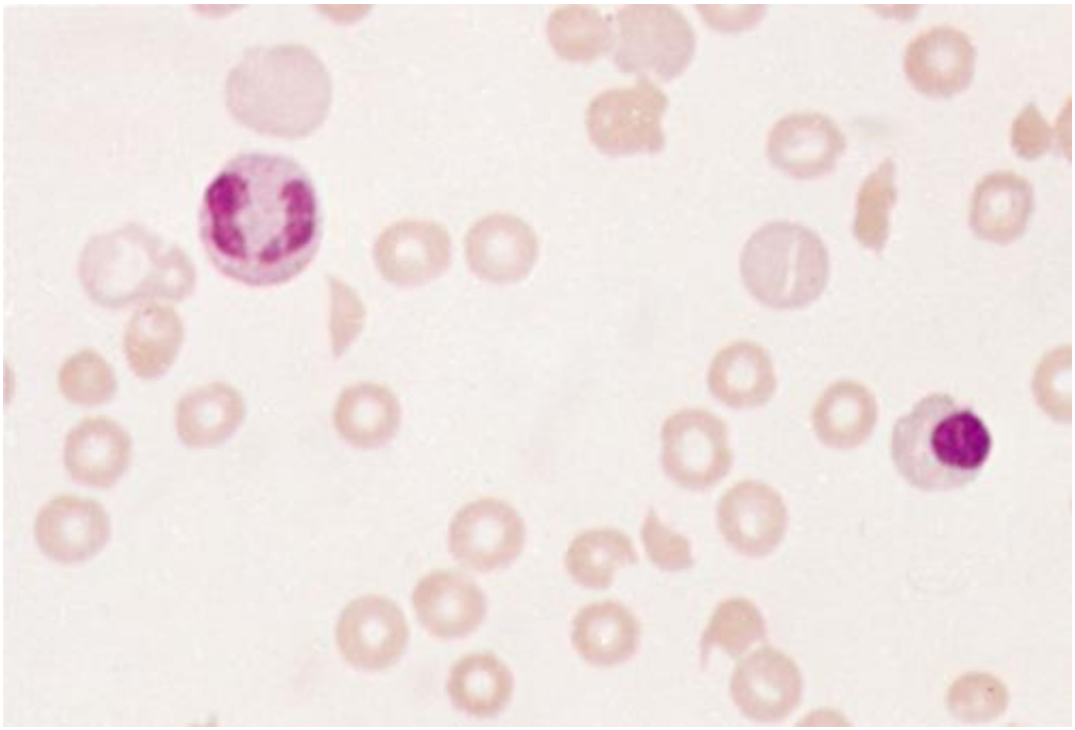
Criohemoglobinuria paroxística

Si bien hoy es rara, la criohemoglobinuria paroxística (*paroxysmal cold hemoglobinuria*, PCH) era más frecuente cuando la prevalencia de la sífilis terciaria era mayor; ahora, la mayor parte de los casos son secundarios a una infección vírica o son de carácter autoinmunitario. La PCH se debe a la formación del anticuerpo de Donath-Landsteiner, una IgG que se dirige contra el antígeno P (cap. 99) y puede inducir una lisis mediada por el complemento. Los ataques son desencadenados por la exposición al frío y se vinculan con hemoglobinemia y hemoglobinuria, fiebre con escalofríos, dolores de espalda, abdomen y piernas, cefalalgia y malestar. Los pacientes se recuperan pronto del episodio agudo y no suelen tener síntomas en los intervalos. Cuando este cuadro es secundario a una infección vírica (p. ej., sarampión y parotiditis en los niños) suele curar espontáneamente, pero puede ser grave. Aunque la prueba de Coombs directa puede servir para demostrar la presencia del complemento (rara vez IgG), a veces es completamente negativa. El diagnóstico se establece demostrando la presencia de anticuerpos IgG que reaccionan en frío, bien por pruebas de hemólisis (cuando su título es muy alto) o bien mediante pruebas de antiglobulinas especiales. Cuando la PCH es secundaria a la sífilis responde favorablemente al tratamiento específico de este proceso. La PCH autoinmunitaria crónica puede mejorar con prednisona o con citotóxicos (azatioprina o ciclofosfamida), pero no responde a la esplenectomía. La evolución natural de esta enfermedad se prolonga durante muchos años.

Hemólisis por traumatismos en la circulación

Los eritrocitos pueden romperse en fragmentos por acción de los impactos mecánicos que sufren mientras circulan por los vasos sanguíneos; esto provoca constantemente hemólisis intravascular y la aparición casi siempre de fragmentos celulares llamados *esquistocitos.* Los esquistocitos se reconocen por los bordes puntiagudos que quedan cuando no se reparan de forma defectuosa las roturas de la membrana (fig. 93-7). Estos traumatismos mecánicos producen hemólisis en tres circunstancias clínicas: 1) cuando los eritrocitos pasan por pequeños vasos situados en la superficie de las prominencias óseas y sufren impactos externos en el curso de la actividad física, 2) cuando la sangre atraviesa una zona donde existe un gradiente de presión causado por una válvula cardíaca anormal o una prótesis valvular y 3) cuando el depósito de fibrina en la microcirculación les pone en contacto con un obstáculo o barrera física (microvascular) que los fragmenta (cuadro 93-8).

FIGURA 93-7.



El eritrocito en forma de casco y las pequeñas células triangulares que se identifican en este frotis constituyen una prueba morfológica de daño mecánico a los glóbulos rojos en el interior de los vasos.

Cuadro 93-8. Alteraciones de los elementos formes de la sangre secundarios a traumatismos intravasculares

Etiología	Fragmentos	Hemólisis	Trombocitopenia
Embates: hemoglobinuria de la marcha, etcétera	0	+	0
Cardíacas (turbulencia):			
Válvulas aórticas artificiales	++++	++++	0
Válvulas mitrales artificiales	++	++	0
Estenosis aórtica calcificada	+	±	0
Enfermedades vasculares[a]	+++	+	+
Púrpura trombótica trombocitopénica	++++	++++	++++
Síndrome hemolítico-urémico	++++	++++	++++
Adenocarcinoma	++++	++++	++++
Coagulación intravascular diseminada	++	±	++++

[a] Hipertensión maligna, eclampsia, rechazo de injerto renal, hemangiomas, enfermedades inmunitarias (esclerodermia).

Impactos externos

Se ha observado hemoglobinemia y hemoglobinuria en un pequeño porcentaje de individuos que han emprendido una marcha o una carrera prolongadas, particularmente sobre una superficie dura y llevando calzado de suela fina. La hemólisis se evita colocando una plantilla suave en el interior del calzado del corredor. No se ha demostrado anormalidad alguna en los eritrocitos, ni siquiera durante un acceso agudo.

Hemólisis de fragmentación macrovascular

En cerca de 10% de los pacientes con válvulas aórticas artificiales aparece hemólisis por fragmentación de los

eritrocitos (fig. 93-7). En cambio, la hemólisis traumática es rara en los receptores de válvulas porcinas. Puede aparecer hemólisis intensa después de reparar un *ostium primum* o un defecto de la almohadilla endocárdica con un parche artificial. Las prótesis de la válvula mitral también se han asociado a hemólisis, pero como el gradiente de presión a su través es más bajo que el existente en las prótesis aórticas, la incidencia de la hemólisis es menor. En algunos pacientes con estenosis aórtica intensa y calcificada la supervivencia de los eritrocitos está moderadamente reducida y la anemia es escasa o nula. En realidad, casi todas las lesiones intracardíacas que alteran la hemodinámica pueden acortar en cierta medida la vida de los eritrocitos. Además, se ha observado hemólisis traumática en los pacientes sometidos a una derivación aortofemoral.

Manifestaciones clínicas

En casos graves, la cifra de hemoglobina desciende hasta 50 a 70 g/L con reticulocitosis, eritrocitos fragmentados en sangre periférica, descenso en el suero de la haptoglobina y elevación de la deshidrogenasa de lactato (LDH), además de hemoglobinemia y hemoglobinuria. La pérdida de hierro (con la hemoglobina o la hemosiderina) por la orina puede inducir un déficit de éste. La prueba de Coombs directa rara vez se vuelve positiva.

Tratamiento

El déficit de hierro debe corregirse administrando hierro por vía oral. La elevación de la hemoglobina que se obtiene permite, a veces, que disminuya el gasto cardíaco y se reduzca con ello la intensidad de la hemólisis. Si se restringe la actividad física, también se atenúa la hemólisis. Cuando estas medidas fracasan hay que reparar cualquier fuga paravalvular o cambiar la válvula artificial.

Causas microvasculares de hemólisis traumática

Si se depositan microtrombos de fibrina y plaquetas en las arteriolas, los eritrocitos pueden quedar atrapados en esa malla y romperse en trozos por las fuerzas de cizallamiento.

Alteraciones de la pared vascular

Procesos como la hipertensión maligna, la eclampsia (síndrome de hemólisis, enzimas hepáticas altas, plaquetas bajas [*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets,* HELLP]), el rechazo de un trasplante renal, el cáncer diseminado, los hemangiomas o la coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) pueden provocar hemólisis traumática (caps. 101 y 102). La intensidad de la hemólisis inducida por este grupo de procesos suele ser bastante leve, aunque en sangre periférica puede haber un número sorprendente de fragmentos. En algunos pacientes se observa a veces trombocitopenia intensa. Lo mejor es que el tratamiento se dirija en cada caso a la enfermedad primaria. Así, neutralizando el rechazo de un injerto renal, tratando la hipertensión maligna y la eclampsia, controlando un cáncer, etc., se puede interrumpir el proceso hemolítico. No está clara la importancia relativa de la alteración vascular primaria ni del depósito de fibrina como agentes causantes de la hemólisis.

Púrpura trombótica trombocitopénica

Este proceso se caracteriza por lesiones arteriolares de diversos órganos que contienen trombos plaquetarios y provocan trombocitopenia y anemia hemolítica debida a la fragmentación de los eritrocitos (véase cap. 101).

Síndrome hemolítico-urémico

Este proceso es parecido a la púrpura trombótica trombocitopénica (*thrombotic thrombocytopenia purpura*,

TTP) y se caracteriza por las mismas lesiones arteriolares, que pueden quedar confinadas al riñón, y unos datos de laboratorio similares (véase cap. 101).

Coagulación intravascular diseminada

Cuando el sistema de la coagulación se activa indebidamente en el plasma, la acumulación consecutiva de fibrina en los pequeños vasos puede provocar la fragmentación de los eritrocitos en la microcirculación. Esto ocurre aproximadamente en 25% de los pacientes con DIC (cap. 102). La intensidad de la hemólisis es mucho menor en la DIC que en la TTP o en el síndrome hemolítico-urémico, y la anemia con reticulocitosis y eritrocitos nucleados es verdaderamente rara.

Alteración de la membrana eritrocitaria por acción "tóxica" ambiental

Diversas infecciones pueden acompañarse de hemólisis intensa. Los microorganismos de la bartonelosis (cap. 144), el paludismo y la babesiosis (cap. 195) parasitan directamente a los eritrocitos. *Clostridium welchii* (cap. 126) elabora una fosfolipasa que es capaz de escindir la unión fosforil de la lecitina, lo que va seguido de lisis de los eritrocitos humanos. Asimismo, es frecuente observar una hemólisis leve y transitoria acompañando a la bacteriemia causada por otros microorganismos, como neumococos, estafilococos y *E. coli.*

Puede haber hemólisis consecutiva a la acción directa de los venenos de serpientes y arácnidos sobre los eritrocitos. Aunque el veneno de cobra produce una lisis directa *in vitro*, el proceso morboso provocado por la mordedura de una serpiente cobra es una hemólisis moderada vinculada a esferocitosis. Las picaduras de arañas, en particular la de la araña reclusa parda, producen hemólisis intravascular aguda vinculada a esferocitosis y fragmentos de complemento sobre el eritrocito. El proceso hemolítico persiste desde unos días hasta una semana.

El cobre hemoliza directamente los eritrocitos. Se ha observado hemólisis después de exponer a un individuo a las sales de cobre (p. ej., durante la hemodiálisis). En la enfermedad de Wilson se producen episodios transitorios de hemólisis (cap. 339).

La membrana de los eritrocitos es inestable a temperaturas superiores a 49°C, las cuales desnaturalizan la espectrina, una proteína del citoesqueleto eritrocitario. A temperaturas superiores, los eritrocitos forman un conjunto de prominencias, grietas o hendiduras, que luego son reparadas. Las personas que han sufrido quemaduras extensas muestran esferocitosis acusada, así como hemoglobinemia y, a veces, hemoglobinuria.

Anemia con eritrocitos espiculados (acantocitos)

Se observa anemia hemolítica con formas extrañas de los eritrocitos en un 5% de los pacientes que padecen una enfermedad hepatocelular grave, por lo común una cirrosis de Laennec avanzada.

Manifestaciones clínicas

La anemia es más intensa de la que se observa en la cirrosis no complicada. Siempre hay esplenomegalia y es más pronunciada que en los cirróticos sin este tipo de anemia. Los eritrocitos tienen forma irregular y presentan múltiples espículas, y en la sangre periférica se encuentra por lo común un pequeño número de fragmentos eritrocitarios de forma abigarrada (fig. 98-3).

Patogenia

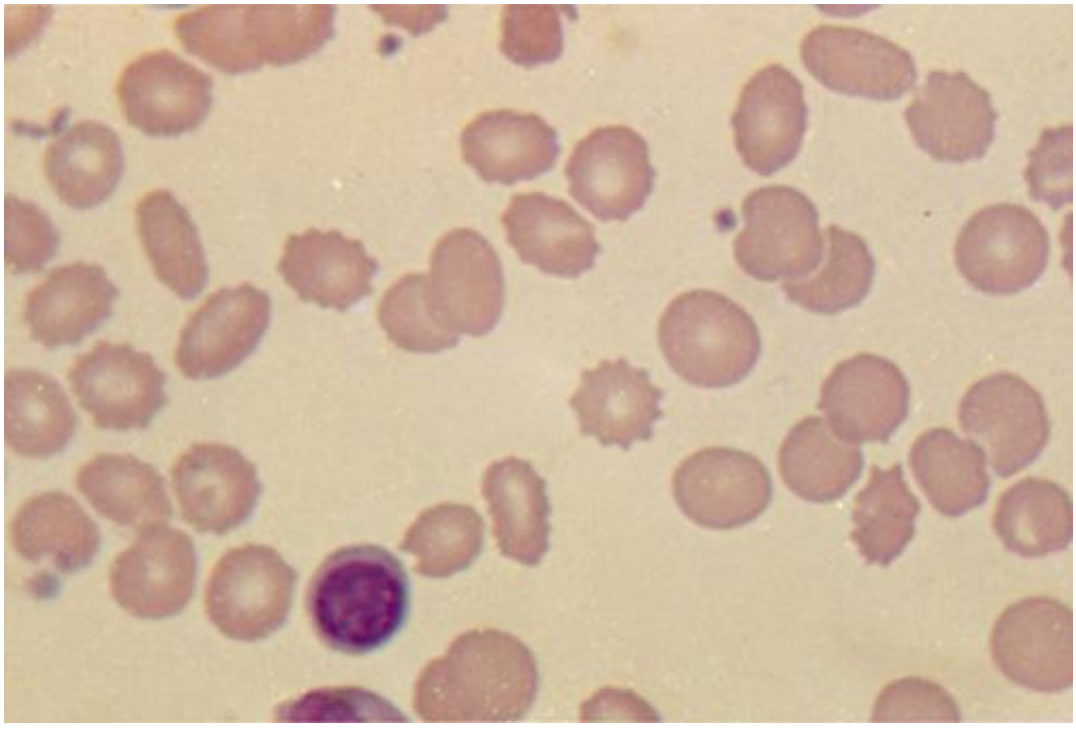
La membrana superficial del acantocito contiene 50 a 70% de colesterol en exceso, pero su contenido de

fosfolípidos totales es normal. La presencia de una cantidad de colesterol que guarda proporción con el fosfolípido disminuye la fluidez de la membrana y la flexibilidad (capacidad de deformación) de la célula. Los eritrocitos rígidos, con abundante colesterol, no pasan por el sistema de filtración del bazo y el problema se complica por la esplenomegalia congestiva en la cirrosis. En cambio, en las hepatopatías es más común observar eritrocitos en "diana", que poseen colesterol y fosfolípidos en exceso.

Diagnóstico

En la anemia por acantocitos hay hemólisis intensa y existen eritrocitos con una forma anormal típica. Los eritrocitos espiculados o acantocitos deben distinguirse de los eritrocitos crenados, festoneados regularmente (equinocitos). Estos últimos son un artificio frecuente en partes de los frotis sanguíneos y también aparecen en los pacientes con uremia (eritrocitos en rueda dentada o espinosos) (fig. 93-8). En la anemia hemolítica no esferocítica congénita debida a un déficit enzimático de la vía de Embden-Meyerhof se encuentran a veces pequeñas esferas densas y crenadas (esferoequinocitos) (véase antes en el presente capítulo). En los pacientes con abetalipoproteinemia se observan eritrocitos de forma similar. Sin embargo, en estos individuos la hemólisis es mínima.

FIGURA 93-8.



Los eritrocitos en la uremia pueden mostrar innumerables prolongaciones "espinosas" pequeñas, espaciadas regularmente. Las células en cuestión, llamadas equinocitos, pueden diferenciarse fácilmente de los acantocitos que tienen espículas irregulares (células con espolones).

Tratamiento

La transfusión es una medida terapéutica de eficacia limitada. Los agentes empleados para disminuir el colesterol de los eritrocitos no han tenido éxito. Se ha publicado que la esplenectomía impide el "acondicionamiento" de los eritrocitos anómalos en el bazo y su destrucción prematura. Pero la esplenectomía conlleva un alto riesgo en los pacientes con hepatopatías graves complicadas con hipertensión porta y trastornos de la coagulación, por lo que debe reservarse para pacientes concretos con riesgos quirúrgicos relativamente escasos y en los que la hemólisis es el principal problema clínico.

Pronóstico

En la mayoría de los pacientes, la anemia por acantocitos aparece en las últimas etapas de la cirrosis, y más de 90% de los pacientes fallece por su hepatopatía subyacente en el año siguiente al diagnóstico de esta anemia.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Este proceso es peculiar dentro de los procesos hemolíticos, por ser un defecto intracorpuscular adquirido en la célula madre.

Manifestaciones clínicas

Hay tres manifestaciones de la hemoglobinuria paroxística nocturna (*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH) que son habituales: anemia hemolítica, trombosis venosa y hematopoyesis insuficiente. La intensidad de la anemia es sumamente variable, con valores de hematócrito que van de 20%, e incluso menores, hasta una cifra normal. Los eritrocitos son normocrómicos y normocíticos, salvo que aparezca un déficit de hierro debido a las pérdidas prolongadas de éste por la orina.

La hemoglobinuria clínica es intermitente en muchos de los enfermos y nunca se detecta en algunos, pero a menudo se encuentra hemosiderinuria. La hemólisis es causada por anormalidades de los eritrocitos, que culminan en sensibilidad a la acción hemolítica del complemento, razón por la cual se manifiesta cuando este último se activa, como en casos de infección.

La granulocitopenia y la trombocitopenia son frecuentes y reflejan deficiencias de la hematopoyesis. La vida de la plaqueta es normal. Sin embargo, la activación del complemento estimula de manera indirecta la agregación plaquetaria y la hipercoagulabilidad; este hecho podría explicar la tendencia a la trombosis que se observa en la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Las trombosis venosas son una complicación importante que afecta en torno a 40% de los pacientes europeos en un momento u otro; son menos frecuentes en asiáticos. Sobrevienen principalmente en las venas intraabdominales (suprahepáticas, porta, mesentéricas) y producen un síndrome de Budd-Chiari, esplenomegalia congestiva y dolor abdominal. Pueden aparecer también en los senos venosos del cerebro y son una causa frecuente de muerte en los pacientes con hemoglobinuria paroxística nocturna.

La médula ósea puede tener un aspecto normocelular, pero los análisis *in vitro* de los progenitores medulares son anormales. En 15 a 30% de los pacientes con anemia aplásica que sobreviven prolongadamente aparecerán células de PNH; en ciertos casos predominarán las manifestaciones de la PNH. Los pacientes con PNH pueden atravesar períodos de aplasia que duran de semanas a años. También se observan casos de PNH vinculados a otros procesos de las células madre, como mielofibrosis, y (rara vez) a otros trastornos mielodisplásicos y mieloproliferativos.

Patogenia

La PNH es una enfermedad clonal adquirida que sobreviene en una sola célula madre anormal y que surge a causa de una mutación somática inactivadora de un gen del cromosoma X (*pig-A*), que es importante para la síntesis de la molécula de engarce de glucosil-fosfatidil-inositol (*glycosylphosphatidylinositol*, GPI). Este engarce es necesario para que varias proteínas puedan fijarse a la superficie de la membrana, y su ausencia parcial o completa impide la presencia de dichas proteínas; hasta la fecha, se ha descubierto que los eritrocitos

de los pacientes con PNH carecen de 20 proteínas aproximadamente. Dos de ellas son las proteínas de defensa que pertenecen al complemento, CD55 (factor de aceleración del "deterioro" [*decay accelerating factor*, DAF] en PNH), y CD59, que bloquea la activación del complemento en la superficie celular. La ausencia de ambas explica la sensibilidad de los eritrocitos a la lisis por complemento, y la tendencia de las plaquetas a desencadenar anormalmente la coagulación. Las clonas normales de citoblastos no desaparecen del todo, y la proporción de células anormales varía de un paciente a otro, y con el paso del tiempo, en un mismo individuo.

Diagnóstico

La PNH debe sospecharse en toda persona con una anemia hemolítica por lo demás inexplicable, en particular si existen leucopenia y trombocitopenia y hay signos de hemólisis intravascular (hemoglobinemia, hemoglobinuria, hemosiderinuria, LDH alta). Cualquier persona que se ha recuperado de una anemia aplásica debe examinarse periódicamente por si aparecen células con rasgos que tengan valor diagnóstico. Muchas veces el diagnóstico se establece tardíamente porque: 1) no se piensa en este proceso; 2) la hemoglobinuria se confunde con la hematuria; 3) la elevación de la LDH se confunde con la que se observa en las hepatopatías, y 4) las pruebas diagnósticas [prueba de lisis en suero acidificado (prueba de Ham) y prueba de la lisis con sacarosa] no son fidedignas.

Durante muchos años, el diagnóstico de la enfermedad dependía de la demostración de la lisis de los eritrocitos tras la activación del complemento por ácido (prueba de Ham) o por reducción de la fuerza iónica (prueba de lisis con sacarosa). La prueba más sensible y específica es la medición, por citometría de flujo, de la ausencia de las proteínas ligadas al GPI en los eritrocitos y los granulocitos (es decir, CD59, DAF).

Tratamiento

Las transfusiones son útiles en la PNH no sólo para aumentar la hemoglobina sino también para suprimir la producción de eritrocitos por la médula ósea durante los episodios de hemoglobinuria continua. Se prefiere utilizar eritrocitos lavados en lugar de sangre entera para evitar la exacerbación del proceso hemolítico. A veces el tratamiento con andrógenos consigue una elevación de la cantidad de hemoglobina. Los glucocorticoides también reducen la intensidad de la hemólisis, pero deben darse en dosis moderadas (15 a 30 mg de prednisona) y en días alternos.

Es frecuente la sideropenia. A menudo, después de administrar hierro se produce una exacerbación de la hemólisis debida a la formación de un gran número de eritrocitos jóvenes, muchos de los cuales son sensibles al complemento. Este problema puede reducirse al mínimo administrando prednisona (60 mg/día) o inhibiendo la médula ósea con transfusiones.

Los cuadros de trombosis aguda de la PNH, en particular el síndrome de Budd-Chiari, deben tratarse con trombolíticos. Habrá que emprender pronto la administración de heparina y conservarla, y para ello utilizar el producto de bajo peso molecular durante un mínimo de algunas semanas o meses, y tal vez por tiempo indefinido en los casos graves. Toda persona que haya mostrado trombosis de gran magnitud deberá recibir por lo menos warfarina a largo plazo. Para tratar la hipoplasia medular se suele usar globulina antitimocito (dosis total de 150 mg/kg en cuatro a 10 días); la prednisona contrarresta la enfermedad por inmunocomplejos que se produce a causa de la administración de esta proteína extraña.

En los pacientes con hipoplasia o con trombosis que tienen un donante apropiado (un hermano compatible), en particular si son jóvenes, debe plantearse el trasplante de médula ósea desde el comienzo de la enfermedad. Los programas habituales de acondicionamiento son suficientes para erradicar el clon anormal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anemia poshemorrágica aguda

La capacidad normal para compensar una pérdida aguda de sangre comprende mecanismos cardiovasculares, una adaptación de la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y un aumento de la eritropoyesis en la médula ósea. Los signos y los síntomas de la pérdida de sangre guardan relación con la cantidad de sangre que se pierde y el ritmo temporal con que progresa la hemorragia (cuadro 93-9). Las pérdidas de sangre de hasta 20% de la volemia se toleran gracias a una redistribución del flujo sanguíneo mediada por el venoespasmo reflejo, pero la existencia de fiebre o de dolor puede dificultar este mecanismo de compensación. Cuando las pérdidas de sangre son mayores, la redistribución del volumen sanguíneo es insuficiente para mantener una presión arterial normal: al principio sólo se observan cambios en la bipedestación, pero cuando las pérdidas aumentan progresivamente aparecen problemas para mantener la presión arterial incluso estando sentado o en posición supina. Si la pérdida de sangre es más paulatina, el volumen plasmático puede aumentar, pero la producción de albúmina suele ser tardía con respecto a los desplazamientos de los líquidos. Puede requerirse que transcurran dos o tres días para que el hígado genere la albúmina perdida en una hemorragia de 1 500 mililitros.

Cuadro 93-9. Signos y síntomas de pérdida de sangre

Pérdida de sangre			
% [a]	Volumen perdido, ml	Síntomas	Signos
<20	<1 000	Inquietud	Reacción vasovagal +/−
20-30	1 000-1 500	Ansiedad, disnea de esfuerzo	Hipotensión ortostática, taquicardia con el ejercicio
30-40	1 500-2 000	Síncope al sentarse o incorporarse	Hipotensión ortostática, taquicardia en reposo
>40	>2 000	Confusión, disnea	Choque, mala perfusión

[a] Partiendo de un presunto volumen total de sangre de 5 000 ml (adulto de 70 kg).

La compensación hematológica más rápida ante una pérdida aguda de sangre es el aumento de la cesión de oxígeno a los tejidos. Esto está mediado en primer lugar por el efecto Bohr, donde el medio más ácido de los tejidos mal perfundidos desvía la curva de disociación de la hemoglobina hacia la derecha. En el plazo de unas horas los eritrocitos forman más 2,3-bisfosfoglicerato, el cual

favorece la liberación de oxígeno a los tejidos. Estos dos mecanismos son capaces de aumentar considerablemente la capacidad de los eritrocitos para ceder oxígeno a los tejidos.

La respuesta de la médula ósea a la hemorragia guarda relación con la reacción de la eritropoyetina a la menor tensión de oxígeno. La respuesta normal depende de la producción de eritropoyetina, de la presencia de progenitores eritroides normales en la médula y de una oferta suficiente de hierro. Si estos tres factores son normales, el número de reticulocitos comienza a aumentar en los primeros dos días, de acuerdo con la salida de dichas células desde la médula ósea. Sin embargo, la hiperplasia eritroide tarda de tres a seis días en aparecer, y tienen que transcurrir siete a 10 días antes de que la respuesta eritropoyética sea máxima, produzca un recuento de reticulocitos de hasta 20 a 30%, un índice reticulocitario de tres o más y un aumento acusado del cociente medular de elementos eritroides/granulocíticos.

Diagnóstico

Suele ser evidente que el paciente está sangrando; sin embargo, en algunos casos se pierden grandes cantidades de sangre en el interior del cuerpo a partir del tubo digestivo (varices esofágicas, cáncer gástrico o del colon), de una rotura del bazo, fracturas u otros traumatismos, o bien por otras lesiones causantes de hemorragias masivas en las cavidades peritoneal o pleural o en el espacio retroperitoneal. Los pacientes que han sangrado lo suficiente como para sufrir hipotensión suelen presentar anemia, pero ésta sólo resulta evidente después de reponer la volemia con líquidos. La cifra de granulocitos puede elevarse hasta 20 000 células/μl o más, y entre ellos se encuentran formas inmaduras, como los metamielocitos y los mielocitos. Este cambio puede explicarse por la desmarginación leucocitaria inducida por la adrenalina en la sangre periférica y por el paso a la sangre de los granulocitos de la médula ósea. Pueden verse eritrocitos nucleados en la circulación, y las plaquetas pueden superar la cifra de 1×10^6/μl. La razón de este incremento de las plaquetas no se conoce bien. La hemorragia de las cavidades internas conlleva una elevación de la bilirrubina no conjugada y de un descenso de la haptoglobina sérica.

Tratamiento

El tratamiento del proceso subyacente causante de la hemorragia es de importancia primordial. Si la anemia es intensa o el paciente tiene una hipovolemia suficiente, deben transfundirse concentrados de eritrocitos. En casos menos graves no se necesita ningún tratamiento específico para la anemia siempre que los riñones del paciente sean normales (y se espera, por consiguiente, una respuesta normal de la eritropoyetina a la anemia), que la médula ósea funcione normalmente y que haya una oferta de hierro suficiente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Amidon TM et al: Mitral and aortic paravalvular leaks with hemolytic anemia. Am Heart J 125:266, 1993 [PMID: 8417538]

Bolton-Maggs PH: The diagnosis and management of hereditary spherocytosis. Baillieres Best Pract Res Clin Haematol 13:327, 2000 [PMID: 11030038]

Garraty G, Petz LD: Approaches to selecting blood for transfusion to patients with autoimmune hemolytic anemia. Transfusion 42:1390, 2002

Mauro FR et al: Autoimmune hemolytic anemia in chronic lymphocytic leukemia: Clinical, therapeutic, and prognostic features. Blood 95:2786, 2000 [PMID: 10779422]

Pruss A et al: Immune hemolysis-serological and clinical aspects. Clin Exp Med 3:55, 2003 [PMID: 14598182]

Rosse WF: Autoimmune hemolytic anemia, in *Blood: Principles and Practice of Hematology*, RI Handin et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 2003

Rosse WF: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria as a molecular disease. Medicine 76:63, 1997 [PMID: 9100736]

Vulliami TJ, Luzzatto L: Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and related disorders, in *Blood: Principles and Practice of Hematology*, RI Handin et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 2003

Walensky LD et al: Disorders of the red cell membrane, in *Blood: Principles and Practice of Hematology*, RI Handin et al (eds). Philadelphia, Lippincott, 2003

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anemia aplásica, mielodisplasias y otros síndromes de hipofunción medular: introducción

Las anemias hipoproliferativas que aparecen en las lesiones de la médula ósea son la anemia aplásica, las mielodisplasias (MDS), la aplasia eritrocitaria pura (*pure red cell aplasia*, PRCA) y la mieloptisis. La anemia de estos procesos es normocrómica, normocítica o macrocítica, y se caracteriza por cifras bajas de reticulocitos, pero la anemia no es el único signo de estos procesos, ni siquiera el principal, por lo que conviene considerarlos como cuadros originados por una hipofunción medular. En la insuficiencia de la médula ósea, la pancitopenia (anemia, leucopenia y trombocitopenia, que pueden combinarse de distintas maneras) se debe a un déficit de la hematopoyesis, y es necesario distinguirla de los recuentos hemoperiféricos disminuidos que aparecen después de la destrucción periférica de los eritrocitos (anemias hemolíticas), de las plaquetas (púrpura trombocitopénica idiopática o debida a esplenomegalia), y de los granulocitos (como en las leucopenias inmunitarias).

Los síndromes de insuficiencia hematopoyética se clasifican según las características morfológicas dominantes de la médula ósea (cuadro 94-1). Suele ser clara la diferencia práctica entre los síndromes en cuestión, pero a veces surgen por otras enfermedades, y algunos trastornos guardan relación tan íntima que a veces el diagnóstico diferencial es arbitrario. Parecería que el paciente sufre dos o tres enfermedades similares (simultáneamente) y una entidad puede evolucionar y transformarse, por último, en otra. Por último, muchos de estos síndromes comparten un mecanismo fisiopatológico mediado por la inmunidad, de destrucción de médula ósea, y algún elemento de inestabilidad genómica, que tiene como consecuencia una frecuencia mayor de transformación maligna.

Cuadro 94-1. Diagnóstico diferencial de la pancitopenia

PANCITOPENIA CON HIPOCELULARIDAD DE LA MÉDULA ÓSEA
Anemia aplásica adquirida
Anemia aplásica hereditaria (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita)
Algunos síndromes mielodisplásicos
Raras leucemias aleucémicas
Algunas leucemias linfoides agudas
Algunos linfomas de la médula ósea

PANCITOPENIA CON HIPOCELULARIDAD DE LA MÉDULA ÓSEA	
Enfermedades primarias de la médula ósea	Secundarias a enfermedades generales
Síndromes mielodisplásicos	Lupus eritematoso diseminado
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Hiperesplenismo
Mielofibrosis	Déficit de B_{12}, o de folato
Algunas leucemias aleucémicas	Infecciones fulminantes
Mieloptisis	Alcohol
Linfoma de la médula ósea	Brucelosis
Tricoleucemia	Sarcoidosis
	Tuberculosis
	Leishmaniosis

HIPOCELULARIDAD DE LA MÉDULA ÓSEA ± CITOPENIA
Fiebre Q
Enfermedad del legionario
Anorexia nerviosa, inanición
Mycobacteria

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anemia aplásica

Definición

La anemia aplásica es una pancitopenia vinculada a hipocelularidad de la médula ósea. La anemia aplásica adquirida es distinta de la aplasia medular yatrógena, es decir, de la médula hipocelular que aparece con frecuencia después de utilizar quimioterapia citotóxica intensiva para combatir las neoplasias malignas. La anemia aplásica también puede ser constitucional: así ocurre en la forma genética de la anemia de Fanconi, que si bien suele asociarse a anomalías físicas características y a la aparición de pancitopenia en las primeras fases de la vida, también puede manifestarse como una insuficiencia de la médula ósea en adultos jóvenes previamente sanos. Con frecuencia la anemia aplásica adquirida ofrece manifestaciones muy estereotipadas: comienza de manera súbita con recuentos celulares bajos en un adulto joven previamente sano, y puede ir precedida de una hepatitis seronegativa o de un ciclo terapéutico con algún fármaco al que se considera responsable. A veces, la citopenia sanguínea es moderada o incompleta, manifestándose por alguna combinación de anemia, leucopenia y trombocitopenia. La anemia aplásica guarda relación con la hemoglobinuria paroxística nocturna ([*paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*, PNH]; cap. 93) y con las MDS, y en ocasiones resulta imposible distinguir con claridad estos procesos.

Epidemiología

En Europa e Israel, la incidencia de anemia aplásica adquirida es de dos casos por millón de habitantes y año. En Tailandia y China se han registrado cinco a siete casos por millón. En general, afecta por igual a ambos sexos, pero la distribución es bifásica con respecto a la edad: hay un punto máximo en niños mayores/adultos jóvenes y otro en los ancianos.

Etiología

Los orígenes de la anemia aplásica se han deducido considerando varias asociaciones clínicas que se repiten una y otra vez (cuadro 94-2); por desgracia, esas coincidencias no son fidedignas, ni tampoco necesariamente causales en un determinado paciente. Además, la mayor parte de los casos de anemia aplásica son idiopáticos: la historia y pocas cosas más distinguen a estos casos de aquellos otros en los que se supone una causa concreta, como la exposición a un fármaco.

Cuadro 94-2. Clasificación de la anemia aplásica y de las citopenias aisladas

Adquiridas	Hereditarias
ANEMIA APLÁSICA	
Secundaria	Anemia de Fanconi
Radiación	Disqueratosis congénita
Fármacos y agentes químicos	Síndrome de Schwachman-Diamond
Efectos habituales	Disgenesia reticular
Reacciones idiosincrásicas	Trombocitopenia amegacariocítica
Virus	Anemias aplásicas familiares
Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa)	Preleucemia (monosomía 7, etc.)
Hepatitis (virus no A, no B, no C)	Síndromes no hematológicos (de Down, Dubowitz, Seckel)
Parvovirus B19 (crisis aplásicas transitorias, PRCA)	
VIH-1 (SIDA)	
Enfermedades inmunitarias	
Fascitis eosinófila	
Hipoinmunoglobulinemia	
Timoma/carcinoma tímico	
Enfermedad de injerto contra hospedador e inmunodeficiencias	
Hemoglobinuria paroxística nocturna	
Embarazo	
Idiopática	
CITOPENIAS	
PRCA (véase cuadro 94-4)	PRCA congénita (anemia de Diamond-Blackfan)
Neutropenia/agranulocitosis	—
Idiopática	Síndrome de Kostmann
Fármacos, agentes tóxicos	Síndrome de Schwachman-Diamond
Aplasia leucocitaria pura	Disgenesia reticular
Trombocitopenia	
Fármacos, agentes tóxicos	Trombocitopenia amegacariocítica
Amegacariocítica idiopática	Trombocitopenia con ausencia del radio

Nota: PRCA, aplasia eritrocitaria pura.

Radiación

La aplasia medular es una grave secuela aguda de la radiación. Las radiaciones lesionan el DNA; los tejidos caracterizados por sus abundantes mitosis celulares son especialmente sensibles. Los accidentes nucleares pueden afectar no sólo al personal de una planta de energía, sino también a los empleados de hospitales, laboratorios e industrias (esterilización de alimentos, radiografía de metales, etc.), así como a muchas personas inocentes que han tenido contacto con alguna fuente de radiación robada, desplazada o malversada. Las dosis de radiación recibidas se pueden calcular aproximadamente por la rapidez e intensidad con que descienden los recuentos sanguíneos, pero la dosimetría obtenida por reconstrucción de la exposición puede ayudar a evaluar el pronóstico del paciente y a evitar también que el personal médico se ponga en contacto con los tejidos y las excreciones radiactivos. Los efectos tardíos de la radiación son las MDS y las leucemias, pero probablemente no lo es la anemia aplásica.

Sustancias químicas

El benceno es una causa importante de insuficiencia de la médula ósea. Hay abundantísimos datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio que señalan las relaciones del benceno con la anemia aplásica, la leucemia aguda y las alteraciones de la sangre y la médula ósea. La aparición de leucemias guarda una relación con la exposición repetida a esta sustancia, pero la vulnerabilidad individual también debe tenerse en cuenta, ya que sólo una minoría de los operarios que han sufrido incluso una fuerte exposición presentan signos mielotóxicos debidos al benceno. La historia laboral tiene interés, en particular en las industrias donde el benceno se utiliza para fines secundarios, por ejemplo, como disolvente. Las hemopatías relacionadas con el benceno han disminuido desde que se establecieron normas para regular los contactos industriales con este producto. Aunque el benceno ya no se utiliza como disolvente en el ámbito doméstico, hay contactos con sus metabolitos en las dietas normales y con el uso de la gasolina sin plomo. Existen muchas menos pruebas de un vínculo entre insuficiencia de la médula ósea y otras sustancias químicas.

Fármacos

(Véase cuadro 94-3) El principal efecto tóxico de muchos fármacos antineoplásicos es la depresión medular; estos efectos dependen de la dosis, así que aparecerán en todos los pacientes. En cambio, las reacciones idiosincrásicas provocadas por un amplio y variado grupo de fármacos pueden producir anemia aplásica sin que exista una evidente relación dosis-respuesta. Estas asociaciones se basan en gran parte en casos clínicos de anemia aplásica recogidos y archivados, pero en un estudio internacional masivo realizado en Europa en los años de 1980 se evaluó cuantitativamente la relación de este proceso con ciertos fármacos, en especial con los analgésicos no esteroideos, las sulfamidas, los antitiroideos, algunos psicofármacos, la penicilamina, el alopurinol y el oro. No todas las asociaciones indican necesariamente una relación causal: a veces, un fármaco se ha usado para tratar los primeros síntomas de una hipofunción medular (antibióticos para la fiebre o para la enfermedad vírica previa), o ha puesto de manifiesto el primer síntoma de una enfermedad anterior (las petequias por antiinflamatorios no esteroideos administrados a un paciente con

trombocitopenia). Teniendo en cuenta el consumo total que se hace de ciertos fármacos, las reacciones idiosincrásicas son fenómenos raros (aunque devastadores a nivel individual). El cloranfenicol, el culpable de más infausta memoria según se ha descrito, sólo produjo aplasia en 1/60 000 ciclos terapéuticos y, seguramente, incluso esa cifra se ha sobrestimado (los riesgos casi siempre se exageran si se basan en casos agrupados; aunque se tuvo la sensación de que la introducción del cloranfenicol había originado una epidemia de anemia aplásica, cuando disminuyó su empleo no se modificó la frecuencia de la hipofunción medular). Los riesgos suelen ser menores cuando los cálculos están basados en estudios de la población; también así se vuelve más evidente que el riesgo absoluto es bajo: trasladando incluso un riesgo 10 a 20 veces mayor a una enfermedad rara, no hay más que un puñado de casos de anemia aplásica que haya sido inducida por un fármaco de entre los cientos de miles de pacientes que se expusieron a los efectos de ese fármaco.

Cuadro 94-3. Algunos fármacos y sustancias químicas que se vinculan con anemia aplásica

Sustancias cuyo principal efecto tóxico suele ser la depresión medular a las dosis utilizadas habitualmente o tras una exposición normal:
Fármacos citotóxicos empleados en la quimioterapia antineoplásica: *alquilantes*, antimetabolitos, antimitóticos, algunos antibióticos
Sustancias que producen a menudo, pero no siempre, aplasia medular: *Benceno*
Sustancias con probabilidades bastante escasas de producir anemia aplásica:
Cloranfenicol
Insecticidas
Antiprotozoarios: *quinacrina* y cloroquina, mepacrina
Antiinflamatorios no esteroideos (como *fenilbutazona*, indometacina, ibuprofeno, sulindac, ácido acetilsalicílico)
Anticonvulsivos (*hidantoínas*, *carbamazepina*, fenacemida, felbamato)
Metales pesados (*oro*, arsénico, bismuto, mercurio)
Sulfamidas, algunos antibióticos, antitiroideos (metimazol, metiltiouracilo, propiltiouracilo), antidiabéticos (tolbutamida, clorpropamida), inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida y metazolamida)
Antihistamínicos (*cimetidina*, clorfeniramina)
D-Penicilamina
Estrógenos (durante el embarazo y en dosis altas en los animales)
Sustancias cuya vinculación a la anemia aplásica es menos segura
Otros antibióticos (estreptomicina, tetraciclina, meticilina, mebendazol, trimetoprim-sulfametoxazol, flucitosina)
Sedantes y tranquilizantes (clorpromazina, proclorperazina, piperacetazina, clordiazepóxido, meprobamato, metiprilona)

Alopurinol
Metildopa
Quinidina
Litio
Guanidina
Perclorato potásico
Tiocianato
Carbimazol

Nota: Los vocablos en cursiva son los que más se vinculan con la anemia aplásica.

Infecciones

La hepatitis es la infección previa más frecuente, y la hipofunción medular poshepatitis representa alrededor de 5% de los casos de esta relación causal en la mayor parte de las series. Por lo común se trata de varones jóvenes que se han recuperado de un brote de inflamación hepática leve uno o dos meses antes; la pancitopenia ulterior es muy grave. La hepatitis es casi siempre seronegativa (no A, no B, no C, no G), y supuestamente debida a un virus nuevo, todavía sin descubrir. En los niños, la hepatitis seronegativa puede ir seguida de insuficiencia hepática fulminante, y en estos pacientes se observa también hipofunción medular con gran frecuencia. En ocasiones aparece insuficiencia medular después de una mononucleosis infecciosa, y el virus de Epstein-Barr ha sido aislado en la médula ósea de unos pocos pacientes con anemia aplásica, algunos de ellos sin antecedentes sugerentes de esta infección. El parvovirus B19, agente causal de las crisis aplásicas transitorias de las anemias hemolíticas y de algunas aplasias eritrocitarias puras (véase más adelante en el presente capítulo) no suele provocar insuficiencia generalizada de la médula ósea. A menudo se observa un descenso de los recuentos celulares sanguíneos en la evolución de muchas infecciones bacterianas y víricas, pero son de grado moderado y se resuelven al curar la infección.

Enfermedades inmunitarias

La aplasia es la principal complicación y la causa de la muerte en la *enfermedad de injerto contra hospedador vinculada a transfusión*, que puede aparecer después de inyectar hemoderivados sin irradiar a un receptor inmunodeprimido. La anemia aplásica se relaciona muy a menudo a un síndrome vascular de la colágena llamado *fascitis eosinófila*, que se caracteriza por induración dolorosa del tejido subcutáneo (cap. 303). También puede verse pancitopenia con hipoplasia medular en el lupus eritematoso diseminado.

Embarazo

La anemia aplásica aparece y reaparece muy rara vez durante el embarazo, y desaparece con el parto, o con el aborto espontáneo o provocado.

Hemoglobinuria paroxística nocturna

Para que aparezca la PNH es necesario que exista una mutación adquirida del gen *PIG-A* en una célula madre hematopoyética, pero es probable que por lo común se produzcan mutaciones del *PIG-A* en los individuos normales. Si prolifera la célula madre con el PIG-A mutante, se obtendrá un clon formado por una progenie de células deficientes en las proteínas de la membrana celular unidas al glucosilfosfatidilinositol (cap. 93). Esas células de la PNH se reconocen ahora mediante la citometría de flujo activada por fluorescencia, que identifica la expresión de los antígenos CD55 o CD59 en los granulocitos con más exactitud que con las antiguas pruebas de Ham o de lisis de la sacarosa que se realizaban con los eritrocitos. En cerca de 50% de los sujetos con anemia aplásica se detectan en la primera consulta pequeñas clonas de células deficientes [y también en MDS se advierten células de PNH (véase más adelante en este capítulo)]; en las personas con clonas de PNH se constatan accesos de hemólisis franca y trombosis. Además, estudiando la función de la médula ósea de los pacientes con PNH, incluso de los que tienen principalmente manifestaciones hemolíticas, se observan signos evidentes de hematopoyesis defectuosa. Los pacientes que han sido diagnosticados al principio de PNH, ante todo si son jóvenes, pueden evolucionar más adelante hacia una aplasia medular manifiesta con pancitopenia; y los casos previamente diagnosticados de anemia aplásica pueden padecer una PNH hemolítica años después de recuperarse y de tener recuentos sanguíneos normales. Una explicación del síndrome de anemia aplásica/PNH puede estar en la selección de los clones deficientes, quizá porque tienen más tendencia a proliferar en el peculiar ambiente de destrucción de la médula ósea.

Trastornos congénitos

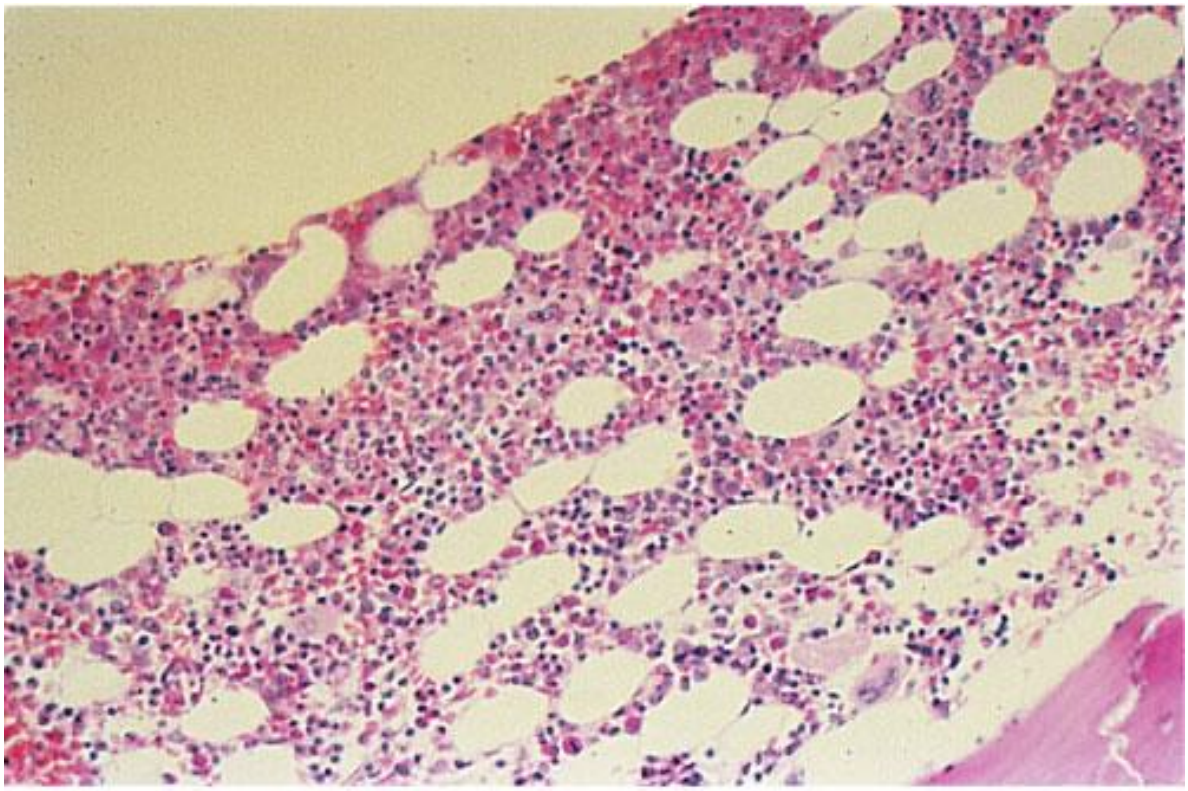
La anemia de Fanconi, enfermedad recesiva autosómica, se manifiesta por anomalías congénitas del desarrollo, pancito-penia progresiva y una mayor predisposición al cáncer. Los cromosomas en dicha forma de anemia son particularmente susceptibles a agentes que establecen enlaces cruzados con DNA, lo que constituye el fundamento de una técnica diagnóstica. El paciente típico con anemia de Fanconi es de corta estatura, presenta manchas "café con leche" y anormalidades que afectan el pulgar, el radio y las vías genitourinarias. En el análisis por complementación se ha definido un mínimo de ocho defectos genéticos. El tipo A de la anemia de Fanconi, que es el más común, es causado por una mutación en *FANCA*. Los genes de la anemia de Fanconi intervienen en la respuesta celular al daño del DNA, reacción que incluye BRCA1, ATM y NBS1.

La disqueratosis congénita se caracteriza por leucoplasia de mucosas, distrofia ungueal, hiperpigmentación reticular y la aparición de anemia aplásica durante la niñez. La variedad común ligada al X es causada por mutaciones en el gen *DKC1* (disquerina [*dyskerin*]); el tipo dominante autosómico, menos frecuente, ha sido vinculado con *hTERC*, el componente de RNA del complejo de telomerasa. Los dos productos génicos mencionados colaboran para conservar la longitud del telómero. En el síndrome de Schwachman-Diamond se observa insuficiencia de médula ósea, con disfunción pancreática y malabsorción.

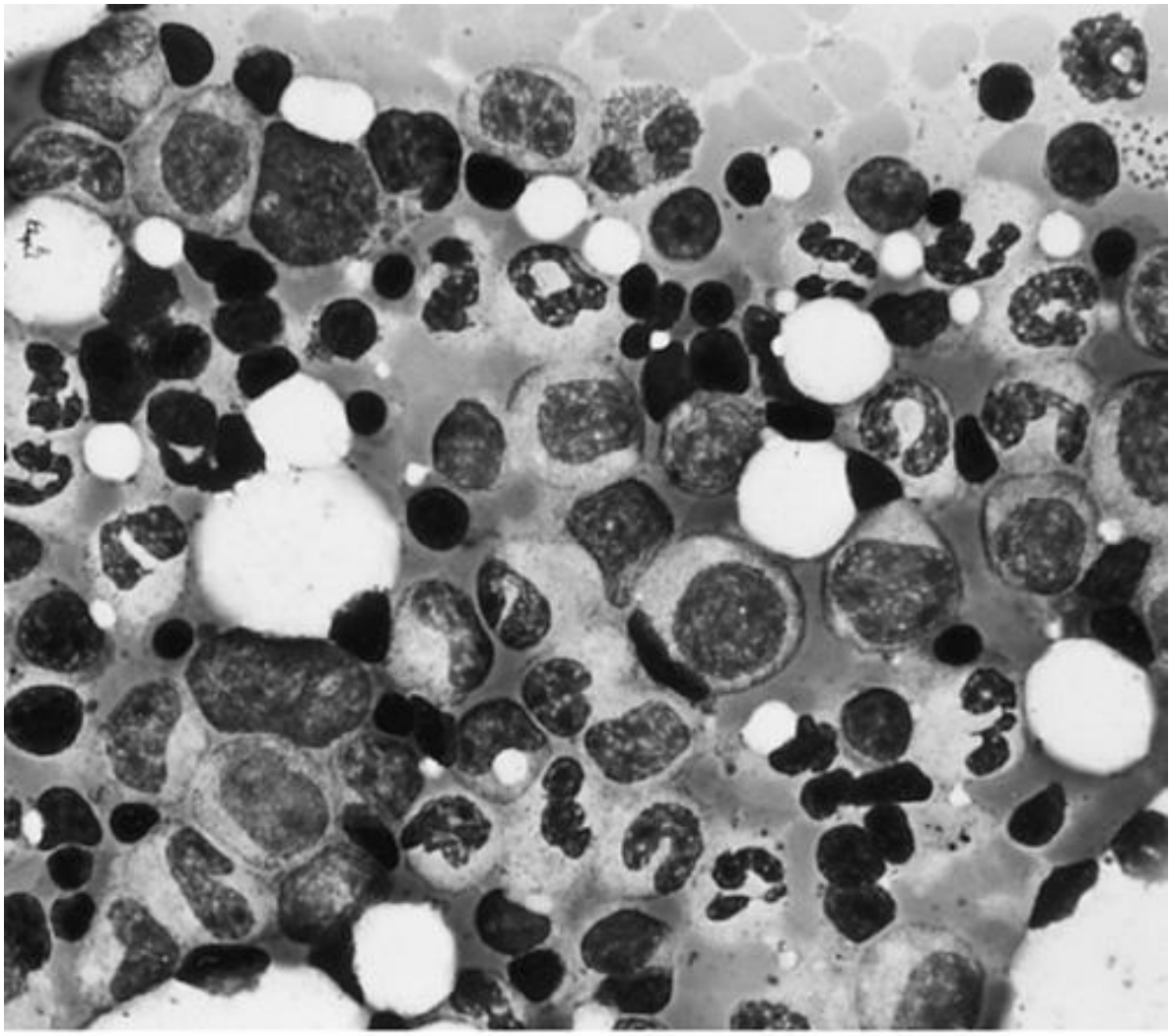
Fisiopatología

La insuficiencia de la médula ósea se debe a una lesión grave del compartimiento celular hematopoyético. Un dato morfológico muy característico de la anemia aplásica es la sustitución de la médula ósea por grasa en las muestras de biopsia (fig. 94-1) y en las imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) de la columna vertebral; hay muy pocas células portadoras del antígeno CD34, un marcador de las células hematopoyéticas precoces; y en los estudios funcionales faltan prácticamente del todo las células progenitoras primitivas y comprometidas con la hematopoyesis (los ensayos *in vitro* indican que la reserva de células madre ha descendido a ≤1% de lo normal en el momento de manifestarse un caso grave). Después del déficit cuantitativo pueden aparecer alteraciones cualitativas, como acortamiento de los telómeros o escaso número de clones de células madre funcionantes, lo que indica el estado de depauperación y agotamiento de la hematopoyesis. En la anemia aplásica constitucional existe un defecto intrínseco de las células madre, ya que las células de los pacientes con anemia de Fanconi muestran lesiones cromosómicas y se destruyen al ponerlas en contacto con ciertas sustancias químicas. La anemia aplásica no se debe aparentemente a un estroma defectuoso ni a la producción defectuosa de un factor del crecimiento.

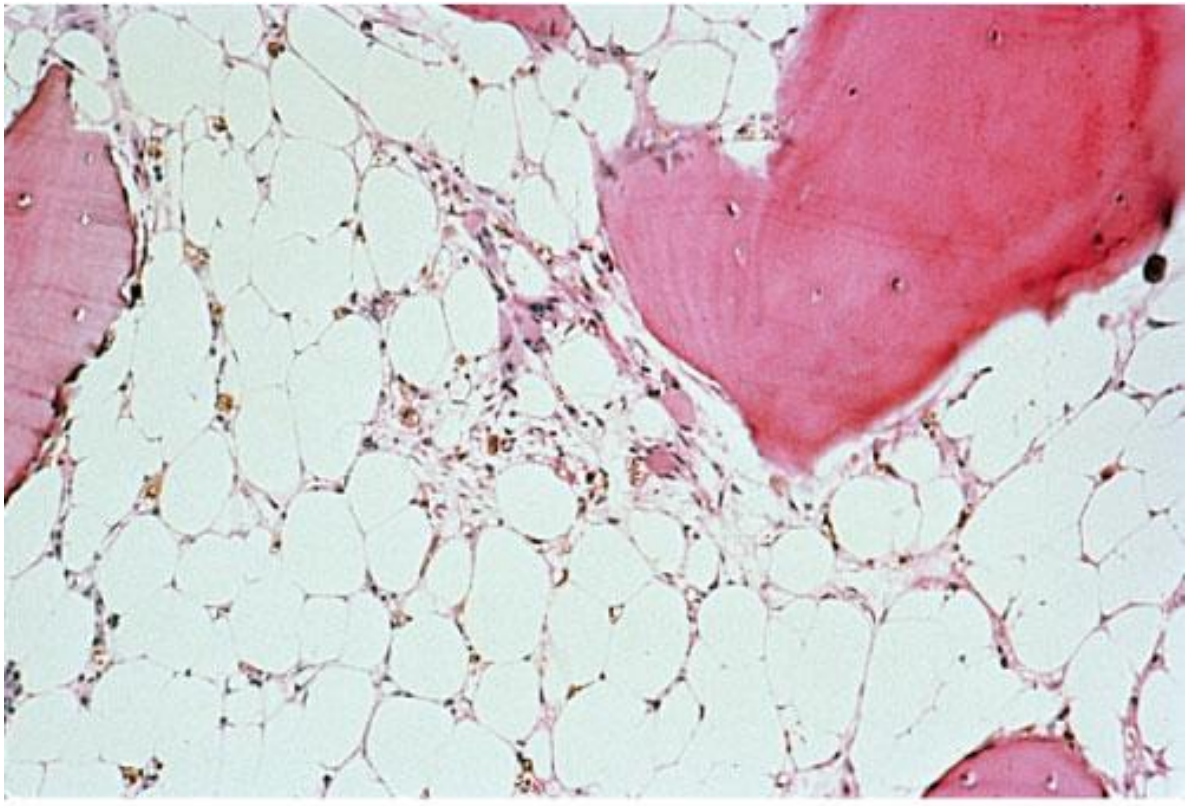
FIGURA 94-1.



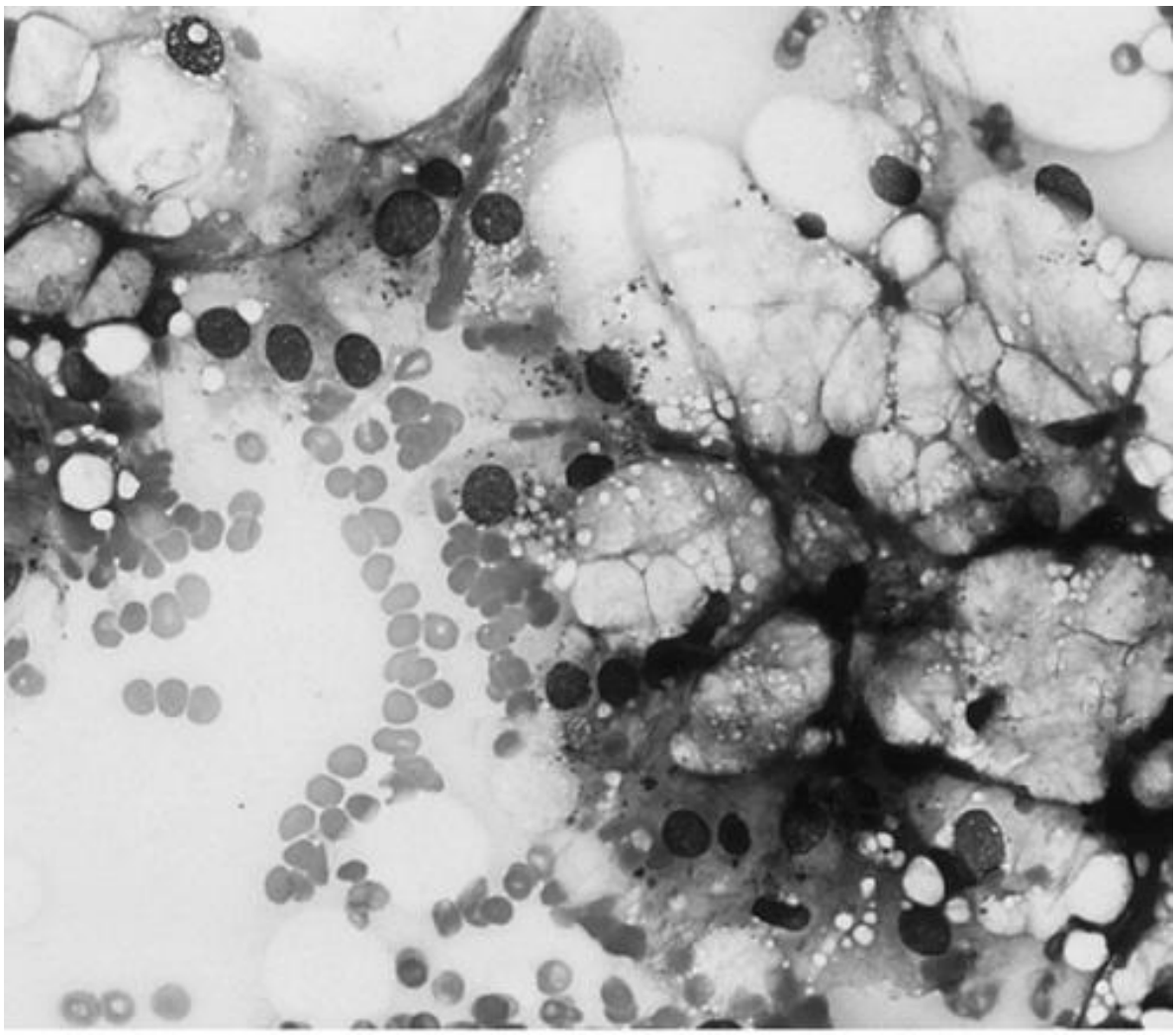
A



B



C



D

A. Biopsia normal de la médula ósea. *B*. Frotis normal de médula ósea obtenida por aspiración. La médula ósea normalmente tiene una celularidad de 30 a 70%, y existe una mezcla heterogénea de elementos mieloides, eritroides y linfoides. *C.* Biopsia de la anemia aplásica. *D.* Frotis de médula ósea de un sujeto con anemia aplásica. Se observa la sustitución del tejido hematopoyético por grasa, quedando sólo células linfoides y del estroma.

Lesiones por fármacos

Las lesiones de la médula ósea de origen exógeno se deben a agresiones causadas por ciertos agentes físicos o químicos, como las dosis altas de radiación y de sustancias químicas tóxicas. El mecanismo de las reacciones idiosincrásicas causadas principalmente por el empleo de ciertos fármacos en dosis moderadas se atribuye a alguna alteración del metabolismo de esos fármacos. La vía metabólica seguida de muchos fármacos y sustancias químicas, ante todo si son polares y poco hidrosolubles, supone una degradación enzimática que termina con la formación de compuestos electrófilos con gran capacidad de reacción; esos productos intermedios son tóxicos porque tienen tendencia a unirse a las macromoléculas celulares. Por ejemplo, los derivados de las hidroquinonas y las quinolonas son responsables de las lesiones hísticas inducidas por el benceno. La formación excesiva de productos intermedios o su falta de desintoxicación puede estar determinada genéticamente y manifestarse sólo cuando un producto concreto actúa como estímulo; la complejidad y la especificidad de las vías metabólicas indica que existen múltiples loci vulnerables y

explicaría la rareza de las reacciones idiosincrásicas a los fármacos.

Lesiones de mecanismo inmunitario

La recuperación de la función medular que gracias a la globulina antilinfocitos (*antilymphocyte globulin*, ALG) experimentan algunos pacientes preparados para someterse a un trasplante de la médula ósea sugiere, en principio, que la anemia aplásica podría tener una patogenia de base inmunitaria. En consonancia con esta hipótesis está el hecho del fracaso del trasplante simple de la médula ósea a partir de un gemelo singénico, sin previa preparación con la quimioterapia citotóxica, lo cual es también un alegato *contra* la simple ausencia de células madre como agente causal de la aplasia y *a favor* de que existe en el hospedador algún factor capaz de provocar la insuficiencia medular. Los datos de laboratorio apoyan la idea de que el sis-tema inmunitario desempeña un papel importante en la anemia aplásica. Las células sanguíneas y medulares de los pacientes pueden inhibir el crecimiento de las células hematopoyéticas progenitoras normales, y cuando en una anemia aplásica se elimina a las células T de la médula ósea aumenta la formación de colonias *in vitro*. Los pacientes con anemia aplásica tienen un número creciente de células T citotóxicas activadas, y ese número suele disminuir cuando se aplica un tratamiento inmunodepresor eficaz; los análisis que permiten medir las citocinas indican un predominio de la respuesta inmunitaria T_H1 (interferón gamma, interleucina-2 y factor de necrosis tumoral). El interferón y el factor de necrosis tumoral inducen la expresión del Fas en las células que contienen el antígeno CD34, provocando la muerte celular por apoptosis; el hecho de que las células T activadas se localicen en la médula ósea y produzcan allí sus fac-tores solubles es, probablemente, un factor importante para que tenga lugar la destrucción de las células madre.

No se conocen en detalle los primeros trastornos que aparecen en el sistema inmunitario en la anemia aplásica. El análisis de la expresión del receptor de célula T sugiere una respuesta de dichas células citotóxicas, oligoclonal, activada por antígeno. Al parecer, innumerables antígenos exógenos pueden desencadenar una respuesta inmunitaria patológica, pero por lo menos algunas de esas células pueden reconocer a autoantígenos auténticos. La rareza de la anemia aplásica, a pesar de la exposición frecuente (medicamentos, virus de hepatitis), sugiere que las características genéticamente "determinadas" de la respuesta inmunitaria pueden transformar una reacción normal y fisiológica en un cuadro autoinmunitario anormal sostenido.

Manifestaciones clínicas

Historia

La anemia aplásica puede aparecer de una forma aparentemente súbita o tener un comienzo más gradual. Las hemorragias suelen ser el primer síntoma; el paciente viene notando en los días o semanas anteriores un sangrado fácil con los roces, hemorragias gingivales, epistaxis, períodos menstruales abundantes y petequias. En la trombocitopenia son raras las hemorragias masivas, pero las pequeñas extravasaciones de sangre en el sistema nervioso central pueden provocar hemorragias retinianas o intracraneales catastróficas. También son frecuentes los síntomas

derivados de la anemia, como lasitud, debilidad, disnea y una sensación de martilleo en los oídos. Pocas veces el primer síntoma de la anemia aplásica es una infección (a diferencia de la agranulocitosis, donde aparecen precozmente faringitis, infecciones anorrectales o una verdadera sepsis). Un dato destacable de la anemia aplásica es que sus manifestaciones se circunscriben al sistema hematológico y que muchas veces los pacientes se encuen-tran subjetivamente bastante bien a pesar de que los recuentos sanguíneos estén bastante disminuidos. Cuando hay síntomas generales y pérdida de peso se deben sospechar otras causas de pancitopenia, en cuyo caso es frecuente encontrar, repitiendo el interrogatorio, una historia de consumo de fármacos, de contactos con sustancias químicas, o de alguna enfermedad vírica anterior. El antecedente familiar de enfermedades hematológicas o anormalidades de la sangre puede denotar que la insuficiencia de la médula roja tiene una causa constitucional.

Exploración física

Es habitual el dato de petequias y equimosis, y puede haber hemorragias retinianas. El tacto rectal y la exploración ginecológica deben realizarse con gran suavidad para evitar cualquier traumatismo. Suele observarse palidez de piel y mucosas, salvo en los casos más agudos o en los que ya han sido transfundidos. Al principio son raras las infecciones, pero pueden existir si el paciente lleva ya varias semanas con síntomas. Las adenopatías y la esplenomegalia son datos muy atípicos en la anemia aplásica. Las manchas café con leche y la estatura baja deben hacer sospechar una anemia de Fanconi, y uñas características permiten pensar en una disqueratosis congénita.

Datos de laboratorio

Sangre periférica

Los frotis muestran eritrocitos grandes con plaquetas y granulocitos escasos. El volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*, MCV) suele estar aumentado. Se encuentran pocos o ningún reticulocito, y el número de linfocitos puede resultar normal o bajo. Cuando aparecen formas mieloides inmaduras hay que sospechar una leucemia o una MDS. Los eritrocitos nucleados sugieren una fibrosis medular o una invasión neoplásica de la médula ósea; las plaquetas anormales indican la destrucción periférica de las mismas o una mielodisplasia.

Médula ósea

La médula ósea se obtiene fácilmente por aspiración, pero tiene un aspecto diluido en el frotis, y las muestras de biopsia que contienen grasa a simple vista pueden tener un aspecto pálido en el momento de obtenerlas; una "punción blanca" sugiere fibrosis o mieloptisis. En la aplasia grave, las extensiones de la muestra aspirada ofrecen sólo eritrocitos, linfocitos residuales y células del estroma; para estudiar la celularidad es mejor la biopsia, que debe tener >1 cm de largo, y el examen microscópico muestra que está formada principalmente por grasa, mientras que las células hematopoyéticas ocupan <25% del espacio medular. En los casos más graves, la biopsia está constituida por grasa prácticamente en 100%. No existe una correlación exacta entre la celularidad medular y la gravedad de la enfermedad. Hay pacientes con formas de gravedad moderada, según

los recuentos sanguíneos, en los que las biopsias de la cresta ilíaca muestran una médula vacía, mientras que en casos más graves se encuentran "focos activos" de hematopoyesis. Si la biopsia de la cresta ilíaca es insuficiente hay que extraer, por aspiración, más células medulares realizando una punción esternal. Las células hematopoyéticas extraídas deben tener una forma normal, salvo en la eritropoyesis ligeramente megaloblástica; los megacariocitos son siempre muy escasos y lo habitual es no encontrarlos. Los mieloblastos deben buscarse en las zonas próximas a las espículas. La presencia de granulomas (en las muestras ricas en células) puede indicar una causa infecciosa de la hipofunción medular.

Estudios complementarios

En los niños y en los adultos jóvenes hay que estudiar la sangre periférica en busca de roturas cromosómicas, utilizando diepoxibutano (DEB) o mitomicina C para descartar la anemia de Fanconi. El análisis cromosómico de las células de la médula ósea descubre con frecuencia la MDS, y debe ser negativo en la anemia aplásica típica. En el diagnóstico de la PNH los análisis de citometría de flujo han sustituido a la prueba de Ham. Con las pruebas serológicas se obtienen indicios sobre las infecciones víricas, en particular del virus de Epstein-Barr y del VIH. La anemia aplásica poshepatitis suele ser seronegativa. Conviene evaluar el tamaño del bazo con alguna técnica de barrido si la exploración física del abdomen no es satisfactoria. La resonancia magnética puede servir para calcular la cantidad de grasa que contienen algunas vértebras, con el fin de distinguir la aplasia de la mielodisplasia.

Diagnóstico

El diagnóstico de anemia aplásica suele ser fácil de establecer, y se basa en la coincidencia de una pancitopenia con una médula ósea vacía y con grasa. La anemia aplásica es una enfermedad de personas jóvenes, y es el primer proceso que debe sospecharse en un adolescente o adulto joven que presente pancitopenia. Cuando la pancitopenia es secundaria, el proceso primario suele descubrirse fácilmente por la historia o la exploración física; por ejemplo, la esplenomegalia masiva de la cirrosis alcohólica, la historia de cáncer o de metástasis de un lupus eritematoso diseminado o una tuberculosis miliar evidente en la radiografía de tórax (cuadro 94-1).

Los problemas diagnósticos pueden surgir cuando es preciso excluir otras enfermedades hematológicas afines y cuando las manifestaciones son atípicas. La pancitopenia es el signo más frecuente, pero algunos pacientes con una médula hipocelular sólo tienen disminuidas una o dos de las tres líneas celulares sanguíneas, y esos casos pueden evolucionar más adelante hacia una anemia aplásica más completa y fácil de identificar. La médula ósea de la anemia constitucional aplásica es morfológicamente indistinguible de la que se obtiene en las aplasias adquiridas. El diagnóstico se puede sospechar por los antecedentes familiares, por los recuentos sanguíneos anormales desde la niñez o por la presencia de anomalías anatómicas asociadas. La anemia aplásica puede ser difícil de distinguir de la variedad hipocelular de la MDS. Esta última es más probable si se encuentran alteraciones morfológicas, especialmente en los megacariocitos y en las células

precursoras de la estirpe mieloide, además de las alteraciones citogenéticas típicas de ese proceso (véase más adelante en el presente capítulo).

Pronóstico

La evolución natural de la anemia aplásica grave es el empeoramiento rápido de la enfermedad seguido de la muerte. El aporte de eritrocitos al principio y de transfusiones de plaquetas más adelante, así como de antibióticos apropiados, tuvieron cierta eficacia, pero pocos pacientes se recuperaban espontáneamente. El principal factor determinante del pronóstico es el recuento de los elementos sanguíneos; las formas graves se caracterizan por la coexistencia de dos de estos tres parámetros: cifra absoluta de neutrófilos <500/μl, recuento de plaquetas <20 000/μl y cifras corregidas de reticulocitos <1% (o un número absoluto de reticulocitos <60 000/μl). La supervivencia de los pacientes que cumplen estos requisitos es de 20%, aproximadamente, un año después de ser diagnosticados; los pacientes con aplasias muy graves, que se definen por cifras absolutas de neutrófilos <200/μl, evolucionan todavía peor. El tratamiento ha aumentado en grado considerable la supervivencia de esta enfermedad.

Tratamiento

La anemia aplásica adquirida grave se puede curar reponiendo las células hematopoyéticas que han desaparecido (y restableciendo el sistema inmunitario) con un trasplante de células madre, o puede aliviarse inhibiendo el sistema inmunitario hasta que se recupere la función medular residual del paciente. Los factores del crecimiento hematopoyético son de eficacia limitada y los glucocorticoides no tienen valor alguno. Hay que interrumpir los contactos con cualquier fármaco o sustancia química sospechosa; pero es rara la recuperación espontánea de un descenso profundo de los recuentos celulares sanguíneos; tampoco se aconseja un período de espera antes de emprender el tratamiento, salvo que los recuentos hemoperiféricos estén sólo moderadamente disminuidos.

Trasplante de médula ósea

Ésta es la mejor solución para un paciente joven que cuenta con un hermano donante completamente histocompatible (cap. 100). En cuanto se confirme el diagnóstico de anemia aplásica en un niño o adulto joven se debe solicitar la tipificación del antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA). Hay que evitar que los sujetos aptos para trasplante sean transfundidos con la sangre donada por un familiar, con el fin de impedir que se produzca una sensibilización a los antígenos de histocompatibilidad; en general, hay que reducir al mínimo las transfusiones, pero es probable que cierto número de hemoderivados no afecten gravemente al pronóstico.

La supervivencia a largo plazo de los niños tratados con un trasplante alogénico obtenido de hermanos totalmente compatibles es, aproximadamente, de 80% o más. La morbilidad y la mortalidad del trasplante son mayores en los adultos, debido principalmente a que aumenta el riesgo de enfermedad de injerto contra hospedador y de infecciones graves. El rechazo del injerto era antiguamente un factor importante para el pronóstico del trasplante de médula ósea en la

anemia aplásica; el gran número de fracasos primarios o secundarios del injerto puede estar relacionado con la fisiopatología de la insuficiencia medular, así como con la aloinmunización consecutiva a las transfusiones.

La mayoría de los pacientes no tiene un hermano donante apropiado. En ocasiones se puede encontrar un donante fenotípico completo en la propia familia, que puede servir como tal. Hay también donantes alternativos, que son mucho más asequibles; por ejemplo, voluntarios que sin ser familiares son histocompatibles, o bien algún familiar muy parecido aunque no totalmente equiparable. Cuando se utilizan donantes alternativos, la supervivencia es aproximadamente la mitad de la que se obtiene con los trasplantes convencionales entre hermanos. Estos pacientes están expuestos además a padecer complicaciones tardías, especialmente una gran incidencia de cáncer si la radiación forma parte de la preparación o "acondicionamiento" del paciente. La mayoría de los adultos que se someten a trasplantes procedentes de donantes alternativos fallece a causa de las complicaciones relacionadas con el trasplante.

Inmunodepresores

Utilizando exclusivamente ALG o globulina antitimocito (*antithymocyte globulin*, ATG) se obtienen recuperaciones hematológicas aproximadamente en 50% de los pacientes (con independencia de la transfusión y mientras la cifra de leucocitos sea suficiente para evitar las infecciones). Si se añade ciclosporina a la ALG o a la ATG, el porcentaje de respuestas se eleva alrededor de 70%, y mejora en particular el pronóstico de los niños y de los pacientes con neutropenia intensa. En la actualidad, el tratamiento habitual de los pacientes graves consiste en la administración simultánea de ambos fármacos. La respuesta hematológica guarda mucha relación con la supervivencia. El número de granulocitos aumenta por lo general en los dos primeros meses del tratamiento. La mayoría de los pacientes que se recuperan sigue con cierto grado de disminución de los recuentos y un MCV alto; y la celularidad medular se normaliza muy lentamente, si es que lo hace. Las recidivas (pancitopenia recidivante) son frecuentes y a menudo se producen al suspender la ciclosporina. La mayoría, e incluso todos los pacientes, mejoran al reanudar la administración de los inmunodepresores, y algunos se vuelven dependientes del tratamiento continuo con ciclosporina. Un 15% de los pacientes tratados presenta, coincidiendo a menudo, pero no siempre, con la reaparición de la pancitopenia, una MDS con las típicas alteraciones citogenéticas y morfológicas de los elementos medulares, y en algunos casos aparece una leucemia. En general, el diagnóstico de la PNH puede hacerse en el laboratorio por citometría de flujo en el momento de aparecer la anemia aplásica, pero los pacientes que se están recuperando de una aplasia y que presentan signos evidentes de hemólisis manifiesta o, menos veces, de trombosis, deben ser estudiados nuevamente en busca de la PNH. El examen de la médula ósea debe repetirse anualmente o cuando aparecen cambios desfavorables de los recuentos sanguíneos.

La ATG de caballo se administra en dosis de 40 mg/kg durante cuatro días; la ALG de conejo se emplea en dosis de 3.5 mg/kg/día durante cinco días. Una complicación rara de la ATG, pero letal en ocasiones, es la reacción anafiláctica; la hipersensibilidad debe explorarse con una prueba

epicutánea de punción utilizando una solución sin diluir y observando inmediatamente la reacción; se puede desensibilizar al paciente. La ATG se fija a las células de la sangre periférica y, por tanto, las cifras de plaquetas y granulocitos pueden descender todavía más mientras se realiza el tratamiento. Es frecuente que unos 10 días después de emprender el tratamiento aparezca la enfermedad del suero, un proceso similar a una gripe que produce artralgias y una erupción cutánea característica. A la mayoría de los pacientes se les trata con metilprednisolona, 1 mg/kg/día durante dos semanas, para aliviar esta reacción inmunitaria consecutiva a la infusión de proteínas heterólogas. El empleo excesivo o prolongado de glucocorticoides conlleva necrosis avasculares articulares. La ciclosporina se administra por vía oral, comenzando por 12 mg/kg/día en los adultos (15 mg/kg/día en los niños), dosis que después se corrige según las concentraciones sanguíneas que se determinan cada dos semanas. Deben alcanzarse niveles mínimos de 150 a 200 ng/ml. Los efectos secundarios más importantes del tratamiento prolongado con ciclosporina son la nefrotoxicosis, la hipertensión arterial, las convulsiones y las infecciones oportunistas, en particular por *Pneumocystis carinii*, por lo que se aconseja el empleo profiláctico mensual de pentamidina inhalada.

La mayoría de los pacientes con anemia aplásica no tiene donante apropiado para el trasplante de médula ósea y, en esos casos, el tratamiento más idóneo son los inmunodepresores. La supervivencia a largo plazo es la misma con ambas pautas terapéuticas. Ahora bien, un trasplante eficaz consigue la curación de la insuficiencia medular, mientras que los pacientes que recuperan un recuento hemoperiférico normal gracias a los inmunodepresores siguen expuestos a recidivas y a una evolución maligna. Dados los resultados excelentes que se obtienen con el trasplante alogénico en los niños, se debe elegir siempre esta opción terapéutica en la población infantil si el paciente tiene un hermano donante apropiado. En los adultos que tienen como donante a un familiar histocompatible, los factores más importantes que deben ponderarse para elegir entre el trasplante o la inmunodepresión son la edad avanzada del paciente y la intensidad de la neutropenia; los pacientes mayores evolucionan mejor si se tratan con ATG y ciclosporina, mientras que el trasplante es preferible si existe granulocitopenia intensa. Algunos pacientes reacios pueden ser tratados primero con inmunodepresores y, más adelante, con el trasplante si los recuentos sanguíneos no se normalizan o si aparecen complicaciones tardías.

El pronóstico de los pacientes sometidos a ambos tratamientos, el trasplante y la inmunodepresión, ha mejorado con el tiempo. Se ha publicado que la ciclofosfamida en dosis altas, sin recuperación de las células madre, consigue recuperaciones hematológicas duraderas, sin recidivas ni evolución hacia una MDS, pero este tratamiento produce una neutropenia intensa y sostenida, y es frecuente que la mejoría tarde en producirse. Es posible que el pronóstico mejore en el futuro empleando nuevos fármacos inmunosupresores que hoy en día se encuentran en fase de ensayo clínico.

Otros tratamientos

La eficacia de los andrógenos no ha sido comprobada en los ensayos comparativos, pero uno que otro paciente mejora o tiene recuentos sanguíneos que indican dependencia del tratamiento

continuo con estos agentes. Está indicado probarlos durante tres o cuatro meses en los pacientes con formas de gravedad moderada, o cuando hay pancitopenia intensa resistente a los inmunodepresores. En la anemia aplásica grave no se recomienda emprender el tratamiento con factores del crecimiento hematopoyético, factor estimulador de las colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), factor estimulador de las colonias de los granulocitos y macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF), ni con interleucina-3, ya que ni siquiera se conoce bien su papel como coadyuvantes de los inmunodepresores. Algunos pacientes pueden mejorar si se administran prolongada y conjuntamente varios factores del crecimien-to después de haber fracasado los inmunodepresores. De cuando en cuando la esplenectomía consigue elevar los recuentos sanguíneos en casos rebeldes o recidivantes.

Medidas de sostén

Es indispensable una asistencia médica minuciosa para que el paciente sobreviva y obtenga las ventajas del tratamiento definitivo, o si éste fracasa, para mantener una existencia de calidad razonable frente a la persistencia de la pancitopenia. Lo primero y más importante es que, cuando existe una neutropenia intensa, las infecciones deben tratarse de manera enérgica y pronto con antibióticos de amplio espectro por vía parenteral, por lo común se utiliza la ceftazidima, o la combinación de un aminoglucósido con una cefalosporina, y una penicilina semisintética; esta pauta es empírica y se aplica mientras se espera el resultado de los cultivos, aunque algunos focos infeccio-sos específicos deberían diagnosticarse con la exploración física y los estudios radiográficos; es el caso de los abscesos bucofaríngeos o anorectales, las neumonías, las sinusitis y la tiflitis (colitis necrosante). La contaminación de los catéteres permanentes de plástico obliga a añadir vancomicina a la pauta anterior. Si la fiebre persiste o reaparece hay que sospechar una infección por hongos, siendo más frecuentes las causadas por *Candida* o *Aspergillus*, ante todo después de varios ciclos de antibióticos antibacterianos; el uso oportuno de tratamiento antimicótico puede desviar un empeoramiento progresivo por este motivo. En las infecciones fulminantes de algunos pacientes han sido eficaces las transfusiones de granulocitos utilizando sangre periférica activada con G-CSF. El lavado de manos es la medida más eficaz para evitar la diseminación de las infecciones, pero sigue siendo una práctica poco frecuente. Los antibióticos no absorbibles, utilizados para la descontaminación intestinal, se toleran mal y no está comprobada su eficacia. El tratamiento en unidades de aislamiento absoluto no disminuye de manera relevante la mortalidad de las infecciones.

Las cifras de plaquetas y de eritrocitos se pueden mantener recurriendo a las transfusiones. La aloinmunización disminuye la utilidad de las transfusiones de plaquetas, pero ese inconveniente se puede reducir o evitar con algunas artimañas, como el empleo de un solo donante (que aminora la exposición) y de algunos métodos físicos o químicos (que disminuyen el número de leucocitos que lleva el producto); las plaquetas HLA-compatibles suelen ser eficaces en los pacientes resistentes a los productos obtenidos de donantes elegidos al azar. No está demostrado que los inhibidores de la

fibrinólisis, como el ácido aminocaproico, alivien las sufusiones hemorrágicas de las mucosas; ni que los glucocorticoides en dosis bajas favorezcan la "estabilidad vascular". Sigue sin saberse con claridad si es mejor usar las plaquetas profilácticamente o sólo cuando son necesarias. Cualquier pauta profiláctica racional obliga a realizar transfusiones una a dos veces por semana con el fin de mantener la cifra de plaquetas >10 000/μl (las hemorragias en sábana del intestino y, supuestamente también las de otros lechos vasculares, aumentan de mane-ra súbita cuando los recuentos son <5 000/μl). Hay que suprimir la menstruación, bien con estrógenos orales o con antagonistas de las hormonas foliculoestimulantes/hormonas luteinizantes ([*follicle-stimulating hormone*, FSH]/[*luteinizing hormone*, LH]) administrados por vía nasal. Debe evitarse el uso de ácido acetilsalicílico y de otros antiinflamatorios no esteroideos que inhiban la función de las plaquetas.

Es preciso transfundir eritrocitos para mantener un nivel normal de actividad, debiendo obtenerse niveles de hemoglobina del orden de 70 g/L (90 g/L si hay alguna enfermedad respiratoria o cardíaca subyacente); para reponer las pérdidas normales de un paciente cuya médula ósea no funciona bien es necesario administrar 2 U de sangre cada dos semanas. En la anemia crónica se debe añadir un quelante del hierro (deferoxamina o desferroxiamina) cuando se ha practicado la quincuagésima transfusión, con el fin de evitar la hemocromatosis secundaria.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aplasia eritrocitaria pura

Existen formas más restringidas de insuficiencia medular que afectan a una sola clase de las células que circulan con la sangre y en las que la médula ósea arregenerativa muestra ausencia o disminución de las correspondientes células precursoras: como la anemia arregenerativa en la aplasia eritrocitaria pura (PRCA, véase más adelante en el presente capítulo), la trombocitopenia en la amegacariocitosis (cap. 101) y la neutropenia con una médula sin células mieloides en la agranulocitosis (cap. 55). En general, y a diferencia de la anemia aplásica y las MDS, las estirpes celulares no afectadas parecen ser cualitativa y cuantitativamente normales. La agranulocitosis, que es el más frecuente de estos síndromes, suele ser la complicación del consumo de algún fármaco (parecido a los que causan anemia aplásica), bien por acción tóxica directa o bien por mecanismo inmunitario. La incidencia de la agranulocitosis es similar a la de la anemia aplásica, pero es especialmente frecuente en los ancianos y en el sexo femenino. Este proceso debería desaparecer al interrumpir el fármaco desencadenante, pero la neutropenia de los ancianos y de muchos pacientes previamente enfermos se vincula con una mortalidad considerable. Tanto la aplasia leucocitaria pura (agranulocitosis sin fármaco responsable) como la trombocitopenia amegacariocítica son formas extraordinariamente raras y, lo mismo que la PRCA, parecen deberse a anticuerpos o a linfocitos destructivos; por eso pueden mejorar con la administración de inmunodepresores. En todos los procesos que conllevan insuficiencia de una sola línea celular es poco frecuente el empeoramiento progresivo hacia una pancitopenia o una leucemia.

Definición y diagnóstico diferencial

La PRCA se caracteriza por anemia con reticulocitosis y por la rareza o ausencia de precursores eritroides en la médula ósea. En el cuadro 94-4 se muestra una clasificación de la PRCA. En los adultos, la PRCA es un proceso adquirido, pero hay un síndrome constitucional que es idéntico: la anemia de Diamond-Blackfan o PRCA congénita, que se diagnostica al nacer o al comienzo de la infancia y con frecuencia responde al tratamiento con glucocorticoides. También se observa ausencia transitoria de la formación de los eritrocitos en las crisis aplásicas de las anemias hemolíticas originadas por infección aguda por un parvovirus (cap. 168) y en la eritroblastopenia transitoria de la niñez, que afecta a niños normales.

Cuadro 94-4. Clasificación de la aplasia eritrocitaria pura

De curación espontánea
Eritroblastopenia transitoria de los niños
Crisis aplásicas transitorias de la hemólisis (infección por parvovirus B19)
Aplasia eritrocitaria fetal
Eritroblastosis fetal congénita (infección intrauterina por parvovirus B19)
Aplasia eritrocitaria hereditaria pura
Aplasia eritrocitaria congénita (síndrome de Diamond-Blackfan)
Aplasia eritrocitaria adquirida pura
Timomas y neoplasias malignas
Timoma
Neoplasias linfoides malignas (y otras enfermedades hematológicas menos frecuentes)
Tumores sólidos paraneoplásicos
Enfermedades del tejido conectivo con alteraciones inmunitarias
Lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide
Insuficiencia de muchas glándulas endocrinas
Virus
Parvovirus B19, virus de la hepatitis, virus de la leucemia de células T del adulto, virus de Epstein-Barr
Embarazo
Fármacos
Especialmente fenilhidantoína, azatioprina, cloranfenicol, procainamida, isoniazida
Idiopática

Asociaciones clínicas y etiología

La PRCA muestra asociaciones importantes con las enfermedades del sistema inmunitario. En un pequeño número de casos se observa la existencia de un timoma. Con mayor frecuencia, la aplasia eritrocitaria puede ser la principal manifestación de una linfocitosis con granulaciones grandes o puede aparecer en el curso de una leucemia linfocítica crónica. Algunos pacientes pueden tener hipogammaglobulinemia. Lo mismo que la agranulocitosis, la PRCA puede ser secundaria a una reacción idiosincrásica a algún fármaco.

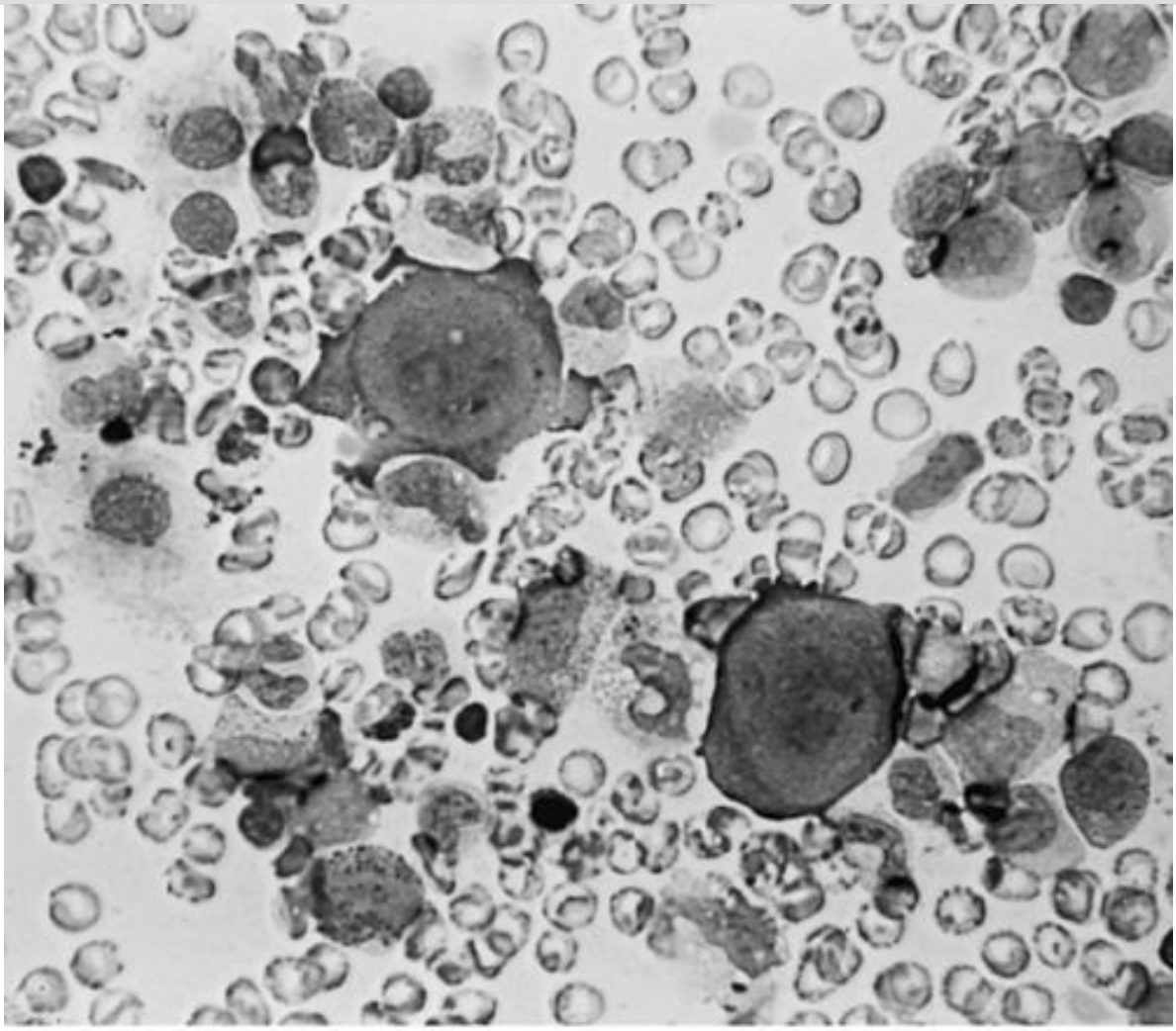
Al igual que ocurre en la anemia aplásica, la PRCA se produce a través de varios mecanismos. En la sangre se encuentran muchas veces anticuerpos dirigidos contra los elementos precursores de los eritrocitos, pero el mecanismo inmunitario más común es probablemente una inhibición de la eritropoyesis causada por las células T. En casos concretos pero muy bien estudiados se ha demostrado que existe una actividad citotóxica de los linfocitos restringida por el locus de histocompatibilidad, o que reside específicamente en las células infectadas por el virus I de leucemia y linfoma de células T humanas, así como una actividad inhibidora de la eritropoyesis por

parte de las células citotóxicas naturales.

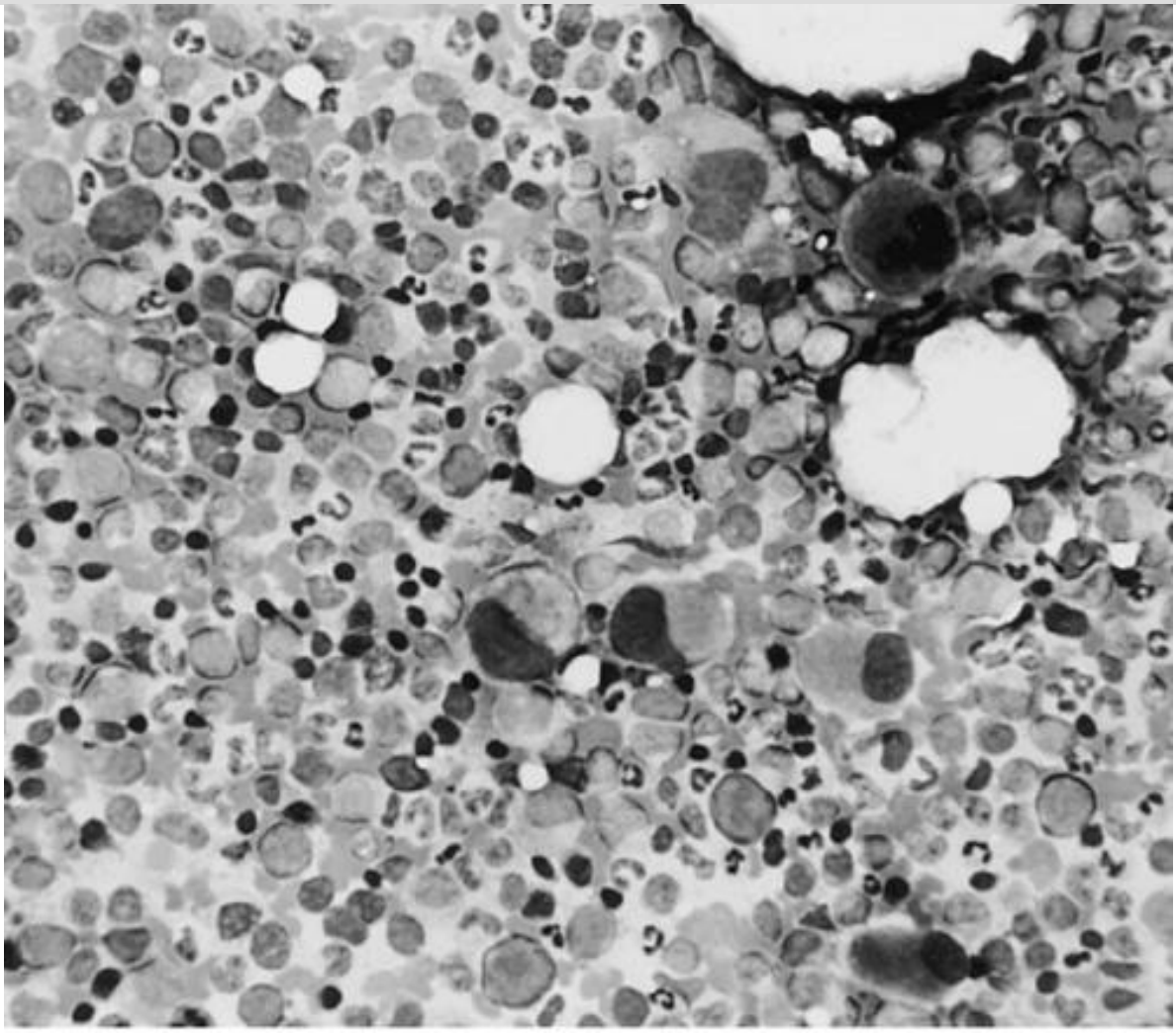
Infección persistente por el parvovirus B19

La infección crónica por parvovirus es una causa importante de PRCA que se puede combatir. Este virus habitual produce en los niños un exantema benigno (quinta enfermedad) y un síndrome de poliartralgias en los adultos. En los pacientes con hemólisis subyacente (o con cualquier proceso que aumente las demandas para la formación de eritrocitos), la infección por parvovirus puede provocar una crisis aplásica transitoria y un empeoramiento brusco, aunque pasajero, de la anemia debido al fallo de la eritropoyesis. En las personas normales, la infección aguda desaparece después de formarse los anticuerpos neutralizantes contra el virus, pero en el ámbito de una inmunodeficiencia congénita, adquirida o yatrógena, la infección vírica puede cronificarse. La médula ósea muestra aplasia eritrocitaria y la aparición de normoblastos gigantes (fig. 94-2), un signo citopático de la infección por el parvovirus B19 que es muy sugerente desde el punto de vista diagnóstico. El tropismo del virus por los progenitores eritroides del ser humano se debe a que este virus utiliza el antígeno eritrocitario P como receptor celular para penetrar en los eritrocitos. La toxicidad directa del virus si hay una demanda alta de eritrocitos produce anemia; en las personas normales, el cese transitorio de la eritropoyesis no se manifiesta clínicamente, y los síntomas cutáneos y articulares están mediados por el depósito de inmunocomplejos.

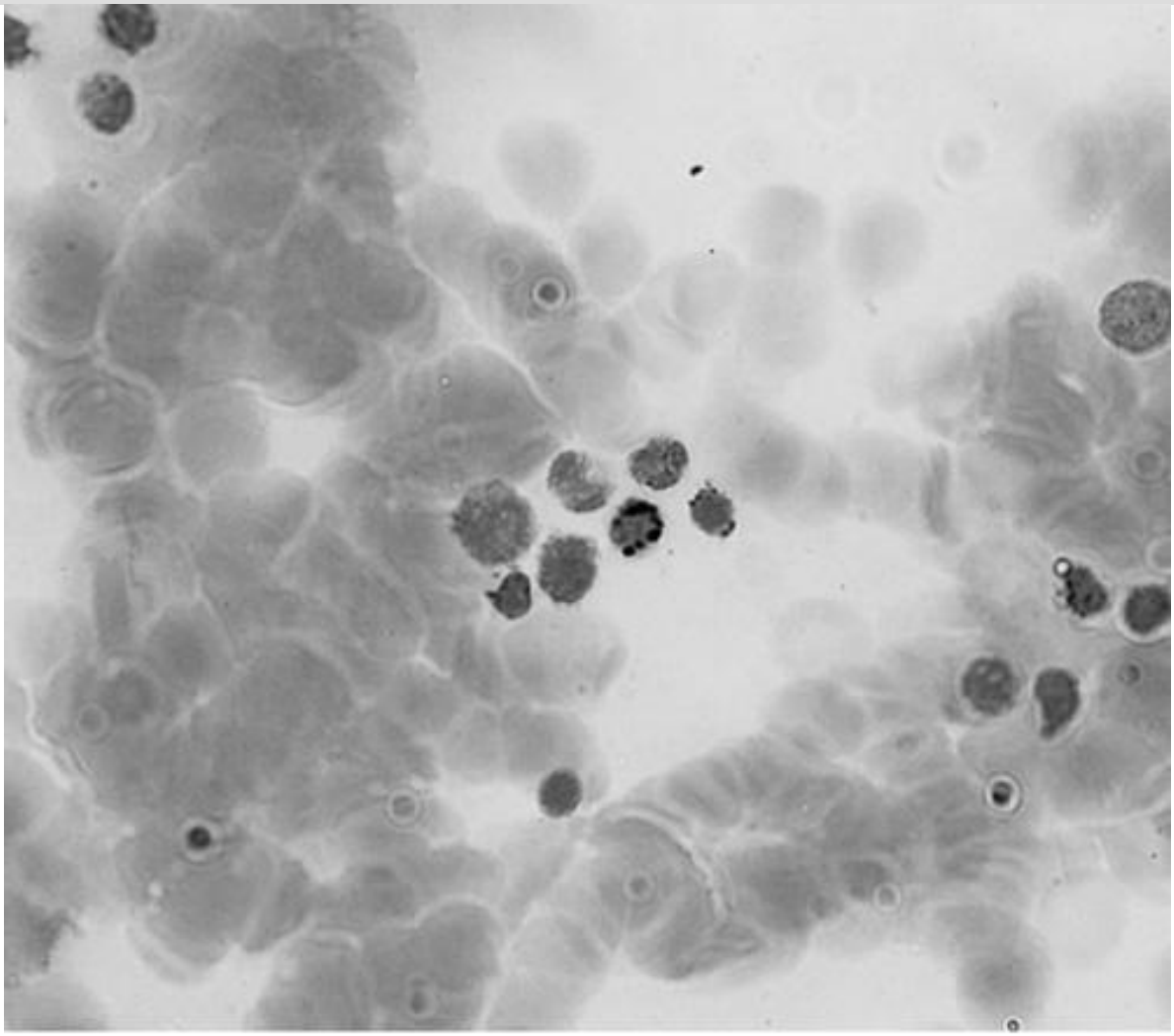
FIGURA 94-2.



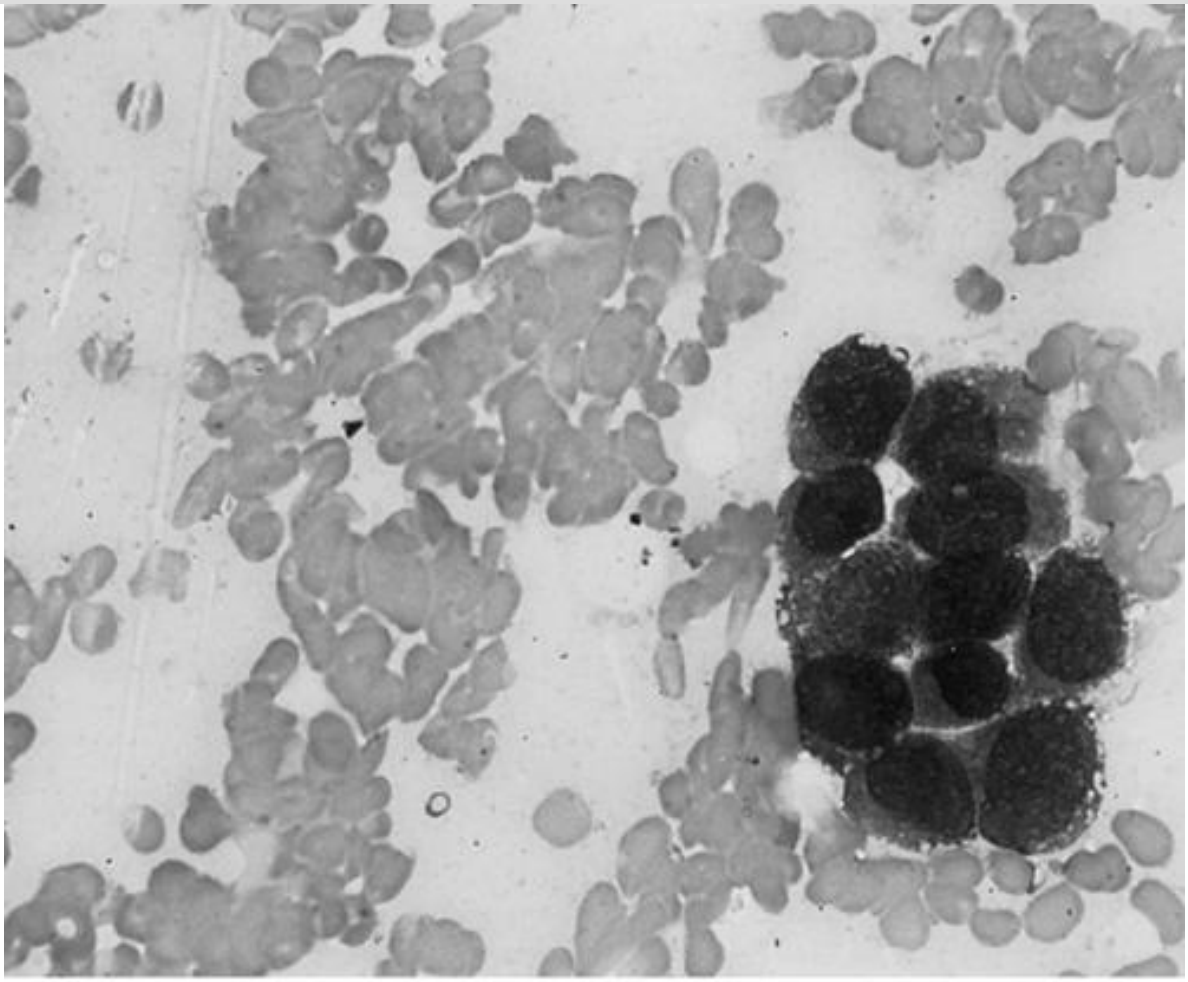
A



B



C



D

Células patognomónicas de los síndromes de insuficiencia medular. A. Pronormoblasto gigante resultante del efecto citopático de la infección de los progenitores eritroides por el parvovirus B19. B. Megacariocito con un solo núcleo y precursores eritroides microblásticos, típicos del síndrome mielodisplásico 5q-. C. Sideroblastos en anillo con granulaciones perinucleares de hierro. D. Células tumorales observadas en un frotis elaborado con la biopsia de médula ósea de un paciente con metástasis de un carcinoma.

Tratamiento

La historia, la exploración física y los datos habituales de laboratorio a veces permiten descubrir una enfermedad subyacente o sospechar la exposición a algún fármaco. Hay que buscar un timoma por examen radiográfico porque está indicado extirpar ese tumor, aunque la anemia no siempre mejore con la intervención. Para el diagnóstico de la infección por parvovirus es necesario identificar las secuencias del DNA vírico en la sangre (no suele haber anticuerpos IgG e IgM). En la PRCA idiopática se considera que cuando existen colonias eritroides se puede prever una respuesta favorable a los inmunodepresores.

La aplasia eritrocitaria es compatible con una supervivencia prolongada utilizando sólo como cuidados de sostén las transfusiones de eritrocitos y los quelantes del hierro. En la infección persistente por el parvovirus B19 casi todos los pacientes responden a la administración de inmunoglobulina intravenosa (p. ej., 0.4 g/kg/día durante cinco días), aunque hay que esperar recidivas que obligan a repetir el tratamiento, en particular en los enfermos de SIDA. La mayoría de los pacientes con PRCA responden favorablemente a los inmunodepresores. A casi todos se les trata

primero con un ciclo de glucocorticoides, seguido, si no mejoran, de ciclosporina, ATG, azatioprina o ciclofosfamida.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mielodisplasias

Definición

Las mielodisplasias (MDS) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas que en general se caracterizan por "citopenias" que resultan de estados dismórficos (o de aspecto anormal), por lo común de las células de la médula roja, y que son consecuencia de eritroleucogénesis ineficaz. En 1983, el French-American-British Cooperative Group elaboró por primera vez un cuadro nosológico clínicamente útil de dichas entidades. Definió cinco entidades: cuatro tipo de anemias: refractaria (*refractory anemia*, RA); refractaria con sideroblastos anulares (*refractory anemia with ringed sederoblasts*, RARS); refractaria con exceso de blastos (*refractory anemia with excess blasts*, RAEB); refractaria con exceso de blastos en transformación (*refractory anemia with excess blasts in transformation*, RAEB-t), y leucemia mielomonocítica crónica (*chronic myelomonocytic leukemia*, CMML). La clasificación (2002) de la Organización Mundial de la Salud acepta que la distinción entre RAEB-t y leucemia mieloide aguda es arbitraria y agrupa ambas entidades bajo el rubro de leucemia aguda; destaca que la CMML se comporta como una enfermedad mieloproliferativa, y diferencia las anemias refractarias con cambios dismórficos limitados a las líneas eritroides, de las que poseen cambios en múltiples líneas celulares (cuadro 94-5).

Cuadro 94-5. Clasificación de los síndromes mielodisplásicos según la Organización Mundial de la Salud

Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

BM, médula ósea (*bone marrow*).

Fuente: Resumido de Jaffe ES, et al (eds): *Pathology and Genetics of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon, IARC Press, 2001.

Epidemiología

La MDS idiopática es una enfermedad propia de personas de edad avanzada; comienza por término medio a los 68 años. Predomina algo más en los varones. La MDS es una forma bastante frecuente de insuficiencia de la médula ósea, con una incidencia de 35 a más de 100 casos por millón de personas en la población general y de 120 a más de 500 casos por millón de ancianos. La MDS secundaria a un tratamiento aparece a cualquier edad y pueden padecerla hasta un 15% de los

pacientes durante el decenio siguiente a algún protocolo intensivo de tratamiento combinado contra el cáncer. Las tasas de MDS se han incrementado con el paso del tiempo, gracias a que los médicos conocen mejor este síndrome, así como al envejecimiento de la población.

Etiología y fisiopatología

La mielodisplasia se debe a exposiciones ambientales, como la radiación y el benceno; también se han descrito otros factores de riesgo más discutibles. La MDS secundaria parece tratarse de un efecto tóxico estereotipado y tardío de los tratamientos antineoplásicos en los que por lo común se emplean a la vez la radioterapia y los alquilantes radiomiméticos, como el busulfán, las nitrosureas o la procarbazina (con una latencia de cinco a siete años), o los inhibidores de la topoisomerasa del DNA (dos años). Tanto la anemia aplásica adquirida que aparece después de un tratamiento inmunodepresor como la anemia de Fanconi pueden evolucionar hacia una mielodisplasia.

La MDS es un trastorno clonal de la célula madre hematopoyética que provoca una alteración de la proliferación y la diferenciación celulares. Existen alteraciones citogenéticas aproximadamente en la mitad de los pacientes y también se encuentran algunas de las lesiones que son específicas de las leucemias manifiestas; la aneuploidia es más frecuente que las translocaciones. Tanto las manifestaciones hematológicas iniciales como las que aparecen durante la evolución se deben a la acumulación de muchas lesiones genéticas, a la pérdida de los genes de supresión tumoral, a mutaciones que activan a los oncogenes o a otras alteraciones nocivas. Las alteraciones citogenéticas no son aleatorias (pérdida de una parte o de todo el cromosoma 5, 7 y 20, trisomía de 8) y pueden estar relacionadas con la causa (11q23 después de usar inhibidores de la topoisomerasa II); la leucemia mielomonocítica crónica suele asociarse a una t(5;12) que forma un gen quimérico: *tel-PDGFβ*. La clase y el número de alteraciones citogenéticas guarda mucha relación con las probabilidades de la transformación leucémica y con la supervivencia. En algunos pacientes se han descrito mutaciones del N-*ras* (un oncogén), del *p53* y del *IRF-1* (genes de supresión tumoral), del *Bcl-2* (un gen antiapoptótico) y de otros genes, pero a lo largo del proceso, que acaba en la transformación leucémica, su aparición puede ser bastante tardía. En la MDS hay un aumento de la apoptosis de las células de la médula ósea, debido probablemente a esas alteraciones genéticas adquiridas o quizá a una respuesta inmunitaria sobreañadida. La anemia sideroblástica puede estar relacionada con mutaciones de los genes mitocondriales. Las consecuencias fisiopatológicas de las alteraciones genéticas son la eritropoyesis ineficaz y las alteraciones del metabolismo del hierro.

Manifestaciones clínicas

En las primeras fases predomina la anemia. La mayoría de los pacientes se queja de cansancio, debilidad, disnea y palidez de aparición gradual, pero la mitad por lo menos de ellos no tiene síntomas y la MDS se descubre casualmente en un análisis sistemático de sangre. Es importante el antecedente de una exposición a la radiación o a la quimioterapia antineoplásica. Si hay fiebre y pérdida de peso debe sospecharse un proceso mieloproliferativo más que mielodisplásico. Los niños con síndrome de Down están expuestos al MDS, y si hay antecedentes familiares se debe pensar en

una forma hereditaria de la anemia sideroblástica o en la anemia de Fanconi.

En la exploración física destacan los signos de anemia; en cerca de 20% de los casos hay esplenomegalia. La MDS se ha aunado a algunas lesiones cutáneas poco frecuentes, incluido el síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril).

Datos de laboratorio

Sangre

En la mayor parte de los casos hay anemia, sola o formando parte de una bicitopenia o pancitopenia; son más raras la neutropenia y la trombocitopenia aisladas. A menudo hay macrocitosis, y el frotis puede mostrar dos poblaciones de eritrocitos, una de ellas muy característica por el gran tamaño de los eritrocitos. Las plaquetas son grandes y carecen de granulaciones. En los estu-dios funcionales, las plaquetas muestran muchas alteraciones, y los pacientes pueden tener fenómenos hemorrágicos aunque aparentemente la cifra de plaquetas sea suficiente. Los neutrófilos contienen pocas granulaciones, poseen cuerpos de Dohle y núcleos en anillo con segmentación escasa o anormal, y su función es deficiente. Hay mieloblastos circulantes cuyo número es paralelo al de los blastos que se encuentran en la médula ósea, y es importante contarlos para establecer el pronóstico. El recuento leucocitario suele resultar normal o bajo, salvo en la leucemia mielomonocítica crónica. La MDS se puede asociar, igual que la anemia aplásica, a una población clonal de células de la hemoglobinuria paroxística nocturna.

Médula ósea

La celularidad de la médula ósea suele resultar normal o abundante, pero en un 20% de los casos es lo bastante hipocelular para confundirla con la de una aplasia. No existe ningún dato morfológico de los elementos medulares que sea característico y sirva para distinguir la MDS, pero es frecuente observar los siguientes rasgos: cambios diseritropoyéticos (en particular núcleos anormales) y sideroblastos en anillo en la línea eritroide; granulaciones escasas e hiposegmentación de los precursores granulocíticos, junto con un aumento de los mieloblastos y megacariocitos con escaso número de núcleos desorganizados. Es frecuente observar núcleos megaloblásticos junto con hemoglobinización deficiente en la línea eritroide. El pronóstico guarda relación directa con la proporción de blastos de la médula ósea. Por medio del análisis citogenético y la hibridación *in situ* con fluorescencia se identifican las lesiones génicas.

Diagnóstico diferencial

Las carencias de vitamina B_{12} o de folato deben sospecharse por la historia y hay que excluirlas usando las pruebas sanguíneas adecuadas; el déficit de vitamina B_6 se puede evaluar realizando un ensayo terapéutico con piridoxina si en la médula ósea se encuentran sideroblastos en anillo. A veces se observa displasia de la médula ósea en las infecciones víricas agudas, en las reacciones a fármacos o en las intoxicaciones por productos químicos, pero estos casos suelen ser transitorios. Más difícil (y arbitrario) es distinguir entre la MDS con médula hipocelular y la aplasia medular, o

entre una anemia rebelde con exceso de blastos y una leucemia aguda en fase inicial. La Organización Mundial de la Salud considera que la presencia de 20% de blastos en la médula es el criterio que permite diferenciar la leucemia mieloide aguda, del síndrome mielodisplásico.

Pronóstico

La mediana de supervivencia varía extraordinariamente, desde años, en el caso de personas con la anemia 5q− o sideroblástica, hasta meses en el de la anemia refractaria con exceso de blastos o la pancitopenia intensa que se manifiesta por la monosomía 7; para el pronóstico es útil el Sistema Internacional de Valoración Pronóstica (Actualización--> cuadro 94-6 <--Actualización). Casi todos los pacientes fallecen a causa de las complicaciones de la pancitopenia, y no por la transformación leucémica; posiblemente un tercio muera debido a otras enfermedades ajenas a la MDS. El empeoramiento brusco de la pancitopenia, la aparición de nuevas alteraciones cromosómicas mientras se realizan los análisis citogenéticos seriados y el aumento del número de blastos son, todos ellos, signos de mal pronóstico. En la MDS secundaria a un tratamiento quimioterapéutico el pronóstico es muy desfavorable, independientemente del tipo, y la mayoría de los pacientes evoluciona en pocos meses hacia una leucemia mieloide aguda resistente.

Cuadro 94-6. Sistema internacional de puntuación del pronóstico

	Puntuación				
Variables del pronóstico	**0**	**0.5**	**1.0**	**1.5**	**2.0**
Blastos en médula ósea (%)	<5%	5 a 10%		11 a 20%	21 a 30%
Cariotipo[a]	Bueno	Intermedio	Malo		
Citopenia[b] (líneas afectadas)	0 o 1	2 o 3			
Puntuaciones según los grupos de riesgo	**Puntuación**	**Actualización--> Tiempo hasta la leucemia aguda en el 25 % del grupo**		**Pacientes**	
Bajo	0	9.4 años		31%	
Intermedio 1	0.5 a 1.0	3.3 años		39%	
Intermedio 2	1.5 a 2.0	1.1 años		22%	
Alto	≥2.5	0.2 años		8% <--Actualización	

[a] Bueno, normal, -Y, del(5q), del(20q); intermedio, todas las demás alteraciones; malo, complejo (tres o más alteraciones) o siete anomalías cromosómicas.

[b] Citopenias definidas por Hb <100 g/L, cifra de plaquetas <100 000/μl, cifra absoluta de neutrófilos <1 500/microlitro.

Tratamiento

El tratamiento de las mielodisplasias suele ser insatisfactorio. Sólo el trasplante de hemocitoblastos ofrece curación; se han señalado índices de supervivencia de 50% a los tres años, pero entre las personas de edad mayor y los ancianos hay mayor mortalidad y morbilidad en relación con los tratamientos. Los resultados del trasplante de donantes histocompatibles no emparentados son similares, aunque todas las series contienen casos de personas jóvenes y altamente seleccionadas. La MDS que acompaña a la trisomía 8 puede reaccionar a la ciclosporina.

Se ha considerado a las mielodisplasias como entidades particularmente refractarias a los regímenes de quimioterapia con citotóxicos, pero probablemente no sean más resistentes al tratamiento eficaz que la leucemia mieloide aguda en los ancianos, en quienes las reacciones a la toxicidad de los fármacos suelen ser fatales y en quienes las remisiones, cuando las hay, son breves. Se han utilizado dosis bajas de citotóxicos, por su capacidad "diferenciadora". La 5-azacitidina inhibe la metilación de DNA y puede inducir la expresión de genes; su empleo en la MDS mejora el recuento de células hemáticas y prolonga modestamente la supervivencia, en comparación con las mejores medidas de apoyo. La amifostina, un tiofosfonato orgánico que bloquea la apoptosis, puede mejorar el perfil hemático, pero conlleva efectos tóxicos notables. En Estados Unidos, la Food and Drug Administration ha aprobado el uso de uno y otro fármacos en la MDS. La ATG puede mejorar el recuento hemático en 33% de los enfermos de MDS; los que son jóvenes, con positividad de HLA-D2 y una clona de PNH, tienen mayor probabilidad de reaccionar y mejorar.

Los factores de crecimiento hematopoyético pueden mejorar el recuento hemático, pero como ocurre en otros estados de insuficiencia de médula roja, han generado el mayor beneficio a individuos con la pancitopenia menos grave. En una investigación comparativa, el tratamiento con factores de estimulación de colonias de granulocitos (G-CSF), por sí solos, no mejoró la supervivencia. La eritropoyetina sola o en combinación con G-CSF puede mejorar la cifra de hemoglobina, en particular en pacientes que tienen concentraciones bajas de dicha hormona en suero, que no han recibido transfusiones o que tienen poca necesidad de ellas.

Los mismos principios sobre los cuidados de sostén que se han descrito para la anemia aplásica se pueden aplicar a la MDS. Como muchos pacientes seguirán con anemia durante años, las transfusiones de eritrocitos deben ir acompañadas del uso de quelantes del hierro para evitar la hemocromatosis secundaria.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anemias mieloptísicas

La fibrosis de la médula ósea (véase fig. 95-2), por lo general aunada a signos característicos de la llamada *leucoeritroblastosis* en el frotis sanguíneo, puede ser una enfermedad hematológica primaria, denominada *mielofibrosis* o *metaplasia mieloide* (cap. 95), o puede ser un proceso secundario llamado *mieloptisis*. La mieloptisis, o mielofibrosis secundaria, es un proceso reactivo. La fibrosis puede ser una reacción a la invasión de la médula por células tumorales, casi siempre de un cáncer epitelial de mama, pulmón y próstata, o de un neuroblastoma. También puede aparecer fibrosis medular en las infecciones por micobacterias (*Mycobacterium tuberculosis* y *M. avium*), por hongos o por el VIH. El depósito de lípidos dentro de las células en la enfermedad de Gaucher y la desaparición del espacio medular consecutiva a la ausencia de remodelación osteoclástica en la osteopetrosis congénita también pueden producir fibrosis. La mielofibrosis secundaria es una secuela tardía de la radioterapia o del empleo de fármacos radiomiméticos. Por lo común, los procesos infecciosos o malignos subyacentes son evidentes. La fibrosis medular también puede ser un dato en diversos procesos hematológicos, en particular en la leucemia mieloide crónica, el mieloma múltiple, los linfomas, el mieloma y la tricoleucemia.

La fisiopatología comprende tres manifestaciones características: proliferación de los fibroblastos en el espacio medular (mielofibrosis); ocupación de las diáfisis de los huesos largos por tejido hematopoyético y más específicamente en localizaciones extramedulares, como el bazo, el hígado y los ganglios linfáticos (metaplasia mieloide), y eritropoyesis ineficaz. La causa de la fibrosis se desconoce, pero lo más probable es que consista en una producción de factores del crecimiento que ha escapado a su regulación normal: se ha implicado al factor del crecimiento obtenido de las plaquetas y al factor de crecimiento transformador beta. La regulación anormal de otras hemopoyetinas podría determinar que las células productoras de los eritrocitos se localizaran en los tejidos no hematopoyéticos y se desligaran de los procesos por lo común equilibrados de la proliferación y diferenciación de las células madre. En la mielofibrosis destaca en particular la pancitopenia, a pesar del número extraordinariamente alto de células progenitoras hematopoyéticas que circulan con la sangre.

En la mielofibrosis secundaria predomina la anemia, que suele ser normocítica y normocrómica. El diagnóstico se sospecha al descubrirse en el frotis la leucoeritroblastosis característica (véase fig. 95-1). La forma de los eritrocitos es muy anormal, observándose en la sangre periférica eritrocitos nucleados, eritrocitos en lágrima y con otras deformidades. Suele haber leucocitosis que a veces

simula una reacción leucemoide, con aparición de mielocitos, promielocitos y mieloblastos circulantes. Las plaquetas pueden ser abundantes y con frecuencia su tamaño es gigante. La imposibilidad de aspirar la médula ósea, la típica "punción blanca", a veces permite sospechar el diagnóstico antes de descalcificar la biopsia.

La evolución de la mielofibrosis secundaria depende de su causa, que suele ser un tumor metastásico o un proceso hematológico maligno en fase avanzada. Hay que excluir las causas tratables, en particular la tuberculosis y los hongos. Las transfusiones de sostén pueden aliviar los síntomas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Bennett JM (ed): The Myelodysplastic Syndromes. Pathobiology and Clinical Management. New York, Marcel Dekker, 2002

D'Andrea AD, Grompe M: The Fanconi anaemia/BRCA pathway. Nat Rev Cancer 3:23, 2003 [PMID: 12509764]

Fisch P et al: Pure red cell aplasia. Br J Haematol 111:1010, 2000 [PMID: 11167735]

Horowitz MM: Current status of allogeneic bone marrow transplantation in acquired aplastic anemia. Sem Hematol 37:30, 2000 [PMID: 10676909]

Molldrem JJ et al: Antithymocyte globulin for treatment of the bone marrow failure associated with myelodysplastic syndromes. Ann Intern Med 137:156, 2002 [PMID: 12160363]

Silverman JR et al: Randomized controlled trial of azacitidine in patients with the myelodysplastic syndrome: A study of the Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol 20:2429, 2002 [PMID: 12011120]

Young NS, Brown KE: Parvovirus B19. N Engl J Med 350:586, 2004 [PMID: 14762186]

Young NS (ed): *Bone Marrow Failure Syndromes*. Saunders, Philadelphia, 2000

Young NS: Acquired aplastic anemia. Ann Intern Med 136:534, 2002 [PMID: 11926789]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Policitemia vera y otros procesos mieloproliferativos: introducción

La policitemia vera, la mielofibrosis idiopática crónica, la trombocitosis esencial y la leucemia mieloide crónica (*chronic myeloid leukemia*, CML) suelen reunirse bajo la denominación común de *procesos mieloproliferativos crónicos* porque su fisiopatología depende del crecimiento clonal expansivo de una célula progenitora hematopoyética pluripotencial; el resultado es la sobreproducción de uno o varios elementos formes de la sangre. Estas entidades pueden transformarse en una leucemia aguda, de forma espontánea o a causa de un tratamiento con poder mutágeno. Ahora bien, así como la policitemia vera, la mielofibrosis idiopática crónica, la trombocitosis esencial y la CML poseen fenotipos característicos parecidos, la CML es genotípicamente distinta de los otros tres procesos, porque sólo ella se vincula con un intercambio de material genético entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22 e induce la formación de una proteína de fusión exclusiva, la bcr-abl.

La nueva clasificación de las neoplasias mieloides propuesta por la Organización Mundial de la Salud ha ampliado la lista de trastornos mieloproliferativos crónicos para incluir entidades muy infrecuentes, como las leucemias crónicas neutrofílica y eosinofílica, y el síndrome de hipereosinofilia. Además, creó la categoría de enfermedades mielodisplásicas y mieloproliferativas para incluir las leucemias mielomonocítica juvenil y mieloide crónica atípica [en que no hay t(9;22)] y la leucemia mielomonocítica crónica. Se agregó también el término de "crónica" a la mielofibrosis idiopática para diferenciarla del síndrome de panmielosis aguda con mielofibrosis, una forma rara de leucemia aguda.

Los cambios en la clasificación se hicieron después de advertir superposición notable entre elementos como el cuadro clínico inicial y las alteraciones hemáticas que caracterizan a los trastornos mieloproliferativos crónicos. A la mastocitosis sistémica, a pesar de contar con puntos fenotípicos comunes con las enfermedades mieloproliferativas crónicas, se le concedió una categoría propia, en reconocimiento de los muchos síndromes clínicos particulares que caracterizan a la proliferación de mastocitos. En el capítulo presente se analizarán únicamente la policitemia verdadera, la mielofibrosis idiopática crónica y la trombocitosis esencial, porque entre ellas hay un gran traslape clínico y su evolución difiere de la de los demás trastornos mieloproliferativos. → ***La CML se estudia en el capítulo 96.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Policitemia vera

La policitemia vera es un trastorno clonal que afecta a la célula progenitora hematopoyética pluripotencial y que produce un mayor número de eritrocitos, granulocitos y plaquetas fenotípicamente normales, en ausencia de todo estímulo fisiológico conocido. La policitemia vera es el proceso mieloproliferativo crónico más frecuente, teniendo una incidencia aproximada de dos casos por cada 100 000 habitantes. No respeta a ningún grupo de la edad adulta. Están comprobadas la transmisión vertical y las bases genéticas de este proceso; se ha observado un ligero predominio en los varones, pero las mujeres resultan más afectadas durante su vida reproductora.

Etiología

Se desconoce la causa de la policitemia vera. Aunque en un grupo pequeño de pacientes de policitemia vera no tratada se han registrado alteraciones cromosómicas no aleatorias, como la 20q− y la trisomía 8 o 9, no se han encontrado de forma constante anomalías genéticas ni defectos congénitos específicos. En los pacientes con policitemia vera se ha detectado un procesamiento postraslacional alterado del receptor de la trombopoyetina, el Mpl; la intensidad de este defecto guarda relación con la duración de la enfermedad y con la esplenomegalia. Es un defecto específico de la policitemia vera, ya que no se encuentra en las policitemias secundarias, pero todavía no se conoce su participación exacta en la fisiopatología del proceso. En la policitemia vera los leucocitos también sobreexpresan mRNA para *PRV*-1. A diferencia de las células progenitoras eritroides normales, los progenitores eritrocitarios de la policitemia vera pueden proliferar *in vitro* en medios que no contienen eritropoyetina porque son muy sensibles al factor del crecimiento afín a la insulina de tipo I. Ahora bien, esta alteración fenotípica no es específica de la policitemia vera y se ha detectado también en la trombocitosis esencial y en las policitemias secundarias. Los progenitores eritroides de la policitemia vera resisten más a la apoptosis inducida por la supresión de la eritropoyetina gracias a la regulación al alza del bcl-X_L, una proteína antiapoptótica. Por otro lado, esos progenitores no se multiplican con mayor rapidez que sus homólogos normales, pero se acumulan puesto que no se destruyen normalmente. Además, los progenitores eritroides transformados de la policitemia vera, al igual que ocurre en otros procesos neoplásicos, presentan dominancia clonal e inhiben la proliferación de los progenitores hematopoyéticos normales por algún mecanismo que desconocemos. En consecuencia, los elementos formes que circulan con la sangre representan sólo a la progenie del clon que ha experimentado la transformación.

Manifestaciones clínicas

Aunque el primer signo de la policitemia vera puede ser una esplenomegalia masiva, es más frecuente que el proceso sea diagnosticado al descubrir una cifra alta del hematócrito o de la hemoglobina, y a excepción del prurito que se agrava con el agua, no hay ningún síntoma que permita distinguir a la policitemia vera de otras causas de eritrocitosis.

La eritrocitosis incontrolada puede producir síntomas neurológicos, como vértigo, acúfenos, cefalalgias y trastornos visuales. También suele haber hipertensión sistólica y una mayor masa eritrocitaria. En algunos pacientes, la primera manifestación de la policitemia vera puede ser una trombosis venosa o arterial. Las trombosis venosas intraabdominales son especialmente frecuentes y pueden ser catastróficas cuando afectan de forma súbita a las venas suprahepáticas. Por eso debe sospecharse una policitemia vera en todo paciente afectado por el síndrome de Budd-Chiari; también puede aparecer isquemia de los dedos. A veces se observa un sangrado fácil con los roces, epistaxis o hemorragias digestivas, y a menudo los pacientes con policitemia vera tienen un metabolismo basal alto. Este proceso puede complicarse también con hiperuricemia, gota secundaria y cálculos de ácido úrico, así como con la enfermedad ulceropéptica. Como es frecuente que la primera manifestación de una policitemia vera sea una eritrocitosis aislada, y no se cuenta con ningún marcador clonal de la enfermedad, la primera tarea del médico debe ser distinguir esta forma de eritrocitosis clonal autónoma de las demás variedades de eritrocitosis, muchas de las cuales son remediables (cuadro 95-1).

Cuadro 95-1. Causas de eritrocitosis absoluta

Hipoxia
Intoxicación por monóxido de carbono
Grandes alturas
Enfermedades pulmonares
Hemoglobinas con gran afinidad por el oxígeno
Síndrome de apnea del sueño
Trastornos del centro respiratorio
Hipoventilación en posición supina
Cortocircuitos cardíacos de derecha a izquierda
Enfermedades renales
Quistes renales
Hidronefrosis
Estenosis de la arteria renal
Glomerulonefritis focal
Trasplante renal

Tumores
Hipernefroma
Hepatoma
Hemangioblastoma cerebeloso
Adenoma suprarrenal
Feocromocitoma
Meningioma
Fibromioma uterino
Familiares (con función normal de la hemoglobina)
Mutaciones de VHL
Mutaciones del receptor de la eritropoyetina
Déficit de mutasa de BPG
Síndrome de Bartter
Administración de andrógenos
Tratamiento con eritropoyetina recombinante
Policitemia vera

Abreviaturas: BPG, bisfosfoglicerato (*bisphosphoglycerate*); VHL, von Hippel-Lindau.

La eritropoyesis normal está regulada por una glucoproteína hormonal, la eritropoyetina. En los adultos, la eritropoyetina se produce principalmente en los riñones y en menor cantidad en el hígado, y actúa estimulando la proliferación de los progenitores eritroides, manteniendo su supervivencia y favoreciendo su diferenciación. Como estimula la supervivencia, la eritropoyetina se está produciendo constantemente y, lo mismo que la masa eritrocitaria, sus concentraciones son también constantes mientras la oxigenación hística sea suficiente. Los niveles de eritropoyetina y de la masa eritrocitaria son distintos de un individuo a otro, pero en los adultos ni la edad ni el sexo los alteran. La producción de eritropoyetina está regulada a nivel de la transcripción genética. La hipoxia es el único estímulo fisiológico que incrementa el número de células productoras de eritropoyetina y, por tanto, la producción y el metabolismo de la eritropoyetina son independientes de sus niveles plasmáticos. Si el hígado y los riñones no están enfermos, los niveles plasmáticos de eritropoyetina son paralelos a su producción y, por eso, el análisis de la eritropoyetina en el plasma sustituye al análisis de la hipoxia hística. La eritropoyetina es una hormona potente que actúa a escala de picogramos, y su producción está regulada de forma muy estricta. De ahí que el nivel de eritropoyetina en el plasma no rebase los límites normales mientras la hemoglobina no descienda por debajo de 105 g/L. Esto no significa que la producción de eritropoyetina no aumente cuando la hemoglobina desciende por debajo de lo normal, sino que como los límites normales de la eritropoyetina en plasma son amplios (4 a 26 mU/ml), salvo que se conozca la cifra basal, cualquier incremento de la misma no se descubrirá hasta que la hemoglobina descienda a menos de 105 g/L.

A partir de ahí hay una correlación logarítmico-lineal inversa entre los niveles de eritropoyetina en plasma y los de hemoglobina. En la eritrocitosis, la producción de eritropoyetina está inhibida; esta inhibición indica no sólo el aumento del transporte de oxígeno a los tejidos que se produce consecutivamente al mayor número de eritrocitos, sino también a un mecanismo adicional de retroalimentación negativa sin relación con el transporte de oxígeno pero se relaciona con el aumento de la viscosidad sanguínea y el mayor número de precursores de los eritrocitos capaces de captar la eritropoyetina. La suma de estos dos mecanismos explica el hecho paradójico de que muchos pacientes con eritrocitosis hipóxica debida a una cardiopatía congénita cianótica o a una enfermedad pulmonar obstructiva tengan un nivel "normal" de eritropoyetina en el plasma. La concentración plasmática de eritropoyetina es un dato diagnóstico útil en los pacientes con eritrocitosis, porque unos niveles normales de esta hormona excluyen a la policitemia vera como causa de la eritrocitosis.

Diagnóstico

Cuando se encuentra una cifra alta de hemoglobina o del hematócrito, es importante examinar otros análisis previos para saber el tiempo que dura esa alteración de laboratorio. Como la hemoglobina y el hematócrito son dos parámetros que se alteran si se modifica el volumen del plasma, y como el hematócrito y la masa eritrocitaria no mantienen una relación lineal, es preciso medir la masa eritrocitaria para distinguir la eritrocitosis absoluta de la eritrocitosis relativa consecutiva únicamente a una reducción del volumen del plasma (la denominada también *eritrocitosis falsa o de estrés* o *síndrome de Geisböck*). La medición de la masa eritrocitaria es importante porque en la policitemia vera, a diferencia de lo que ocurre en la eritrocitosis dependiente de la eritropoyetina, el volumen plasmático suele estar elevado, lo que no sólo encubre la verdadera importancia del aumento de la masa eritrocitaria, sino muchas veces incluso su existencia. Efectivamente, hay un porcentaje considerable de pacientes con policitemia vera que tienen un hematócrito dentro de los límites normales, en particular cuando hay una esplenomegalia importante. Sin duda, la falta de reconocimiento de este fenómeno explica que se hayan publicado muchos casos de trombosis de la vena porta o de las venas suprahepáticas atribuidas a un proceso mieloproliferativo que fue calificado como poco evidente.

La masa eritrocitaria se mide fácilmente con la dilución de un isótopo, es decir, marcando con ^{51}Cr los eritrocitos del paciente. Las extrapolaciones realizadas determinando directamente sólo el volumen plasmático son inaceptables. Además, para ampliar el período de equilibrio de los eritrocitos marcados se deben hacer mediciones durante ≥90 minutos.

Una vez confirmada la presencia de una eritrocitosis absoluta, es necesario identificar la causa. El dato de un nivel alto de eritropoyetina en el plasma sugiere la existencia de un estado de hipoxia como causa de la eritrocitosis o una producción autónoma de eritropoyetina, en cuyo caso hay que estudiar la función respiratoria y efectuar una tomografía computadorizada abdominal para valorar la anatomía hepática y renal. Los valores normales de eritropoyetina no excluyen una causa hipóxica de la eritrocitosis. En la policitemia vera, a diferencia de la eritrocitosis hipóxica, la

saturación de oxígeno de la sangre arterial es normal. Sin embargo, una saturación normal no excluye la presencia de una hemoglobina con gran afinidad por el oxígeno como causa de la eritrocitosis, y es aquí donde cobra importancia la comparación con las cifras de hemoglobina anteriores y el estudio de los familiares. Como no existe un marcador clonal de la policitemia vera, se han propuesto unas orientaciones clínicas que permitan definir la enfermedad. En el cuadro 95-2 se ofrece una versión modificada de éstas. Ahora bien, estas normas no confirman la clonalidad y, en algunos pacientes, el proceso subyacente sólo se manifestará con el paso del tiempo. Pero la ambigüedad del diagnóstico no debe ser un obstáculo para emprender el tratamiento.

Cuadro 95-2. Criterios propuestos para el diagnóstico clínico de la policitemia vera[a]

Masa eritrocitaria alta
Saturación normal de oxígeno en la sangre arterial
Esplenomegalia
Cuando no hay esplenomegalia:
Leucocitosis y trombocitosis

[a] Hay que subrayar que estos criterios no confirman la clonalidad.

Otras pruebas de laboratorio que pueden ayudar a establecer el diagnóstico son el recuento de eritrocitos, el volumen corpuscular medio y la distribución de los eritrocitos según su tamaño (*red cell distribution width*, RDW). Sólo hay tres procesos que producen eritrocitosis microcítica; el rasgo de β-talasemia, la eritrocitosis hipóxica y la policitemia vera. Sin embargo, en el rasgo de β-talasemia, la RDW es normal, mientras que en la eritrocitosis hipóxica y en la policitemia vera la RDW suele ser muy amplia. Es casi imposible examinar el frotis sanguíneo correctamente confeccionado de un paciente con eritrocitosis, dada la gran abundancia de eritrocitos, pero no se han observado alteraciones morfológicas de los leucocitos ni de las plaquetas en la policitemia vera. Sin embargo, el diagnóstico se confirma cuando estos otros elementos formes de la sangre también están aumentados. En muchos pacientes, la concentración de la fosfatasa alcalina leucocitaria también se encuentra elevada, como sucede con la de ácido úrico. Puede haber concentración elevada o capacidad fijadora de B_{12}. En pacientes con enfermedad acidopéptica asociada, la hemorragia gastrointestinal oculta llega a conducir a presencia de anemia microcítica hipocrómica.

La médula ósea obtenida por aspiración o por biopsia no aporta datos específicos para el diagnóstico, y salvo que sea necesario comprobar la existencia de una mielofibrosis o de excluir algún otro proceso, no es necesario realizar esas técnicas. Aunque el hallazgo de ciertas alteraciones citogenéticas como la trisomía 8 o 9 o la deleción 20q− en el contexto de una expansión de la masa eritrocitaria apoya un origen clonal, en la policitemia vera no existe ninguna anomalía citogenética específica, y la ausencia de un marcador citogenético no excluye el diagnóstico de este proceso.

Complicaciones

Las principales complicaciones clínicas de la policitemia vera dependen directamente del aumento de la viscosidad sanguínea consecutivo al aumento de la masa eritrocitaria e, indirectamente, del mayor recambio de los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas, lo que va seguido de una mayor producción de ácido úrico e histamina. Esta última parece ser responsable de la alta incidencia de la enfermedad ulceropéptica y del prurito que acompaña a este proceso, aunque existen pocas pruebas fidedignas sobre ello. El aumento brusco y masivo del bazo es otro problema que puede asociarse a un infarto esplénico o a caquexia progresiva. En las anemias con dependencia de las transfusiones también pueden aparecer mielofibrosis y metaplasia mieloide, pero esto es poco frecuente cuando los pacientes no han sido tratados con radioterapia ni quimioterapia antineoplásica. En la policitemia vera se ha descrito la posible aparición de una leucemia aguda no linfocítica, pero la incidencia de leucemias agudas es escasa en los pacientes que no han recibido radiación ni quimioterapia antineoplásica, y la aparición de una leucemia no depende de la duración de la enfermedad, indicando que el tratamiento puede ser un factor de riesgo más importante que la propia enfermedad.

La *eritromelalgia* es un curioso síndrome de causa desconocida que afecta principalmente a los miembros inferiores y que suele producir eritema, calor local, dolor del miembro afectado y, en ocasiones, infartos en los dedos. Se observa con frecuencia variable en los pacientes con enfermedades mieloproliferativas y suele mejorar con los salicilatos. Algunos de los síntomas del sistema nervioso central que se observan en los pacientes con policitemia vera pueden corresponder a una variedad de eritromelalgia.

Si se abandona a su curso, la eritrocitosis puede acabar produciendo trombosis intravascular capaz de afectar a órganos vitales, como el hígado, el corazón, el cerebro o los pulmones. Los pacientes con esplenomegalia masiva están más predispuestos a sufrir episodios trombóticos porque el aumento del volumen plasmático que realmente existe encubre el verdadero incremento de la masa eritrocitaria, tal y como se calcula a partir del valor hematócrito o de la concentración de hemoglobina. Un nivel "normal" de estos dos parámetros en un paciente con policitemia vera y esplenomegalia masiva indica que mientras no se demuestre lo contrario existe una masa eritrocitaria alta.

Tratamiento

La policitemia vera suele ser un proceso gradual que puede evolucionar a lo largo de decenios, y su tratamiento médico debe acomodarse al ritmo de la enfermedad. Es imprescindible mantener la cifra de hemoglobina ≤140 g/L en los varones y ≤120 g/L en las mujeres para evitar las complicaciones trombóticas vinculadas al aumento de la masa eritrocitaria. Al principio, las sangrías sirven para normalizar la masa eritrocitaria y disminuir la hiperviscosidad. Después, las sangrías periódicas permiten que la masa eritrocitaria se mantenga en los límites normales y que aparezca un déficit de hierro que evitará la reexpansión rápida de la masa eritrocitaria. En la mayoría de los

pacientes con policitemia vera, cuando se consigue ese estado de carencia de hierro, sólo se necesitan sangrías con intervalos de tres meses. El efecto de las sangrías y del déficit de hierro unidos al de la propia enfermedad tienden a elevar las cifras de plaquetas, pero la trombocitosis no guarda relación con las trombosis de la policitemia vera, a diferencia de la estrecha correlación que existe entre la eritrocitosis y la trombosis en esta enfermedad. En los pacientes con policitemia vera es peligroso emplear los efectos tónicos de los salicilatos contra las trombosis, y sólo deben usarse para combatir la eritromelalgia. Tampoco está indicado el empleo sistemático de anticoagulantes, y es difícil vigilar sus efectos porque el análisis de la acción anticoagulante en el tubo de ensayo y en el plasma ofrece resultados falsamente discordantes cuando se analiza la sangre de estos pacientes para establecer el tiempo de protrombina o el tiempo de tromboplastina parcial. La hiperuricemia asintomática no requiere tratamiento, pero se debe administrar alopurinol para evitar que el ácido úrico se eleve después de administrar la quimioterapia antineoplásica que se emplea para disminuir la esplenomegalia o el prurito aunado a la leucocitosis. En la policitemia vera puede ser un problema importante el prurito generalizado rebelde a los antihistamínicos, pero pueden obtenerse ciertos efectos paliativos usando hidroxicarbamida, interferón alfa (IFN-α), y psoralenos con luz ultravioleta A (*psoralens with ultraviolet light in the A range*, PUVA). La trombocitosis asintomática no precisa ningún tratamiento. La esplenomegalia sintomática se trata con hidroxiurea o IFN-α, aunque cada uno de estos productos terapéuticos tiene notables efectos adversos. La anagrelida, un derivado quinazolínico y antiagregante plaquetario que disminuye el número de plaquetas, controla la trombocitosis y es preferible a la hidroxiurea o al IFN-α. Se necesita a veces disminuir el número de plaquetas en el tratamiento de la eritromelalgia, si son ineficaces los salicilatos o si la trombosis genera síntomas migrañoides. Los agentes alquilantes y el fosfato sódico P32 (^{32}P) son leucemógenos en la policitemia vera, y es mejor no usarlos. Si se requiere un citotóxico, se prefiere la hidroxiurea, aunque también puede ser leucemógena. La quimioterapia debe emplearse durante el menor tiempo posible. En algunos pacientes, la esplenomegalia masiva resistente a la hidroxicarbamida o al IFN-α y acompañada de una pérdida de peso no controlable, plantea la necesidad de la esplenectomía. El trasplante alogénico de médula ósea puede ser eficaz en los pacientes jóvenes.

Se espera que los pacientes con policitemia vera sean personas útiles y vivan mucho tiempo cuando se tratan eficazmente, y las sangrías consiguen reducir la masa eritrocitaria. La quimioterapia citotóxica no está indicada nunca para disminuir la masa eritrocitaria, salvo que sea imposible canalizar las venas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mielofibrosis idiopática crónica

La mielofibrosis idiopática crónica (conocida también como *metaplasia mieloide agnogénica* o *mielofibrosis con metaplasia mieloide*) es un proceso clonal de causa desconocida que tiene su origen en una célula progenitora hematopoyética pluripotencial y que se caracteriza por fibrosis de la médula ósea, metaplasia mieloide con hematopoyesis extramedular y esplenomegalia. La mielofibrosis idiopática crónica es rara; dada la ausencia de un marcador clonal específico, es difícil establecer el diagnóstico de este proceso porque la mielofibrosis y la metaplasia mieloide con esplenomegalia se observan también en la policitemia vera y en la CML. Además, también se encuentran mielofibrosis y esplenomegalia en varios procesos benignos y malignos (cuadro 95-3), muchos de los cuales son sensibles a ciertos recursos específicos que son ineficaces en la mielofibrosis idiopática crónica. A diferencia de otras enfermedades mieloproliferativas crónicas y de la llamada mielofibrosis aguda o maligna que pueden aparecer a cualquier edad, la mielofibrosis idiopática crónica afecta principalmente a individuos en el sexto decenio de la vida o incluso más tarde.

Cuadro 95-3. Causas de mielofibrosis

Carcinomas con metástasis medulares
Infecciones
Linfomas
Enfermedad de Hodgkin
Leucemias agudas linfoides o mieloides
Tricoleucemia
Mieloma múltiple
Leucemia crónica mieloide
Policitemia vera
Mielofibrosis idiopática crónica
Mastocitosis generalizada
Exposición al dióxido de torio (Thorotrast)
Lupus eritematoso diseminado

Osteodistrofia renal
Infección por VIH
Hiperparatiroidismo
Síndrome de plaquetas grises

Etiología

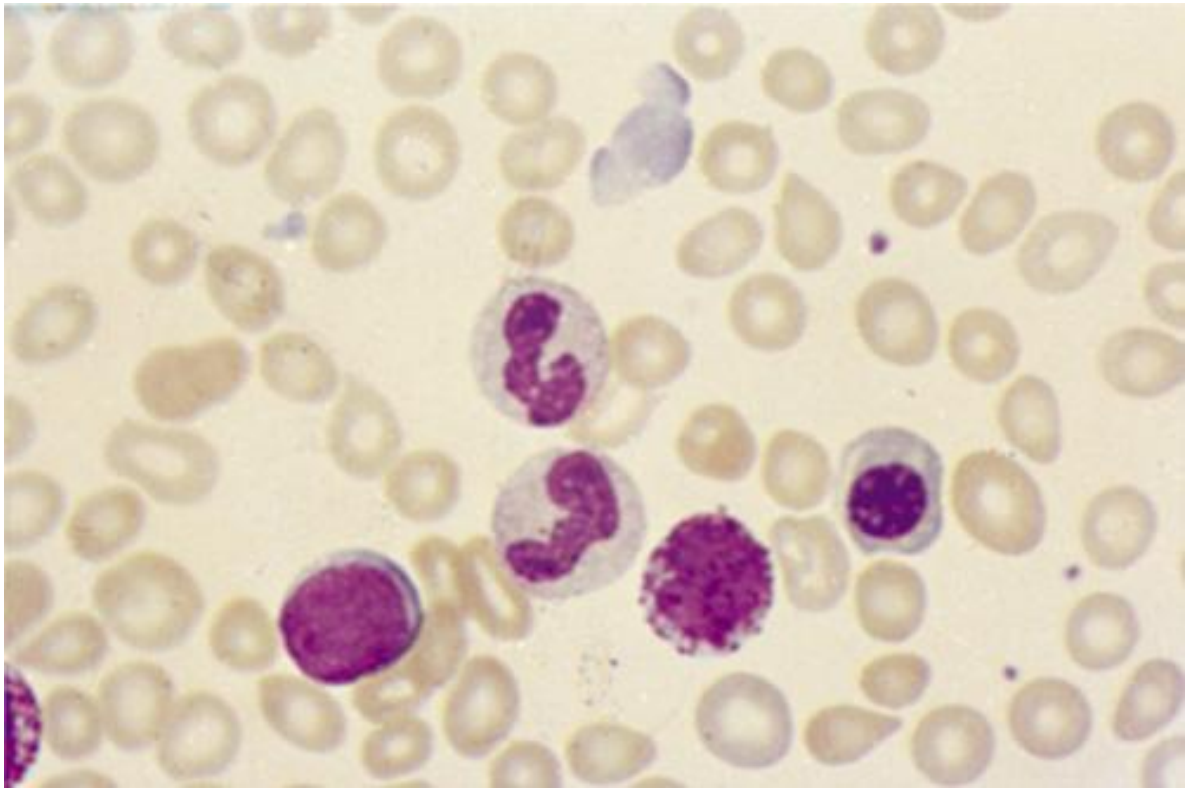
Se desconoce la causa de la mielofibrosis idiopática crónica. Aunque no son raras las anomalías cromosómicas no aleatorias, como 20q−, 13q− y la trisomía de 1q, no se conoce ninguna alteración citogenética que sea específica de esta enfermedad. No existe relación entre la intensidad de la mielofibrosis y la magnitud de la hematopoyesis extramedular. La fibrosis en esta enfermedad conlleva producción excesiva del factor transformante de crecimiento beta, y de la trombopoyetina. Como dato importante, los fibroblastos en la mielofibrosis idiopática crónica no son parte de la clona neoplásica.

Manifestaciones clínicas

La mielofibrosis idiopática crónica carece de síntomas o signos específicos. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos y el diagnóstico suele establecerse cuando se descubre el agrandamiento del bazo o recuentos sanguíneos anormales durante una exploración sistemática. En el frotis sanguíneo aparecen los rasgos característicos de la hematopoyesis extramedular: eritrocitos en forma de lágrima, eritrocitos nucleados, mielocitos y promielocitos; también puede haber mieloblastos pero no tienen significación pronóstica (fig. 95-1). La anemia, que siempre se encuentra, suele ser leve al principio, pero los recuentos de leucocitos y plaquetas son normales o altos, aunque pueden estar descendidos. A veces hay una ligera hepatomegalia acompañando a la esplenomegalia, y las concentraciones de deshidrogenasa láctica y de fosfatasa alcalina en el suero pueden estar altas. La fosfatasa alcalina leucocitaria puede ser baja, normal o alta. La aspiración de la médula ósea puede resultar imposible debido a la mielofibrosis (fig. 95-2), y en las radiografías óseas pueden encontrarse signos de osteoesclerosis. Cuando la hematopoyesis extramedular es exuberante pueden aparecer ascitis, hipertensión pulmonar, obstrucción intestinal o ureteral, hipertensión intracraneal, taponamiento cardíaco, compresión medular o nódulos cutáneos. La tumefacción del bazo puede ser tan rápida que cause infartos esplénicos, aunados a fiebre y dolor precordial de tipo pleurítico. Pueden encontrarse hiperuricemia y gota secundaria.

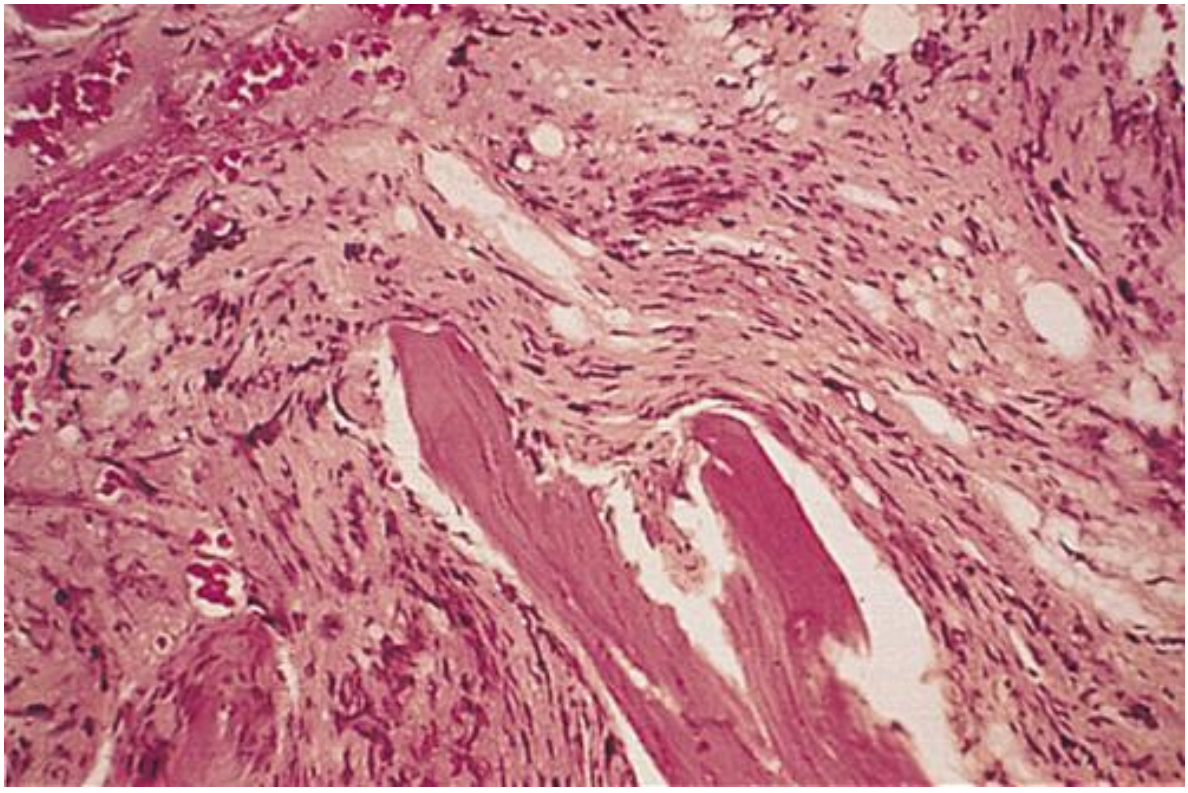
FIGURA 95-1.





Eritrocitos en lágrima (dacriocitos), que muestran lesión de la membrana por acción de fibras de colágena, un eritrocito nucleado, que indica liberación prematura de los precursores eritroides, y células mieloides inmaduras, que denotan la existencia de hematopoyesis extramedular. La imagen de este frotis de sangre periférica se vincula con fibrosis medular, sea mielofibrosis primaria o mieloptisis secundaria.

FIGURA 95-2.



Corte de la médula ósea en que se observa la cavidad medular sustituida por tejido fibroso, compuesto de fibras de reticulina y colágena. Si la fibrosis es causada por un cuadro hematológico primario se denomina *mielofibrosis*, pero si es consecuencia del ataque de un tumor o un trastorno granulomatoso se denomina *mieloptisis*.

Diagnóstico

Aunque el cuadro clínico que se ha descrito es característico de la mielofibrosis idiopática crónica, todos los datos reseñados pueden observarse también en la policitemia vera o en la CML. En la policitemia vera, la esplenomegalia masiva suele encubrir la eritrocitosis, y la aparición de trombosis intraabdominales en la mielofibrosis idiopática crónica es probable que corresponda a casos no diagnosticados de policitemia vera. Además, hay otros muchos procesos cuyos signos o síntomas se superponen a los de la mielofibrosis idiopática crónica pero que responden a unos tratamientos muy distintos. Por tanto, la mielofibrosis idiopática crónica se diagnostica por exclusión, y eso exige descartar los procesos que se enumeran en el cuadro 95-3.

Cuando en la sangre periférica se encuentran eritrocitos nucleados o en forma de lágrima, mielocitos y promielocitos se confirma la existencia de hematopoyesis extramedular; y si existe leucocitosis, trombocitosis con plaquetas grandes y abigarradas, así como mieloblastos circulantes hay que sospechar que existe un proceso mieloproliferativo y no una forma secundaria de mielofibrosis (cuadro 95-3). Por lo común, no se obtiene médula ósea por aspiración debido al aumento de la reticulina medular, pero la biopsia de la médula ósea descubre la hipercelularidad medular con hiperplasia de las tres líneas celulares y en particular megacariocitos aumentados, pero sin las típicas alteraciones morfológicas que distinguen a la mielofibrosis idiopática crónica de los otros procesos mieloproliferativos crónicos. La esplenomegalia debida a hematopoyesis extramedular puede ser lo bastante masiva para provocar hipertensión porta y la formación de varices. En algunos pacientes, el cuadro clínico está dominado por la hematopoyesis extramedular exuberante. Un dato curioso de la mielofibrosis idiopática crónica es la aparición de alteraciones inmunitarias, como la presencia de inmunocomplejos, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide o positividad de la prueba de Coombs. Se ignora si esto corresponde a una reacción del hospedador frente al trastorno o si interviene en la patogenia de éste. Los análisis citogenéticos de la sangre y la médula ósea sirven para excluir la CML y para establecer el pronóstico, porque el dato de alteraciones complejas en el cariotipo de la mielofibrosis idiopática crónica conlleva mal pronóstico. Por razones desconocidas, en la mielofibrosis idiopática crónica aumenta extraordinariamente el número de linfocitos CD34+ circulantes.

Complicaciones

La mielofibrosis idiopática crónica tiene supervivencia media de sólo cinco años (límites de uno a 15 años), es decir, mucho menor que la de la policitemia vera o la trombocitosis esencial. La evolución espontánea de la mielofibrosis idiopática crónica es inexorable hacia una insuficiencia medular, con anemia que exige transfusiones repetidas y unas organomegalias crecientes. Existe cierta predisposición hacia las infecciones de los tejidos profundos, en particular del pulmón. Igual que en

la CML, la mielofibrosis idiopática crónica puede pasar desde la fase crónica a otra fase acelerada que conlleva síntomas generales y de insuficiencia progresiva de la médula ósea. Cerca de 10% de los pacientes presenta una forma agresiva de leucemia aguda cuyo tratamiento suele ser ineficaz. Son factores importantes para el pronóstico de la forma acelerada de la enfermedad, la anemia, la trombocitopenia, la edad, la presencia de anomalías citogenéticas complejas y la existencia de síntomas generales como fiebre, sudores nocturnos o adelgazamiento. Cualquier anormalidad citogenética no aleatoria se vincula con una duración abreviada de la vida, y la aparición de muchas alteraciones citogenéticas es un signo muy claro de aceleración de la enfermedad.

Tratamiento

La mielofibrosis idiopática crónica no tiene tratamiento específico. La anemia puede agravarse si existe un déficit de ácido fólico o de hierro, y en casos excepcionales ha sido eficaz el tratamiento con piridoxina. Sin embargo, es más frecuente la anemia debida a eritropoyesis ineficaz no compensada por la hematopoyesis extramedular hepatoesplénica; la eficacia de los andrógenos y de la eritropoyetina no son constantes. La eritropoyetina puede empeorar la esplenomegalia. Estudiando el secuestro esplénico de los eritrocitos se puede confirmar la presencia de hiperesplenismo, en cuyo caso está indicada la esplenectomía. Esta intervención también puede requerirse si la esplenomegalia deteriora la alimentación del paciente, y debe realizarse antes de que se consolide la caquexia. En esos casos no debe temerse que la esplenectomía produzca una trombocitosis de rebote, una pérdida de la capacidad hematopoyética o una hepatomegalia compensadora. Sin embargo, por razones no bien conocidas, la esplenectomía aumenta el riesgo de transformación blástica. El alopurinol puede evitar la hiperuricemia excesiva, y se ha comprobado que la hidroxiurea permite mantener a raya las organomegalias. No se conoce bien la utilidad del interferón alfa, y sus efectos secundarios son más acusados en las personas de edad afectadas por este proceso, pero se han observado casos de retroceso de la mielofibrosis. Los glucocorticoides se usan para controlar las complicaciones autoinmunitarias y pueden mejorar la anemia solos o en combinación con la talidomida. Cabe analizar la práctica de trasplantes de médula ósea alógena en personas jóvenes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trombocitosis esencial

La trombocitosis esencial (llamada también *trombocitemia esencial, trombocitosis idiopática, trombocitosis primaria, trombocitemia hemorrágica*) es una enfermedad clonal de causa desconocida que afecta a una célula progenitora hematopoyética pluripotencial y que se manifiesta clínicamente por la formación excesiva de plaquetas sin causa conocida. La trombocitosis esencial es un proceso poco frecuente, pero se desconoce su frecuencia exacta. No existen marcadores clonales que distingan a este proceso de las trombocitosis reactivas no clonales y mucho más frecuentes (cuadro 95-4). Es poco probable que una trombocitosis se diagnostique por la clínica, ya que las personas afectadas suelen estar asintomáticas. Por eso, la trombocitosis esencial fue considerada al principio como una enfermedad propia de los ancianos y cuya considerable morbilidad se debía a las hemorragias y las trombosis que producía. Sin embargo, desde que se realizan recuentos de plaquetas sistemáticos a un mayor número de personas cada vez, se sabe que la trombocitosis esencial puede aparecer en los adultos de cualquier edad, y que muchas veces cursa sin síntomas ni trastornos de la hemostasia. Hay un predominio inexplicable de este proceso en las mujeres, frente a las formas reactivas de trombocitosis donde no hay sesgo de sexos. Como no existe ningún marcador clonal de este proceso, se han propuesto algunos criterios clínicos para distinguir a la trombocitosis esencial de otros procesos mieloproliferativos crónicos que pueden incluir trombocitosis, pero cuyo pronóstico y tratamiento son distintos (cuadro 95-5). Estos criterios no confirman la clonalidad; por tanto, sólo son realmente útiles para diagnosticar ciertos procesos, como la CML, la policitemia vera o las mielodisplasias que pueden estar encubiertas y manifestarse como una trombocitosis esencial, pero no lo son para confirmar la existencia de una trombocitosis esencial. Además, al igual que en la eritrocitosis "primaria", hay formas benignas y no clonales de trombocitosis (como la sobreproducción hereditaria de trombopoyetina) que no se diagnostican mucho porque no existen hoy en día recursos diagnósticos para hacerlo.

Cuadro 95-4. Causas de trombocitosis

Anemia ferropénica
Hipoesplenismo
Posesplenectomía[a]
Neoplasias malignas
Procesos de la colágena vascular
Enfermedad inflamatoria intestinal
Infecciones
Hemólisis
Hemorragias
Policitemia vera
Mielofibrosis idiopática
Trombocitosis esencial
Leucemia mieloide crónica
Anemia sideroblástica idiopática
Mielodisplasias (síndrome 5q−)
Después de intervenciones quirúrgicas
De rebote (abandono del consumo de alcohol, corrección del déficit de vitamina B_{12} o de folato)

[a] Si el recuento de plaquetas es mayor de 2 x 10^6/μl, la causa más probable es un proceso mieloproliferativo.

Cuadro 95-5. Criterios propuestos para el diagnóstico clínico de la trombocitosis esencial[a]

Recuento de plaquetas: ≥500 000/μl
Ausencia de causas conocidas de una trombocitosis reactiva (véase cuadro 95-4)
Ausencia del cromosoma Filadelfia y del reordenamiento genético bcr-abl
Masa eritrocitaria normal
Presencia de hierro en la médula ósea
Ausencia de mielofibrosis
Ausencia de mielodisplasia por la clínica y los análisis citogenéticos
Esplenomegalia

[a] La idea de que una cifra de plaquetas mayor de 1 x 10^6/μl distingue a la trombocitosis esencial de otras causas de trombocitosis carece de valor clínico.

Etiología

La megacariocitopoyesis y la producción de plaquetas dependen de la trombopoyetina y de su

receptor, el Mpl. Igual que sucede con los progenitores precoces eritroides y mieloides, los progenitores precoces de los megacariocitos necesitan interleucina (IL) 3 y el factor de crecimiento de las células madre para proliferar al máximo; su desarrollo ulterior está favorecido por la IL-6 y la IL-11. Sin embargo, la maduración y la diferenciación de los megacariocitos requiere la presencia de trombopoyetina.

Los megacariocitos son los únicos progenitores hematopoyéticos que se multiplican por endomitosis, y no por mitosis de su genoma. Si falta la trombopoyetina, se deteriora la multiplicación endomitótica de los megacariocitos y, por extensión, el desarrollo del citoplasma necesario para la formación de las plaquetas. La trombopoyetina se produce en el hígado y el riñón (como la eritropoyetina), y existe una correlación inversa entre las cifras de plaquetas y la actividad trombopoyética del plasma. Los niveles de trombopoyetina están parcialmente regulados, como los de la eritropoyetina, por la magnitud de la reserva de sus células progenitoras. A diferencia de la eritropoyetina, pero lo mismo que los factores estimulantes de las colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófagos que actúan en sus homólogos mieloides, la trombopoyetina no sólo estimula la proliferación de sus células diana sino que también aumenta la reactividad de su producto final: las plaquetas. Aparte de su papel en la trombopoyesis, la trombopoyetina aumenta la supervivencia de las células madre hematopoyéticas pluripotenciales.

El carácter clonal de la trombocitosis esencial se ha confirmado utilizando las isoenzimas de la deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato en los pacientes homocigotos para este gen, usando los polimorfismos del DNA ligados al cromosoma X y detectando las alteraciones citogenéticas no aleatorias, pero variables. La célula progenitora hematopoyética pluripotencial que se altera en este proceso puede variar: en algunos pacientes, los linfocitos contienen el mismo marcador clonal que los megacariocitos, los eritrocitos y las células mieloides, mientras que en otros no están afectados los linfocitos. En la policitemia vera se han observado hechos parecidos. Además, se han descrito varias familias en las que la trombocitosis esencial era hereditaria, en un caso con carácter autosómico dominante. En otra familia, además de la trombocitosis esencial, se encontraron casos individuales de mielofibrosis idiopática crónica y de policitemia vera.

Manifestaciones clínicas

Muchas veces, la trombocitosis esencial se diagnostica casualmente por el cuadro clínico, al realizar un recuento de plaquetas en el curso del estudio sistemático de un paciente. En ocasiones, si se conocen las cifras de plaquetas que el paciente tenía con anterioridad, se descubrirá que ya estaban altas y que este dato pasó inadvertido. No existen signos ni síntomas específicos de la trombocitosis, pero los pacientes tienen tendencia a las hemorragias y a los episodios de trombosis, con fácil sangrado, provocados por los roces en el primer caso, y por oclusiones de la microcirculación en el segundo, y que se manifiestan por eritromelalgia, jaquecas o accidentes isquémicos transitorios. La exploración física suele ser anodina salvo el dato de una ligera esplenomegalia. La esplenomegalia masiva es más característica de otros procesos mieloproliferativos, ante todo de la policitemia vera o de la mielofibrosis idiopática.

Pocas veces existe anemia; es más frecuente una leve leucocitosis neutrofílica. Sin embargo, lo más destacable del frotis sanguíneo es el gran número de plaquetas y el gran tamaño de algunas de ellas. La puntuación de la fosfatasa alcalina leucocitaria puede resultar normal o alta. La gran masa de plaquetas circulantes puede impedir la valoración exacta del potasio sérico debido a la liberación del potasio que contienen las plaquetas durante la coagulación de la sangre. La hipercaliemia es por tanto un artificio de laboratorio y no se acompaña de alteraciones electrocardiográficas. De igual modo, las determinaciones del oxígeno en sangre arterial pueden ser inexactas, salvo si la sangre se recoge en hielo. Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina son normales, pero puede haber alteraciones de la función plaquetaria, como un tiempo de hemorragia prolongado y trastornos de la agregación plaquetaria. Sin embargo, a pesar de los múltiples estudios, no están definidas las alteraciones características de la función plaquetaria en este proceso, y no hay ninguna prueba funcional de las plaquetas que sirva para pronosticar la posible aparición de hemorragias o de trombosis de importancia clínica.

El gran número de plaquetas puede dejar oculto el material obtenido por aspiración de la médula ósea, pero la biopsia medular suele revelar hiperplasia e hipertrofia de los megacariocitos, así como un incremento global de la celularidad medular. También puede estar ligeramente aumentada la reticulina de la médula ósea, pero si es intensa, debe pensarse en otro proceso. La ausencia de hierro tingible carece de explicación, porque el déficit aislado de hierro puede producir trombocitosis y la falta de hierro en la médula es un dato propio de la policitemia vera.

Aunque se han detectado alteraciones citogenéticas no aleatorias en la trombocitosis esencial, ninguna de esas anormalidades es un dato constante de este proceso ni afecta tampoco a los cromosomas 3 y 1, donde se encuentran situados los genes de la trombopoyetina y de su receptor Mpl.

Diagnóstico

Se observa trombocitosis en varios procesos (cuadro 95-4) en los que la producción de citocinas se encuentra aumentada. Por eso, cuando se encuentra una cifra alta de plaquetas, el primer deber es averiguar si depende de otro proceso. Es indispensable un estudio citogenético para saber si la trombocitosis se debe a una CML o a un proceso mielodisplásico, como el síndrome 5q−. Dado que puede existir translocación bcr-abl en ausencia del cromosoma Ph, habrá que realizar un estudio de hibridación *in situ* por fluorescencia (*fluorescence* in situ *hybridization*, FISH) para identificar la expresión de bcr-abl, en todo individuo con trombocitosis, en vez de hacer un estudio citogenético. La anemia y los sideroblastos en anillo no son datos propios de la trombocitosis esencial, sino de la anemia sideroblástica rebelde idiopática, en la que también puede haber trombocitosis. Cuando hay esplenomegalia masiva debe sospecharse un posible proceso mieloproliferativo, en cuyo caso es imprescindible medir la masa eritrocitaria porque una esplenomegalia importante puede encubrir la presencia de eritrocitosis. Lo que aparentemente es una trombocitosis esencial puede evolucionar hacia una policitemia vera, descubriéndose entonces la verdadera naturaleza del proceso

mieloproliferativo subyacente.

Complicaciones

Quizá no haya otro proceso en la práctica clínica que haya provocado más actuaciones médicas deficientes por parte de un médico perspicaz por lo demás, que la trombocitosis, en particular si el recuento de plaquetas es mayor de $1 \times 10^6/\mu l$. Por lo general se supone que una cifra alta de plaquetas tiene que producir estasis vascular y trombosis; sin embargo, ningún estudio clínico comparativo ha podido establecer jamás esas asociaciones.

Al contrario, los recuentos muy altos de plaquetas se asocian principalmente a hemorragias a causa de la enfermedad de von Willebrand adquirida, mientras que las cifras $<1 \times 10^6/\mu l$ se acompañan con frecuencia de trombosis. Esto no quiere decir que un recuento alto de plaquetas no pueda causar síntomas en un paciente con trombocitosis esencial, sino que la atención hay que dirigirla al paciente, no a la cifra de plaquetas. Por ejemplo, uno de los problemas neurológicos más llamativos de la trombocitosis esencial es el relacionado con las jaquecas que, sin embargo, sólo mejoran cuando se consigue disminuir el número de plaquetas; otros síntomas, como los dependientes de la eritromelalgia, sólo responden a los inhibidores de la ciclooxigenasa, como el ácido acetilsalicílico, sin que sea necesario reducir el número de plaquetas. Y otros, incluso, pueden depender de la acción conjunta de un sistema vascular ateroscleró tico y de una cifra alta de plaquetas, o bien no tener ni siquiera relación alguna con las plaquetas, cualquiera que sea su número. Se han logrado adelantos que permiten distinguir la trombocitosis esencial de la policitemia vera y que ayudan a precisar las nuevas causas de la hipercoagulabilidad (como el factor V de Leiden), lo cual ha dejado casi obsoleta a la bibliografía antigua sobre la trombocitosis.

Tratamiento

El dato de un recuento alto de plaquetas en un paciente sin síntomas no exige ningún tratamiento y, antes de aplicar cualquier medida terapéutica a un paciente con trombocitosis, hay que intentar aclarar si los síntomas se deben o no a la gran cantidad de plaquetas. Nunca se ha probado la eficacia de la trombocitoféresis y de la quimioterapia citotóxica y, por tanto, no pueden recomendarse. Además, los pacientes con trombocitosis esencial que se tratan con hidroxiurea, ^{32}P o alquilantes quedan expuestos al riesgo de aparición de una leucemia aguda, sin que exista prueba alguna sobre las ventajas de esos tratamientos. Si se considera necesario disminuir la cifra de plaquetas porque los salicilatos resultan ineficaces para combatir los síntomas neurológicos, las plaquetas pueden descender utilizando IFN-□ o anagrelida (un derivado de la quinazolina), pero ninguno de ellos tiene una eficacia constante ni carece tampoco de efectos secundarios importantes. Se considera el uso de hidroxiurea sólo si estos agentes no son eficaces o no se les tolera. Las hemorragias vinculadas a la trombocitosis mejoran con el ácido aminocaproico épsilon, que puede administrarse profilácticamente antes y después de una intervención de cirugía programada. A medida que se obtiene más experiencia clínica, resulta evidente que la trombocitosis esencial es un proceso más benigno de lo que anteriormente se pensaba, y que es más probable

que la evolución hacia una leucemia aguda sea una consecuencia de los tratamientos anteriores que una complicación de la propia enfermedad. Cuando el médico debe tratar a un paciente con trombocitosis, su primera obligación es la de no hacer daño.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Anderson JE et al: Allogeneic bone marrow transplantation for primary myelofibrosis and myelofibrosis secondary to polycythemia vera of essential thrombocytosis. Br J Haematol 98:1010, 1997 [PMID: 9326205]

Barosi G et al: Diagnostic and clinical relevance of the number of circulating CD34+ cells in myelofibrosis with myeloid metaplasia. Blood 98:3249, 2001 [PMID: 11719361]

Barosi G: Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Diagnostic definition and prognostic classification for clinical studies and treatment guidelines. J Clin Oncol 17:2954, 1999 [PMID: 10561375]

Bessman JD: Microcytic polycythemia: Frequency of nonthalassemic causes. JAMA 238:2391, 1977 [PMID: 578867]

Buss DH et al: The incidence of thrombotic and hemorrhagic disorders in association with extreme thrombocytosis: An analysis of 129 cases. Am J Hematol 20:365, 1985 [PMID: 3865532]

Cervantes F et al: Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: Disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. Br J Haematol 102:684, 1998 [PMID: 9722294]

Cortelazzo S et al: Hydroxyurea for patients with essential thrombocythemia and a high risk of thrombosis. N Engl J Med 332:1132, 1995 [PMID: 7700286]

Cotes PM et al: Determination of serum immunoreactive erythropoietin in the investigation of erythrocytosis. N Engl J Med 315:283, 1986 [PMID: 3724821]

Harris NL et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting—Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 17:3855, 1999

Harrison CN et al: A large proportion of patients with a diagnosis of essential thrombocythemia do not have a clonal disorder and may be at lower risk of thrombotic complications. Blood 93:417, 1999 [PMID: 9885203]

Hasselbalch H: Idiopathic myelofibrosis: A clinical study of 80 patients. Am J Hematol 34:291, 1990 [PMID: 2195869]

Jacobson RJ et al: Agnogenic myeloid metaplasia: A clonal proliferation of hematopoietic stem cells with secondary myelofibrosis. Blood 51:189, 1978 [PMID: 620081]

Kaushansky K: Thrombopoietin. N Engl J Med 339:746, 1998 [PMID: 9731092]

Kessler CM, Klein HG: Untreated thrombocythemia in chronic myeloproliferative disorders. Br J Haematol 50:157, 1982 [PMID: 6976793]

Klippel S et al: Biochemical characterization of PRV-2, a novel hematopoietic cell surface receptor, which is overexpressed in polycythemia rubra vera. Blood 100:2441, 2002 [PMID: 12239154]

Mertens F et al: Karyotypic patterns in chronic myeloproliferative disorders: Report on 74 cases and review of the literature. Leukemia 5:214, 1990

Moliterno AR et al: Posttranslational processing of the thrombopoietin receptor is impaired in polycythemia vera platelets. Blood 94:2555, 1999 [PMID: 10515857]

Murphy S et al: Template bleeding time and clinical hemorrhage in myeloproliferative disease. Arch Intern Med 138:1251, 1978 [PMID: 277084]

Schafer AI: Essential thrombocythemia. Prog Hemost Thromb 10:69, 1991 [PMID: 2008534]

Sedlacek SM et al: Essential thrombocythemia and leukemic transformation. Medicine 65:353, 1986 [PMID: 3465986]

Spivak JL et al: Chronic myeloproliferative disorders. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program):200, 2003

Spivak JL: Polycythemia vera: Myths, mechanisms, and management. Blood 100:4272, 2002 [PMID: 12393615]

Sterkers Y et al: Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes following essential thrombocythemia treated with hydroxyurea: High proportion of cases with 17p deletion. Blood 91:616, 1998 [PMID: 9427717]

Tefferi A: The forgotten myeloproliferative disorder: Myeloid metaplasia. Oncologist 8:255, 2003

Truong LD et al: Acute myelofibrosis. Medicine 63:182, 1984 [PMID: 6371442]

Vardiman JW et al: The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 100:2292, 2002 [PMID: 12239137]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Leucemia mieloide aguda y crónica: introducción

Las leucemias mieloides son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la infiltración de la sangre, la médula ósea y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Se calcula que en el año 2004 hubo en Estados Unidos 16 520 casos nuevos de leucemia mieloide. Estas leucemias comprenden una serie de procesos malignos que, si no se tratan, suelen evolucionar rápidamente hacia la muerte, y a otros que se desarrollan y empeoran poco a poco. Según su evolución espontánea, las leucemias mieloides se han dividido clásicamente en formas agudas o formas crónicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Leucemia mieloide aguda

Incidencia

La incidencia de la leucemia mieloide aguda (*acute myeloid leukemia*, AML) es cercano a 3.6 casos por 100 000 habitantes y año, y la incidencia corregida por edades es mayor en los varones que en las mujeres (4.4 frente a 3.0). La incidencia de la AML aumenta con la edad; es de 1.7 en las personas menores de 65 años y de 16.2 en las mayores de esa edad. En los últimos 10 años se ha observado un aumento importante en la incidencia de la leucemia mieloide aguda.

Etiología

La aparición de la AML se ha atribuido a la herencia, a las radiaciones, al contacto con fármacos y con sustancias químicas y a otros productos del medio laboral. No hay pruebas directas que sugieran una etiología vírica.

Herencia

Hay ciertos procesos con aneuploidia cromosómica de las células somáticas, como el síndrome de Down (trisomía del cromosoma 21), el síndrome de Klinefelter (XXY y sus variedades) y el síndrome de Patau (trisomía del cromosoma 13) donde se observa mayor incidencia de la AML. Las enfermedades hereditarias con fragilidad excesiva de la cromatina, como la anemia de Fanconi, el síndrome de Bloom, la ataxia telangiectasia y el síndrome de Kostmann también se vinculan con la leucemia mieloide aguda.

Radiaciones

Quienes sobrevivieron a las explosiones de las bombas atómicas lanzadas sobre Japón tuvieron mayor incidencia de leucemias mieloides, alcanzando su acmé cinco a siete años después de la exposición. La radiación terapéutica únicamente parece aumentar poco el riesgo de AML, pero ese riesgo puede ser mayor en las personas expuestas a los alquilantes.

Exposición a las sustancias químicas y otros productos

El benceno, que se utiliza como disolvente en la industria química, la fabricación de plásticos, gomas y productos farmacéuticos se vincula con mayor incidencia de AML. El hábito de fumar y la exposición a los derivados del petróleo, las pinturas, los líquidos para embalsamar, el óxido de etileno y los herbicidas y plaguicidas también conllevan aumento del riesgo de leucemia mieloide

aguda.

Fármacos

Los antineoplásicos son la principal causa de AML relacionada con los fármacos. Las leucemias vinculadas a los alquilantes aparecen por término medio cuatro a seis años después de la exposición, y los individuos afectados presentan anomalías de los cromosomas 5 y 7. Las leucemias vinculadas al inhibidor de la topoisomerasa II aparecen uno a tres años después de producirse el contacto, y las personas que enferman suelen tener anomalías que afectan a la banda cromosómica 11q23. El cloranfenicol, la fenilbutazona, y con menos frecuencia la cloroquina y el metoxipsoraleno, pueden provocar insuficiencia de la médula ósea, y ésta evoluciona a veces hacia la leucemia mieloide aguda.

Clasificación

La separación de la leucemia aguda en grupos biológicos distintos se basa en datos morfológicos, citoquímicos e inmunofenotípicos, así como en las técnicas citogenéticas y moleculares.

Clasificación morfológica y citoquímica

El diagnóstico de AML se confirma si se encuentran ≥20% de mieloblastos en la sangre o la médula ósea, conforme a la clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Los mieloblastos tienen una cromatina nuclear homogéneamente fina, con aspecto de encaje y unos nucleolos grandes (dos a cinco por célula). Si no existen granulaciones citoplásmicas, bastoncillos de Auer o los pliegues y hendiduras nucleares característicos de las células monocitoides, los datos morfológicos visibles con el microscopio óptico pueden ser insuficientes para precisar el diagnóstico. La reacción positiva de las mieloperoxidasas en >3% de los blastos puede ser el único dato que permita distinguir la AML de la leucemia linfoblástica aguda (*acute lymphoblastic leukemia*, ALL).

Hasta el año 2000, el diagnóstico de AML se confirmaba por la presencia de 30% o más de mieloblastos en la médula ósea y se subclasificaba con base en sus características morfológicas y citoquímicas, conforme al esquema del French-American-British Cooperative Group (FAB) que incluye ocho subtipos mayores que van de M0 a M7 (cuadro 96-1). La clasificación de la OMS modificó el esquema mencionado al disminuir el número de blastos necesarios para el diagnóstico, e incorporar datos moleculares (incluidos los citogenéticos), morfológicos (displasia de varias líneas celulares) y signos clínicos (como un trastorno hematológico previo) para definir las entidades patológicas (cuadro 96-1).

Cuadro 96-1. Sistema de clasificación de la leucemia mieloide aguda (AML)

Clasificación del French-American-British (FAB) Group[a]
M0: Leucemia mínimamente diferenciada
M1: Leucemia mieloblástica sin maduración
M2: Leucemia mieloblástica con maduración
M3: Leucemia promielocítica hipergranular
M4: Leucemia mielomonocítica
M4 Eo: Variante: Incremento en el número de eosinófilos medulares anormales
M5: Leucemia monocítica
M6: Eritroleucemia (enfermedad de DiGuglielmo)
M7: Leucemia megacarioblástica
Clasificación de la Organización Mundial de la Salud[b]
I. AML con anormalidades genéticas recurrentes
AML con t(8;21)(q22;q22);*AML1*(*CBF*α)/*ETO*
AML con anormalidades de eosinófilos de médula ósea [inv(16)(p13q22) o t(16:16)(p13;q22);*CBF*β/*MYH11*)
Leucemia promielocítica aguda [AML con t(15;17)(q22;q12)(*PML/ RAR*α y variantes)
AML con anormalidades en 11q23 (*MLL*)
II. AML con displasia de múltiples líneas celulares
Después de un síndrome mielodisplásico, o un síndrome mielodisplásico o trastorno mieloproliferativo
Sin síndrome mielodisplásico antecedente
III. AML y síndromes mielodisplásicos, vinculados con el tratamiento
Trastorno vinculado con el agente alquilante
Trastorno vinculado con el inhibidor de la topoisomerasa de tipo II
Otros tipos
IV. AML por lo demás no clasificada
AML con diferenciación mínima
AML sin maduración
AML con maduración
Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia monoblástica y monocítica aguda
Leucemia eritroide aguda
Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basófila aguda
Panmielosis aguda con mielofibrosis

Sarcoma mieloide

[a] JM Bennett et al: Ann Intern Med 103:620, 1985.

[b] ES Jaffe et al: *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haemotopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, IARC Press, 2001.

Clasificación inmunofenotípica

El fenotipo de las células de la leucemia mieloide humana se puede estudiar por citometría de flujo con parámetros múltiples después de marcar con anticuerpos monoclonales a los antígenos de la superficie celular. Por ejemplo, el tipo M0, que se caracteriza por rasgos morfológicos inmaduros y por la ausencia de reacciones citoquímicas específicas de una línea celular, se diagnostica demostrando por citometría de flujo los antígenos específicos de la serie mieloide cuya denominación de conjunto (*cluster designation*, CD) es 13 o 33. De igual modo, muchas veces se puede diagnosticar a la M7 sólo por la expresión de los antígenos específicos de las plaquetas CD41 o CD61 (o ambos), o demostrando las mieloperoxidasas con el microscopio electrónico.

Clasificación cromosómica

El análisis de los cromosomas de las células leucémicas de la AML antes del tratamiento proporciona la información pronóstica más importante. Hay sólo dos alteraciones citogenéticas que se asocian de forma constante a un grupo específico de la clasificación FAB: la t(15;17)(q22;q12) con la M3 y la inv(16)(p13q22) con la M4Eo, y muchas alteraciones cromosómicas se han asociado principalmente a un solo grupo FAB, como la t(8;21)(q22;q22) con la M2, y la t(9;11) (p22;q23) y otras translocaciones que afectan a la banda 11q23 con la M5. La clasificación de la OMS, a causa de su importancia pronóstica y utilización de signos morfológicos específicos, incorpora datos de citogenética (cuadro 96-1). Se han relacionado anormalidades cromosómicas recurrentes en AML, con características clínicas específicas. Entre las relacionadas más frecuentemente con la edad menor de los enfermos están t(8;21) y t(15;17), y con la ancianidad, del (deleción) de 5q y 7q. Los sarcomas mieloides (véase más adelante en este capítulo) conllevan la presencia de t(8;21) y de coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC) con t(15;17).

Clasificación molecular

El estudio molecular de muchas anormalidades citogenéticas recurrentes ha señalado la presencia de genes que pudieran intervenir en la leucemogénesis. La translocación 15;17 codifica una proteína quimérica, Pml/Rar¤, formada por la fusión del gen del receptor alfa de ácido retinoico (*retinoic acid receptor alpha*, RAR¤) del cromosoma 17, y el gen de leucemia promielocítica (*promyelocytic leukemia*, PML), del cromosoma 15. El gen *RAR¤* codifica uno de los factores de transcripción de los receptores hormonales nucleares. Después de unirse al ácido retinoico, el *RAR¤* puede estimular la expresión de varios genes. La translocación 15;17 que está bajo el control transcripcional del *PML*, deja al *PML* y al *RAR¤* yuxtapuestos en forma de cabeza-cola. Cuando el gen *PML* se rompe por tres sitios distintos, se separan varias proteínas de fusión. La proteína de fusión Plm-Rar¤ tiene tendencia a inhibir la transcripción génica e impide la diferenciación celular. El

ligando de Rar□, ácido holo *trans*-retinoico (tretinoína), en dosis farmacológicas, reduce esa inhibición y favorece la diferenciación (véase más adelante en el presente capítulo).

La inv(16), característica de la M4Eo o de la AML con eosinófilos anormales en la médula ósea, y la t (8;21), contienen subunidades del factor de unión al núcleo del complejo del factor de transcripción (*core-binding factor*, Cbf), conocido también como proteína 2 de unión al intensificador del poliomavirus (Pebp2). Este factor de transcripción contiene dos subunidades: la alfa o proteína Am11 y la beta o proteína Pebp2, e interviene en la expresión de varios genes dependientes de la diferenciación que poseen las células mieloides. La inv(16) da lugar a la fusión del gen del factor beta de unión al núcleo (*core-binding factor beta*, CBFB) situado en el brazo q (que codifica la proteína Pebp2) y el gen de la cadena pesada de la miosina (*myosin heavy chain*, MYH11) situado en el brazo p. La translocación 8;21 consiste en la yuxtaposición del gen del factor alfa de unión al núcleo (*core binding factor alpha*, CBFA) situado en el cromosoma 21 y llamado gen *AML1* (y también *RUNX1*) con el gen *ETO* del cromosoma 8. Igual que ocurre con el producto del gen de la t (15;17), la proteína Am11/Eto actúa inhibiendo la transcripción de los genes controlados por *CBFA*-factor beta de unión al núcleo.

Una gran parte de las translocaciones que afectan a 11q23 producen reordenamientos del gen de la leucemia linfoide-mieloide [o leucemia de líneas celulares mixtas (*mixed-lineage leukemia*, MLL)]. El gen *MLL* posee dos regiones que abarcan muchos dedos de cinc y tiene por lo menos otras dos posibles secuencias de unión al DNA. Las alteraciones del gen *MLL* son bastante frecuentes en los pacientes que padecen una AML y no presentan reordenamientos citogenéticos 11q23.

Las aberraciones moleculares mencionadas se han utilizado con mayor frecuencia para el diagnóstico y la detección de enfermedad residual después del tratamiento. Han resultado útiles también para clasificar el riesgo de recidiva en sujetos sin anormalidades citogenéticas. En 5 a 10% de pacientes que tienen factores genéticos y resultados normales en el tiempo de remisión breve, se ha identificado una duplicación parcial en tándem (*partial tandem duplication*, PTD) del gen *MLL*. El Flt3 (tirosincinasa 3 similar a FMS) es un receptor de tirosincinasa importante en el desarrollo de las líneas celulares mieloide y linfoide. En cerca de 30% de los pacientes adultos de AML aparecen mutaciones activadoras de *FLT3* por duplicaciones en tándem internas (*internal tandem duplications*, ITD) en el dominio adjunto a la membrana (yuxtamembrana) o mutaciones en el bucle activador de la cinasa. La activación continua de Flt3 y las cinasas destinatarias corriente abajo, como son el transductor de señales y el activador de la proteína 5 de transmisión, la proteína cinasa activada por mitógeno/Ras y la fosfatidilinositol 3-cinasa/Akt, permite la proliferación mayor y la emisión de señales antiapoptóticas a los blastos de la línea mieloide. Algunos estudios clínicos han demostrado que la presencia de ITD por *FLT3* en sujetos con rasgos citogenéticos normales permite prever que habrá una remisión breve y que la supervivencia será de calidad inferior.

Manifestaciones clínicas

Síntomas

Los pacientes con AML consultan casi siempre por síntomas inespecíficos de comienzo paulatino o brusco consecutivos a la anemia, a la leucocitosis, a la leucopenia o a los trastornos funcionales de los leucocitos, o que guardan relación con la trombocitopenia. Casi 50% de los pacientes han tenido síntomas durante tres meses o más antes de ser diagnosticados de leucemia.

En un 50%, el cansancio es el primer síntoma, pero la mayoría se queja de cansancio o debilidad en el momento del diagnóstico. Con frecuencia hay anorexia y pérdida de peso. La fiebre, acompañada o no de una infección identificable, es el primer síntoma en casi 10% de los casos. Un 5% de los pacientes advierte signos de hemostasia anormal (sangrado, especialmente fácil con los roces). En ocasiones hay dolores óseos, adenopatías, tos inespecífica, cefalalgias o sudores como síntomas iniciales.

Son raros los pacientes que consultan por la aparición de una lesión en forma de tumoración situada en los tejidos blandos, la mama, el útero, los ovarios, la duramadre craneal o raquídea, el tubo digestivo, los pulmones, el mediastino, la próstata, los huesos u otros órganos. Estas masas son verdaderas tumoraciones de células leucémicas y se llaman *sarcomas granulocíticos* o *cloromas*. En estos pacientes puede aparecer una AML típica al mismo tiempo, más adelante o nunca. Esta rara forma de manifestarse la AML es más frecuente en los pacientes con translocaciones 8;21.

Signos físicos

En el momento del diagnóstico se detectan fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía, dolor del esternón a la palpación y manifestaciones de infección y hemorragia. Con gran frecuencia en la leucemia promielocítica aguda (*acute promyelocytic leukemia*, APL) se observan intensas hemorragias gastrointestinales e intrapulmonares o intracraneales. En la AML monocítica y con grados extremos de leucocitosis o trombocitopenia en otros subtipos morfológicos surge hemorragia, acompañada de coagulopatía. Se detectan hemorragias de la retina en 15% de los pacientes. Como datos característicos de los subtipos monocíticos (FAB M4 y M5), se observan infiltrados de blastos leucémicos en encías, piel, partes blandas o meninges.

Datos hematológicos

Al hacer el diagnóstico suele haber anemia, que puede ser importante. Su intensidad varía mucho independientemente de las demás alteraciones hematológicas, de la esplenomegalia o de la duración de los síntomas. Se trata por lo común de una anemia normocrómica y normocítica. La disminución de la eritropoyesis produce menor número de reticulocitos, y la supervivencia de los eritrocitos está abreviada porque estos elementos se destruyen con mayor rapidez. Las hemorragias también contribuyen a la anemia.

La mediana del primer recuento leucocitario es de unos 15 000/μl. En un 25 a 40% de los pacientes hay cifras <5 000/μl, y 20% tiene >100 000/μl. En menos de 5% no se encuentran células leucémicas en la sangre periférica. El trastorno de la función leucocitaria se puede deducir por el deterioro de la fagocitosis y de la emigración leucocitarias y, morfológicamente, por las lobulaciones

nucleares anormales y la escasez de granulaciones.

En el momento del diagnóstico se encuentran cifras de plaquetas <100 000/μl en casi 75% de los pacientes, y alrededor de 25% tiene recuentos <25 000/μl. Pueden verse alteraciones morfológicas y funcionales de las plaquetas, como plaquetas grandes y de forma abigarrada, con granulaciones anormales, e incapaces de agregarse o de adherirse normalmente a las demás.

Evaluación previa al tratamiento

En cuanto se sospecha una AML debe realizarse una primera evaluación antes de emprender el tratamiento (cuadro 96-2). Además de tipificar la variedad de leucemia, los primeros estudios deben dirigirse a evaluar la integridad funcional de los principales órganos y aparatos, es decir, de los sistemas cardiovascular, pulmonar, hepático y renal. Antes de emprender el tratamiento hay que evaluar los factores importantes para el pronóstico, bien para lograr una remisión completa (*complete remission*, CR) o bien para prever la duración de ésta. Deben obtenerse células leucémicas de todos los pacientes, para conservarlas en frío y someterlas en el futuro a otras pruebas, cuando existan nuevos métodos de estudio. En todos los pacientes se debe buscar la posible existencia de una infección.

Cuadro 96-2. Evaluación diagnóstica inicial y tratamiento de los pacientes adultos con AML

Historia
Cansancio más intenso o disminución de la tolerancia al esfuerzo (anemia)
Sangrado excesivo o hemorragias en sitios poco frecuentes (DIC, trombocitopenia)
Fiebre o infecciones repetidas (granulocitopenia)
Cefalalgia, alteraciones visuales, trastornos neurológicos no locales (leucemia o hemorragia del SNC)
Saciedad precoz (esplenomegalia)
Antecedentes familiares de AML (síndromes de Fanconi, de Bloom, de Kostmann o ataxia-telangiectasia)
Antecedentes de cáncer (exposición a alquilantes, radiaciones, inhibidores de la topoisomerasa II)
Exposiciones en el medio laboral (radiaciones, benceno, derivados del petróleo, pinturas, tabaco, plaguicidas)
Exploración física
Estado funcional (factor pronóstico)
Equimosis y sangre rezumando de sitios de punción venosa (DIC, posible leucemia promielocítica aguda)
Fiebre y taquicardia (signos de infección)
Edema de papila, infiltrados retinianos, alteraciones de los pares craneales (leucemia del SNC)
Trastornos de la dentición, abscesos dentarios
Hipertrofia de las encías (infiltración leucémica más frecuente en la leucemia monocítica)

Linfadenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia
Dolores de espalda, debilidad de los miembros inferiores [sarcoma granulocítico medular, más probable en los pacientes con t(8;21)]
Datos analíticos y radiológicos
Recuentos sanguíneos completos con fórmula leucocitaria realizada manualmente
Pruebas bioquímicas (electrólitos, creatinina, enzimas hepáticas, BUN, calcio, fósforo, LDH, ácido úrico, bilirrubina, amilasa, lipasa)
Estudio de la coagulación (tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial, fibrinógeno, D-dímeros)
Serología vírica (CMV, HSV-1, virus de la varicela-zoster)
Grupo sanguíneo y pruebas de tipificación selectiva de la sangre
Tipificación del HLA del paciente, hermanos y padres para un posible SCT alogénico
Aspiración y biopsia de médula ósea (morfología celular, estudio citoquímico y citogenético, citometría de flujo, estudios moleculares)
Conservación en frío de las células leucémicas viables
Ecocardiografía
Radiografías PA y lateral de tórax
Colocar un dispositivo de acceso a una vena central
Para realizar en determinados pacientes
Estudio de la dentadura (en enfermos con una dentición defectuosa)
Punción lumbar (cuando hay síntomas de afección del SNC)
MRI raquídea de detección sistemática (en los casos con dolor lumbar, debilidad de miembros inferiores, o con parestesias)
Incorporación a labores de tipo social para proporcionar apoyo psicosocial al paciente y a sus familiares
Asesoramiento para todos los pacientes
Informar al paciente sobre su enfermedad y sus costes, y facilitar su integración en grupos de apoyo

Abreviaturas: BUN, nitrógeno ureico de sangre (*blood urea nitrogen*); CMV, citomegalovirus; SNC, sistema nervioso central; DIC, coagulación intravascular diseminada; HSV, virus de herpes simple (*herpes simplex virus*); LDH, deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*); MRI, resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*); PA, posteroanterior; SCT, trasplante de blastos (*stem cell transplant*).

La mayoría de los pacientes tienen anemia y trombocitopenia cuando consultan. Si es preciso, hay que reponer inmediatamente los componentes sanguíneos que se necesiten. Como los trastornos cualitativos de la función plaquetaria o la existencia de una infección pueden aumentar la tendencia a sangrar, cualquier signo de hemorragia es una indicación para realizar una transfusión inmediata de plaquetas, aunque el recuento de las mismas sea sólo moderadamente bajo.

El 50% de los pacientes llega al médico con una elevación ligera o moderada de la uricemia, y sólo un 10% presenta elevaciones intensas, pero la precipitación del ácido úrico en el riñón y la

nefropatía consecutiva, aunque poco frecuente, puede ser una complicación grave. La aplicación de la quimioterapia antineoplásica puede agravar la hiper-uricemia, e inmediatamente después del diagnóstico hay que tratar a los pacientes con alopurinol o rasburicasa (oxidasa úrica recombinante) e hidratación. Por último, la presencia de altas concentraciones de lisozima, un marcador de la diferenciación monocítica, puede ser un factor causal de los trastornos de la función tubular que podría agravar los demás problemas renales que surgen durante las primeras fases del tratamiento.

Factores de pronóstico

Muchos factores influyen en la posibilidad de iniciar la remisión completa, en la duración de ésta y en la posibilidad de curar la AML. La remisión completa se define después de estudios de sangre y de médula ósea. La cifra de neutrófilos debe ser ≥1 500/μl y el recuento de plaquetas ≥100 000/μl. Para dar por lograda la CR no se tienen en cuenta la concentración de la hemoglobina ni el valor hematócrito, pero no deben encontrarse blastos circulantes; en raras ocasiones, durante la regeneración de la médula ósea, puede verse algún blasto en la sangre periférica, pero esos blastos tienen que haber desaparecido en los exámenes ulteriores. La riqueza celular de la médula ósea debe ser >20% y en las tres líneas celulares deben detectarse signos de maduración. Es preciso que la médula ósea tenga <5% de blastos, y no debe haber bastoncillos de Auer. Tampoco deben encontrarse focos leucémicos extramedulares. En los pacientes que se encuentran en CR se utilizan hoy en día dos técnicas para saber si quedan residuos de la enfermedad: la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (*reverse transcriptase polymerase chain reaction*, RT-PCR) que descubre las alteraciones moleculares vinculadas a la AML, y la hibridación *in situ* con fluorescencia (*fluorescence* in situ *hybridization*, FISH) que permite detectar las anomalías citogenéticas vinculadas a la AML. El dato de focos residuales mínimos de la enfermedad puede convertirse en un índice fidedigno que permite separar a los pacientes en CR que precisan tratamientos adicionales o alternativos de los que no los necesitan. En el pronóstico influye también el tratamiento utilizado.

Uno de los factores de riesgo más importantes en la fase previa al tratamiento es la edad en que se hace el diagnóstico, y en las personas de edad avanzada y ancianas el pronóstico es más insatisfactorio, principalmente por la influencia que tiene el tratamiento de inducción en la capacidad de la persona para sobrevivir y lograr la remisión completa. La edad también puede influir en los resultados y variables de interés, porque la AML en ancianos difiere biológicamente. Con mayor frecuencia las células leucémicas en dichas personas expresan CD34 y la bomba de salida 1 de resistencia a múltiples fármacos (*multidrug resistance 1*, Mdr1) que imparte resistencia a agentes derivados de productos naturales, como las antraciclinas (véase más adelante en el presente capítulo). Con cada decenio sucesivo de vida, una proporción mayor de pacientes tiene enfermedad cada vez más resistente. Los cuadros crónicos intercurrentes disminuyen la tolerancia a tratamientos rigurosos; los problemas médicos agudos en la fecha del diagnóstico disminuyen la posibilidad de supervivencia. El estado funcional, independientemente de la edad, también influye en la capacidad de sobrevivir al tratamiento de inducción y con ello la respuesta al tratamiento.

Los signos en cromosomas que se observan en el momento del diagnóstico constituyen factores de pronóstico independientes. Las personas con t(8;21), inv(16) o t(15;17) tienen buen pronóstico, en tanto que las que no tienen anormalidades citogenéticas tienen un pronóstico moderadamente favorable cuando se tratan con citarabina en dosis altas. Los pacientes con un cariotipo complejo, inv(3) o −7 tienen el peor pronóstico. Indicadores moleculares como sería la presencia de PTD de *MLL* o ITD de *FLT3*, también permiten prever un resultado insatisfactorio en individuos con AML que en otras circunstancias tendrían un pronóstico "intermedio".

Otros datos clínicos previos al tratamiento se vinculan con tasas bajas de CR y una duración breve de la vida como son una historia larga de síntomas y de citopenias antes de hacer el diagnóstico, o el padecimiento previo de otro proceso hematológico. Los pacientes que han tenido anemia, leucopenia, o trombocitopenia durante más de un mes antes del diagnóstico de AML tienen una tasa de CR menor que quienes no han tenido esas citopenias previas. La respuesta a la quimioterapia antineoplásica disminuye a medida que aumenta la duración de los trastornos previos. Es muy difícil tratar con éxito la AML secundaria que aparece después de combatir otro proceso maligno con citotóxicos o con la radiación.

Una cifra alta de leucocitos en el primer análisis es otro factor pronóstico independiente; la duración de la CR es inversamente proporcional al número de leucocitos o a la cifra absoluta de mieloblastos circulantes. Los pacientes con leucocitosis intensas (>100 000/μl) tienen mal pronóstico debido a las complicaciones hemorrágicas precoces del sistema nervioso central, a la leucostasis pulmonar y a las recidivas tardías.

En algunas series se ha observado que la tipificación del proceso dentro de la clasificación FAB no es un factor pronóstico independiente. Se han descrito otras características de la célula leucémica que tienen valor pronóstico, como los bastoncillos de Auer, los rasgos ultraestructurales, los caracteres de la proliferación y de la sensibilidad a la quimioterapia antineoplásica *in vitro* e *in vivo*, y el inmunofenotipo. La expresión del gen *MDR1* afecta negativamente al pronóstico.

Además de las variables previas al tratamiento, se han descrito algunos factores terapéuticos que guardan correlación con el pronóstico de la AML, en particular cuando se alcanza la CR. Otro es la rapidez con que desaparecen los blastos de la sangre después de emprender el tratamiento. Además, los pacientes que consiguen una CR después de un ciclo de inducción tienen una CR más prolongada que los que requieren muchos ciclos.

Tratamiento

El tratamiento de un paciente de AML recién diagnosticada suele dividirse en dos fases: la inducción y las medidas que se deben tomar después de la remisión (fig. 96-1). El objetivo inicial es inducir pronto una RC. Una vez obtenida ésta, hay que aplicar un nuevo tratamiento para prolongar la supervivencia y lograr la curación. El tratamiento de inducción inicial y el de consolidación ulterior suelen basarse en la edad del paciente. La intensificación del tratamiento al administrar los agentes quimioterapéuticos tradicionales como la citarabina y las antraciclinas en personas de menos de 60

años parece mejorar el índice de curación de AML. En ancianos ha sido más difícil corroborar los beneficios del tratamiento intensivo, lo cual ha motivado investigación muy activa sobre la utilidad de nuevos métodos para la consolidación en este grupo.

FIGURA 96-1.

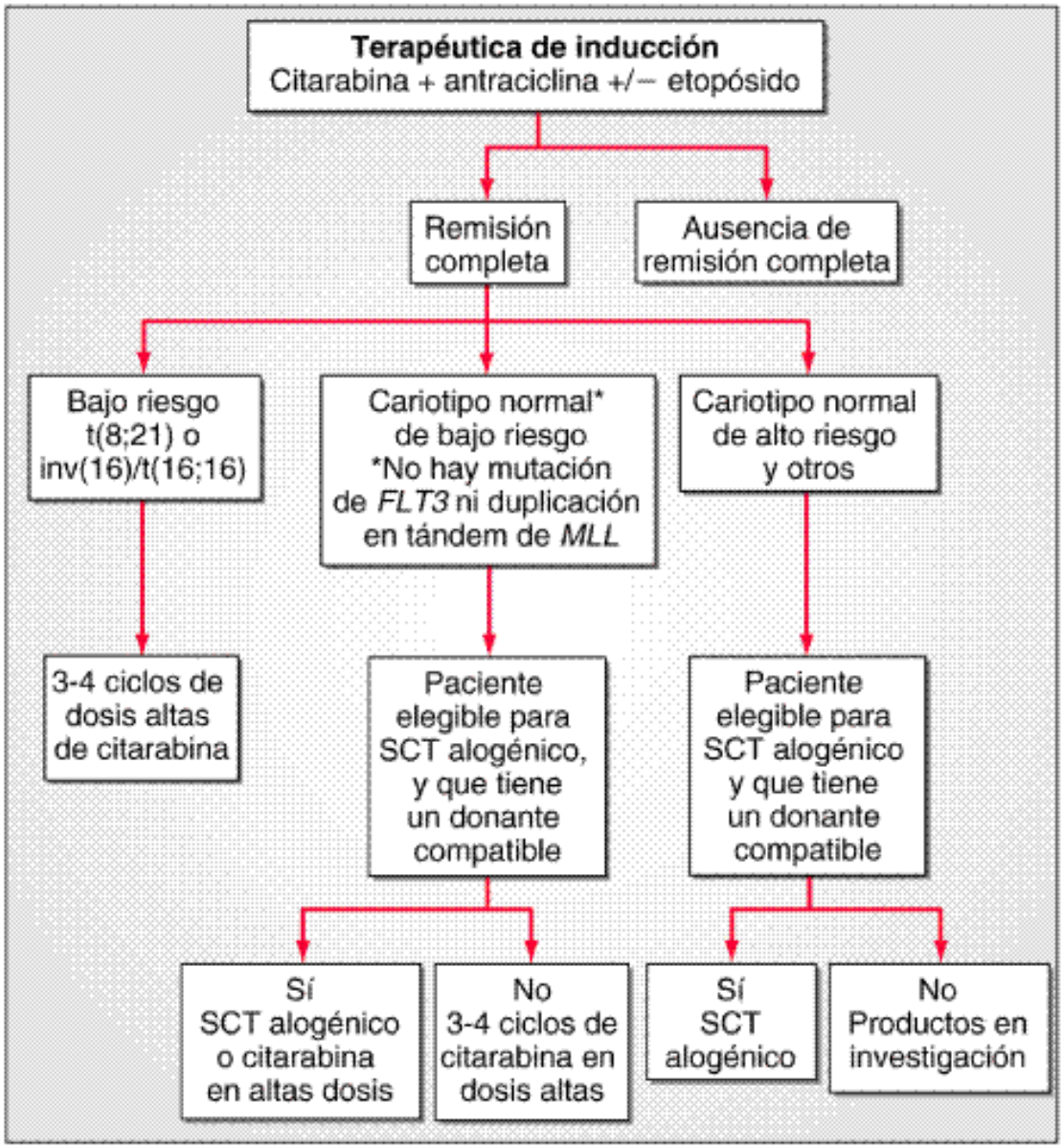


Diagrama de flujo del tratamiento de AML recién diagnosticada. En todas las formas de AML, excepto APL, el tratamiento usual consiste en siete días de infusión continua de citarabina (100 a 200 mg/m^2 al día) y un ciclo de daunorrubicina durante tres días (45 a 60 mg/m^2 al día) o idarrubicina (12 a 13 mg/m^2 al día), con tres días a base de etopósido o sin este ciclo. Los individuos que logran la remisión completa son sometidos a alguna forma de terapéutica de consolidación, que incluye ciclos seriados de dosis altas de citarabina, dosis altas de quimioterapéuticos en combinación con el trasplante alogénico de blastos (SCT), o nuevos tratamientos con base en el riesgo previsto de recidiva (es decir, terapéutica estratificada según riesgos). Las personas con APL por lo común reciben tretinoína junto con antraciclinas para inducir la remisión y después quimioterapia de consolidación (daunorrubicina y citarabina) seguido de tretinoína en fase de sostén, con quimioterapéuticos o sin ellos.

Quimioterapia de inducción

Los regímenes más usuales de inducción de CR (para pacientes que no tengan APL) consisten en

una combinación de quimioterapia con citarabina (arabinósido de citosina) y una antraciclina. La citarabina es un antimetabolito específico de la fase S del ciclo celular que, una vez fosforilizada, se convierte en trifosfato, su forma activa, el cual interfiere la síntesis del DNA. Las antraciclinas son intercaladores del DNA. Se supone que actúan principalmente inhibiendo la topoisomerasa II, lo que genera roturas del DNA. La citarabina suele administrarse en goteo intravenoso continuo en dosis de 100 a 200 mg/m^2/día durante siete días, y el tratamiento a base de antraciclinas consiste generalmente en la administración intravenosa de daunorrubicina, 45 a 60 mg/m^2 los días uno, dos y tres (la pauta siete y tres). En los pacientes jóvenes, el tratamiento con idarrubicina en dosis de 12 o 13 mg/m^2/día durante tres días y con citarabina en goteo continuo durante siete días es tan eficaz por lo menos como la daunorrubicina y, a veces, incluso mejor. Si se añade etopósido u otros fármacos, el porcentaje de CR no aumenta, pero puede hacerlo su duración.

Después de la quimioterapia de inducción se examina la médula ósea para comprobar si la leucemia ha sido eliminada. Antes, si existían >5% de blastos y la celularidad era ≥20%, se volvía a tratar a los pacientes con citarabina y una antraciclina en dosis parecidas a las administradas al principio, pero durante cinco y dos días, respectivamente. Sin embargo, en esos casos, nosotros aconsejamos cambiar el tratamiento. Los pacientes que no consiguen la CR después de dos ciclos de inducción deben someterse inmediatamente a un trasplante alogénico de células madre (*stem cell transplant*, SCT) si se cuenta con un donante apropiado. La estrategia mencionada se aplica únicamente a personas menores de 65 a 70 años, con una función aceptable de órgano terminal.

Con la pauta siete y tres anteriormente citada de citarabina/daunorrubicina se obtiene una CR en un 65 a 75% de los adultos que tienen una AML *de novo*. Dos tercios la consiguen después de un solo ciclo, y un tercio después de dos ciclos terapéuticos. Alrededor de 50% de los pacientes que no obtienen una CR tienen una leucemia resistente a los fármacos, y 50% no consigue la CR por alguna complicación fatal, como la aplasia medular, o por una recuperación escasa de las células madre normales. Prácticamente en todos los estudios se ha observado que conforme la persona es más anciana, el tratamiento de inducción genera una mayor mortalidad y se observa una mayor frecuencia de enfermedad resistente al tratamiento.

Las pautas basadas en el empleo de citarabina en dosis altas obtienen tasas de CR muy elevadas después de un solo ciclo terapéutico. Cuando se administra en grandes dosis, la citarabina penetra en las células, satura las enzimas que la inactivan y eleva los niveles intracelulares de trifosfato de 1-β-D-arabinofuranilcitosina, el metabolito activo que se incorpora al DNA. Por eso, las dosis altas de citarabina pueden aumentar la inhibición de la síntesis del DNA y vencer de esa manera la resistencia que producen las dosis normales de dicho fármaco. En dos estudios aleatorizados, la antraciclina y la citarabina en dosis altas produjeron tasas de CR parecidas a las logradas con las pautas habituales siete y tres. Sin embargo, la duración de la CR era mucho más prolongada empleando dosis altas de citarabina que administrando las dosis convencionales de dicho fármaco.

Los efectos tóxicos sobre la médula ósea de las pautas de inducción basadas en dosis altas de citarabina han sido por lo común más intensos que los causados por la pauta siete y tres. En dosis

altas, la citarabina produce mielosupresión, lesiones pulmonares y, en ocasiones, afección importante e irreversible del cerebelo. En todos los pacientes tratados con dosis altas de citarabina es preciso vigilar estrictamente las manifestaciones de afección cerebelosa. Debe explorarse a fondo la función cerebelosa antes de administrar cada dosis, y si se encuentran signos cerebelosos anormales hay que interrumpir el tratamiento con citarabina en dosis altas. Estas reacciones tóxicas surgen con mayor frecuencia en personas con disfunción renal y en las que tienen más de 60 años. Por tal motivo, el elemento que ha limitado el uso de dicha terapia más intensiva en ancianos con AML han sido las reacciones tóxicas más intensas observadas con las dosis altas de citarabina, a diferencia de la falta de beneficio de dicha terapéutica. Por tal razón, los estudios clínicos en pacientes ancianos se han orientado a nuevos agentes y dosis menores de citarabina, que se administraba en dosis altas.

Cuidados de sostén

Las medidas dirigidas a mantener en vida a los pacientes durante las semanas que duran la leucopenia y la trombocitopenia son esenciales para que el tratamiento de la AML tenga éxito. Los pacientes de AML deben ser tratados en centros que posean experiencia en la prestación de cuidados de sostén a estos pacientes.

En los ensayos clínicos de la AML ya se han utilizado los factores recombinantes del crecimiento hematopoyético. Estos ensayos están diseñados para disminuir las tasas de infección después de aplicar la quimioterapia. Tanto el factor estimulador de las colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF), como el factor estimulador de las colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, GM-CSF) han abreviado en cinco a siete días por término medio la mediana del tiempo que tardan los neutrófilos en recuperarse. Sin embargo, esta rapidez de recuperación no siempre se traduce en una disminución importante del porcentaje de infecciones. En gran parte de los estudios aleatorizados, el G-CSF y el GM-CSF no lograron aumentar el porcentaje de CR ni la supervivencia sin signos de enfermedad o la supervivencia total. Aunque los blastos de la AML contienen receptores para el G-CSF y el GM-CSF, estos medicamentos no aumentan ni inhiben la eficacia terapéutica. El empleo de los factores del crecimiento como medida de sostén en los pacientes de AML es un tema polémico. Nosotros somos partidarios de usarlos en los enfermos geriátricos, cuando hay infecciones no controladas, en los pacientes tratados con pautas intensivas o en quienes participan en un ensayo clínico.

Es preciso colocar cuanto antes, a través de un túnel subcutáneo, un catéter de varias luces en la aurícula derecha de los pacientes con una AML recién diagnosticada que se encuentran en situación estable. Este catéter se debe utilizar una vez administrados los fármacos por vía intravenosa y las transfusiones, y también para tomar muestras de sangre. Debe considerarse el empleo de catéteres impregnados de antibiótico si es alto el riesgo o grave la consecuencia ulterior de infecciones relacionadas con la línea. Los riesgos de infección disminuyen separando el sitio de acceso a la circulación del sitio de salida del catéter a la piel y colocando un manguito de dacrón en el túnel subcutáneo. Si se cuida meticulosamente la esterilidad de la técnica para colocar el catéter y para

su mantenimiento muchas veces se consigue que el catéter pueda permanecer en su sitio durante meses.

Es esencial disponer del apoyo inmediato de un banco de sangre con dotación suficiente para tratar a los pacientes con AML. Hay que hacer transfusiones de plaquetas siempre que se necesiten para mantener el recuento de plaquetas entre >10 000 y 20 000/μl. Nosotros creemos que las plaquetas deben mantenerse en cifras más altas cuando los pacientes tienen fiebre y durante los episodios de sangrado o de DIC. Cuando las plaquetas se elevan escasamente después de administrarlas en transfusión conviene utilizar plaquetas de donantes compatibles con el antígeno leucocitario humano (*human leukocyte antigen*, HLA). Hay que transfundir los eritrocitos necesarios para mantener la cifra de hemoglobina >80 g/L (8 g/100 ml) fuera de cualquier situación de hemorragia, DIC o insuficiencia cardíaca congestiva. Se deben usar hemoderivados desprovistos de leucocitos por medio de la filtración para evitar o retrasar la aloinmunización y las reacciones febriles. Asimismo, los hemoderivados deben irradiarse para impedir la enfermedad de injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*, GVHD), y conviene usar hemoderivados negativos para el citomegalovirus (CMV) en los pacientes seronegativos respecto al CMV, porque son elegibles para un SCT alogénico. Los productos exentos de leucocitos también son eficaces en estos pacientes si no se cuenta con hemoderivados negativos respecto al citomegalovirus.

Las complicaciones infecciosas siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad durante la quimioterapia de inducción y posremisión de la AML. No hay consenso en cuanto a administrar antibióticos con fines profilácticos cuando no hay fiebre. Se recomienda usar la nistatina o el clotrimazol por vía oral para evitar candidosis local. En el caso de personas que presentan anticuerpos contra el virus del herpes simple, la profilaxis con aciclovir resulta eficaz para impedir la reactivación de infecciones latentes del herpes en la boca.

En casi todos los pacientes con AML surge fiebre, pero sólo en 50% de los sujetos febriles se corrobora la presencia de infecciones. La administración empírica precoz de antimicóticos y antibióticos de amplio espectro ha disminuido considerablemente el número de pacientes que fallecen de estas complicaciones (cap. 72). Después de estudiar clínicamente a un paciente con granulocitopenia que presenta fiebre y de realizar la exploración física, incluida la inspección del sitio de salida del catéter permanente y la práctica de un tacto rectal, y una vez tomadas las muestras de los cultivos y las radiografías oportunas para detectar el origen de la fiebre, se debe iniciar una pauta antibiótica suficiente para tratar a los microorganismos gramnegativos y grampositivos. Esas pautas deben basarse en los datos sobre la sensibilidad antimicrobiana obtenidos en el centro donde se está tratando al paciente. Se aconsejan: el imipenem-cilastina, una penicilina semisintética anti-pseudomonas (p. ej., piperacilina) más un aminoglucósido, una cefalosporina de tercera generación eficaz contra las pseudomonas (es decir, ceftazidima o cefapima) o dos betalactámicos juntos (ceftazidima y piperacilina). Los aminoglucósidos deben evitarse en lo posible en los pacientes con insuficiencia renal. Cuando hay antecedentes de reacciones de hipersensibilidad inmediata a la penicilina, los betalactámicos pueden ser sustituidos

por el aztreonam. Este agente no debe administrarse solo, sino combinado con un aminoglucósido o una quinolona.

El empleo empírico de vancomicina no se efectúa al principio si no hay sospecha de infección por grampositivos o mucositis, pero debe emprenderse en sujetos neutropénicos que muestran fiebre durante tres días; si ésta persiste, se agrega, sobre bases empíricas, terapéutica antimicótica sistémica, en el séptimo día. La anfotericina B se utilizó para tal finalidad, pero se ha demostrado que el itraconazol y el voriconazol tienen eficacia equivalente y son menos tóxicos. Por la razón expuesta, la estrategia que seguimos es utilizar uno u otro de los dos antimicóticos mencionados. La anfotericina en liposomas, que se considera equivalente a la anfotericina común aunque con menores efectos tóxicos en riñones, se utiliza cuando resulta ineficaz dicha estrategia. Hay que continuar el empleo de antibióticos antibacterianos y anti-micóticos hasta que ceda la neutropenia, se haya o no identificado el origen específico de la fiebre.

Tratamiento de la leucemia promielocítica

La tretinoína es un fármaco administrado por vía oral que induce la diferenciación de las células leucémicas portadoras de la t(15;17); no es útil contra otras formas de AML. La leucemia promielocítica aguda responde a la citarabina y a la daunorrubicina, pero alrededor de 10% de los pacientes tratados con esos fármacos fallece de la DIC causada por la liberación del contenido de las granulaciones de las células tumorales que se destruyen. La tretinoína no produce DIC, pero sí otra complicación denominada *síndrome del ácido retinoico*, que aparece en las tres primeras semanas del tratamiento y se caracteriza por fiebre, disnea, dolor precordial, infiltrados pulmonares, derrames pleurales y pericárdico, e hipoxia. Este cuadro guarda relación con la adherencia de las células neoplásicas diferenciadas al endotelio vascular pulmonar. Los glucocorticoides, la quimioterapia antineoplásica y las medidas de sostén pueden ser eficaces, pero alrededor de 10% de los pacientes fallece a causa de este síndrome.

Al parecer, el tratamiento más eficaz e innocuo de la leucemia promielocítica aguda es la tretinoína (45 mg/m^2/día por vía oral, hasta comprobar la remisión) más la quimioterapia simultánea con antraciclina. Frente a los pacientes con otras formas de AML, los que padecen esta variedad pueden mejorar con un tratamiento de mantenimiento a base de tretinoína o de quimioterapia antineoplásica. Se están realizando ensayos clínicos para averiguar cuál es la pauta más idónea.

El trióxido de arsénico produce respuestas relevantes incluso en 85% de personas refractarias a la tretinoína. El empleo de dicho compuesto está en estudio como parte del tratamiento inicial, en investigaciones de APL en seres humanos.

El dato de signos residuales persistentes del proceso afectado por amplificación del producto del gen quimérico de la t(15;17) con la técnica de RT-PCR parece útil para pronosticar las recidivas. La desaparición de esa señal se vincula con una supervivencia prolongada sin síntomas del proceso, mientras que su persistencia indica una futura recidiva. Al aumentar la sensibilidad del análisis, se ha visto que algunos pacientes con persistencia del producto anormal del gen no sufren recidivas.

Hoy en día se realizan estudios para establecer si existe un umbral crítico de productos de la transcripción a partir del cual pueda pronosticarse la recidiva de la leucemia.

Tratamiento posremisión

En la AML resulta esencial inducir una primera CR duradera para conseguir una supervivencia prolongada sin signos de enfermedad. Prácticamente todos los pacientes sufren recidivas si no se añade algún otro tratamiento. Una vez que aparece la recidiva, la AML no suele curarse más que con un trasplante alogénico de células madre.

La terapéutica ulterior a la remisión tiene el objetivo de erradicar todas las células leucémicas residuales; por tal razón, debe evitar las recidivas y prolongar la supervivencia. Las estrategias contra dicha forma de terapéutica en AML suelen basarse en la edad (<55 a 65 años y >55 a 65 años). En personas más jóvenes, casi todos los estudios incluyen quimioterapia intensiva y SCT alogénico y autólogo. La citarabina en altas dosis es más eficaz que la que se administra en dosis estándar. Por ejemplo, The Cancer and Leukemia Group B (CALGB), comparó la duración de la remisión clínica en sujetos asignados en forma aleatoria después de la remisión, a recibir cuatro ciclos de dosis de citarabina que fueron: altas (3 g/m^2 cada 12 h, días uno, tres y cinco); intermedias (400 mg/m^2 durante cinco días en venoclisis continua) o estándar (100 mg/m^2 al día durante cinco días por venoclisis continua). Se demostró un efecto de dosis-respuesta con la citarabina en sujetos con AML que tenían 60 años o menos. La citarabina en dosis altas prolongó significativamente la remisión clínica e incrementó la fracción curada de pacientes con datos favorables de [t(8;21) e inv(16)] y citogenética normal, pero no tuvo efecto significativo en individuos con otros cariotipos anormales. En ancianos se ha explorado la terapia intensiva "atenuada" que incluye la quimioterapia o SCT alogénico no mieloablativo. Además, también se ha estudiado la introducción temprana de nuevos agentes (cuadro 96-3).

Cuadro 96-3. Algunos agentes nuevos en fase de estudio para tratar la AML en adultos

Clase de fármacos	Ejemplo de agente
Modulador de *MDR1*	Análogos de ciclosporina, PSC-833
Agente desmetilante	Decitabina, 5-azacitidina
Inhibidor de desacetilasa de histona	Dipsipéptido, ácido suberolanilida hidroxámico (SAHA), MS275, ácido valproico
Metales pesados	Trióxido de arsénico, antimonio
Inhibidores de farnesiltransferasa	R115777, SCH66336
Inhibidores de *FLT3*	SU11248, PKC412, MLN518
Antagonistas de HSP-90	17-Alilaminogeldanamicina (17-AAG)
Inhibidor de *BCR/ABL* PDGFR/c-*kit*	Imatinib (ST571, Gleevec)
Inhibidor de proteincinasa C	Briostatín, UCN-01, CGP41251

Inhibidor del ciclo celular	Flavopiridol
Anticuerpos "humanizados"	Anticuerpo contra CD33 (HuM195); Hu1D10 (cadena beta, HLA-DR)
Anticuerpos conjugados con toxina	Ozogamicina gemtuzumab (Mylotarg)
Anticuerpos marcados con radionúclidos	M195 humana marcada con itrio-90
Citocinas	Interleucina humana recombinante (IL) 2 e IL-12
Anticitocinas	Factor de crecimiento endotelial antivascular (Avastina)

El SCT alogénico y autólogo en la primera remisión clínica se ha estudiado extensamente en personas jóvenes sin disfunción grave de algún órgano. El SCT alogénico se utiliza en pacientes <65 a 70 años, con un donante que muestre compatibilidad de HLA. Sólo en una pequeña fracción de pacientes se observó recidiva a pesar de dicha terapéutica, pero sus efectos tóxicos fueron relativamente grandes; entre las complicaciones están la enfermedad venooclusiva, GVHD e infecciones. El trasplante autólogo se puede realizar en personas jóvenes y ancianas y utiliza los mismos regímenes de preparación. A continuación, los pacientes reciben sus propias células madre extraídas durante la remisión. Este trasplante autólogo de células madre tiene menos efectos secundarios nocivos (mortalidad de 5%), pero produce más recidivas que el SCT alogénico. El mayor número de recidivas se debe a que falta el efecto del injerto contra la leucemia (*graft versus leukemia*, GVL) como el que se observa en el SCT, y a la posible contaminación de las células madre autógenas por células tumorales. La erradicación de las células madre autógenas no reduce la incidencia de recidivas del SCT autógeno.

Los ensayos aleatorizados donde se han comparado el tratamiento intensivo y los SCT autógeno y alogénico han demostrado que la remisión es más duradera con el SCT alogénico que con el SCT autógeno o con la quimioterapia antineoplásica sola. Sin embargo, la supervivencia total no suele ser distinta; el mejor control de la enfermedad que se consigue con el SCT alogénico queda contrarrestado por el aumento de los efectos tóxicos fatales de ese tratamiento. En épocas pasadas se obtenían de la médula roja hemoblastos, pero en la actualidad prácticamente todos los esfuerzos se dirigen a reunirlos de la sangre periférica después de regímenes de movilización que incluyen la adminis-tración de factores de crecimiento, con quimioterapéuticos o sin ellos. Los factores de pronóstico son útiles para escoger a pacientes en la primera remisión clínica, en quienes el trasplante es el método más eficaz.

La estrategia que seguimos los autores incluye el análisis minucioso para recurrir a SCT alogénico en la primera remisión clínica en el caso de sujetos con cariotipos de alto riesgo. También son elegibles los enfermos con cariotipos normales que tienen otros factores graves de riesgo (antecedente de enfermedad hematológica, imposibilidad de lograr la remisión con un solo ciclo de inducción, hiperleucocitosis, PTD del gen *MLL* y anormalidades de *FLT3*). Si no existe un donante apropiado de HLA, se pensará en aplicar estrategias terapéuticas de SCT autólogo o nuevas. Otras estrategias nuevas de trasplante incluyen SCT no mieloablativo, que está en fase de exploración

activa para consolidación de sujetos de AML de alto riesgo. Los individuos con t(8;21) e inv(16) reciben dosis repetitivas de citarabina (en altas dosis), con lo que se logra una alta frecuencia de curación sin las complicaciones del trasplante.

Recidiva

Una vez que aparece la recidiva después de aplicar las pautas de quimioterapia de inducción y posremisión convencionales descritas anteriormente y que se reseñan en la figura 96-1, es raro que los pacientes se curen con una nueva dosis habitual de fármacos antineoplásicos. Los pacientes que son aptos para el SCT deben someterse al trasplante de forma expeditiva ante el primer signo de recidiva. La supervivencia a largo plazo sin signos de enfermedad es aproximadamente la misma (de 30 a 50%) realizando el SCT alogénico en la primera recidiva que durante la segunda remisión. El SCT rescata a cerca de 20% de los pacientes que han tenido una recidiva de la AML y cuyo proceso es quimiosensible. Los principales factores que permiten pronosticar una respuesta durante la recidiva son la duración de la CR anterior, la obtención de la CR con uno o con dos ciclos de quimioterapia antineoplásica y la clase de tratamiento posremisión. Dado el mal pronóstico que tienen los pacientes al aparecer la primera recidiva (<12 meses), está justificado (cuando el paciente no tiene un donante HLA-compatible) probar algún tratamiento novedoso, como la inmunoterapia o el uso de fármacos nuevos (cuadro 96-3). Los sujetos con una primera remisión clínica mayor de 12 meses por lo común recaen con una forma farmacosensible de la enfermedad, y tienen mayor probabilidad de lograr una nueva remisión. Sin embargo, pocas veces se logra curación y hay que pensar en nuevos métodos terapéuticos si resulta imposible el SCT. Se necesitan nuevos agentes (cuadro 96-3) que tengan actividad clínica en la leucemia mieloide aguda.

En el caso de personas mayores de 60 años en quienes no se ha efectuado investigación clínica, otra opción sería la ozogamicina gemtuzumab (Mylotarg). El producto es un quimioterapéutico específico de anticuerpos, que consiste en el anticuerpo humanizado contra CD33, ligado a la caliceamicina, que es un potente antibiótico antineoplásico. El índice de remisión clínica con dicha terapéutica es cercano a 30%. Es escasa la eficacia de tal agente en la fase de recidiva temprana (antes de seis meses) o en sujetos con AML refractaria, quizá porque la caliceamicina constituye un sustrato potente de Mdr1. Con la ozogamicina gemtuzumab se observan reacciones tóxicas que incluyen mielosupresión, efectos tóxicos de la venoclisis y enfermedad venooclusiva. En la actualidad algunos estudios exploran la eficacia de dicho producto en combinación con quimioterapéuticos, en sujetos jóvenes y ancianos que tienen AML no tratada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Leucemia mielógena crónica

Incidencia

En Estados Unidos la incidencia de leucemia mielógena crónica (*chronic myelogenous leukemia*, CML) es de 1.5 casos por 100 000 personas al año, y la incidencia ajustada a edades es mayor en varones que en mujeres (2.0 en comparación con 1.2). La incidencia de CML aumenta lentamente con la edad hasta los 45 años, en que comienza a aumentar pronto. La incidencia comentada disminuyó levemente entre 1973 y 1999 (1.9 en comparación con 1.5).

Definición

El diagnóstico de CML se confirma cuando se descubre una expansión clonal de la célula madre hematopoyética portadora de una translocación recíproca de material genético entre los cromosomas 9 y 22. Esta translocación induce una fusión cabeza-a-cola del gen de la región cromosómica de concurrencia de roturas (*breakpoint cluster region*, BCR), situada en la banda q11 del cromosoma 22 con el gen *ABL* (denominación tomada del virus de la leucemia murina de Abelson), situado en la banda q34 del cromosoma 9. Si no se trata, la CML se caracteriza por transformación inevitable de la forma crónica de la enfermedad en una fase acelerada y el paso hacia una crisis blástica.

Etiología

No se ha encontrado ninguna correlación clara de este proceso con una exposición a los fármacos citotóxicos, como los alquilantes, y tampoco hay pruebas directas de un posible origen vírico. Se ha comprobado que el hábito de fumar acelera el paso hacia la crisis blástica y que, por tanto, tiene un efecto negativo sobre la supervivencia de la CML. Los efectos de la radiación se demostraron en el estudio realizado con los sobrevivientes de las bombas atómicas, donde se calculó que se necesitan 6.3 años para que aparezca una masa de células de la CML de 10 000/μl. No se ha observado mayor incidencia de la CML en los sobrevivientes del accidente nuclear de Chernobil, lo que indica que sólo las grandes dosis de radiación son capaces de inducir la leucemia mielógena crónica.

Fisiopatología

El producto de fusión del material génico que resulta de la t(9;22) desempeña un papel esencial en la aparición de la CML. Este nuevo gen quimérico es transcrito en un mRNA híbrido del *BCR/ABL* donde el exón 1 del *ABL* es sustituido por un número variable de exones 5' *BCR*. Se elaboran

proteínas de fusión Bcr/Abl, $p210^{BCR\text{-}ABL}$, que contienen las regiones NH_2-terminales del Bcr y las regiones COOH-terminales del Abl. Un punto raro de rotura que se observa dentro de la región 3' del gen *BCR* genera una proteína de fusión de 230 kDa, que es $p230^{BCR/ABL}$. Las proteínas de fusión Bcr-Abl pueden causar *in vitro* la transformación maligna de las células progenitoras hematopoyéticas. Además, repoblando a ratones sometidos en dosis fatales de la radiación con células de la médula ósea infectadas con retrovirus portadores del gen que codifica la $p210^{BCR\text{-}ABL}$ se desarrolla un síndrome mieloproliferativo que es similar a la CML en 50% de los ratones. Los oligómeros antisentido específicos para las uniones *BCR/ABL* inhiben el crecimiento de las células leucémicas portadoras de la t(9;22) sin que se altere la formación de colonias normales.

Todavía no se conoce bien el mecanismo por el que la $p210^{BCR\text{-}ABL}$ favorece el paso del estado benigno a otro completamente maligno. En ocasiones, el RNA mensajero del gen *BCR/ABL* se detecta en individuos normales. Sin embargo, la unión de las secuencias del *BCR* a las del *ABL* da lugar a tres cambios funcionales que son esenciales: 1) la proteína Abl se convierte en una tirosincinasa con actividad funcional permanente, la cual activa después cinasas situadas corriente abajo que impiden la apoptosis; 2) disminuye la actividad de unión de la Abl a los complejos proteína-DNA, y 3) se potencia la unión de la Abl a los microfilamentos de actina del citoesqueleto.

Empeoramiento del proceso

No se conocen bien los fenómenos que se producen durante la transición de esta leucemia de la fase crónica a la aguda. La inestabilidad cromosómica del clon maligno que produce, por ejemplo, la adquisición de una nueva t(9;22), de una trisomía del cromosoma 8, o de una 17p- (pérdida de p53), es una característica fundamental de la CML. La aparición de estas tres nuevas alteraciones genéticas y moleculares resulta esencial para la transformación maligna del fenotipo. Las grandes deleciones junto al punto de rotura y translocación del cromosoma 9 derivado, detectada por la reacción en cadena de polimerasa (*polymerase chain reaction*, PCR) en microsatélites o FISH conllevan un lapso más breve de supervivencia. En un subgrupo de pacientes, las alteraciones estructurales heterogéneas del p53, así como las alteraciones estructurales y la falta de formación de proteínas por el gen del retinoblastoma se han aunado a empeoramiento de la enfermedad. Son raros los pacientes en quienes se encuentran alteraciones del *RAS*. También existen informes esporádicos donde se ha comprobado la presencia de un gen *MYC* alterado (denominación tomada del virus de la mielocitomatosis). Asimismo, se ha comprobado que la metilación progresiva del DNA *de novo* en el locus del *BCR/ABL* anuncia la aparición próxima de la transformación blástica. Por último, la interleucina (IL) 1β puede estar implicada en el paso de la CML a la fase blástica. Por tanto, existen múltiples vías para que se produzca la transformación maligna de la enfermedad, pero sigue sin conocerse claramente el momento exacto en que actúan y la trascendencia de cada una de ellas.

Manifestaciones clínicas

Síntomas

La fase crónica suele comenzar insidiosamente. Por eso algunos pacientes se diagnostican cuando, estando asintomáticos, se someten a pruebas de detección sistemática para conocer su estado de salud; otros pacientes se quejan de cansancio, malestar y pérdida de peso o tienen molestias causadas por el agrandamiento del bazo, como son la saciedad precoz y el dolor o la percepción de un abultamiento en el hipocondrio izquierdo. Son menos frecuentes las manifestaciones dependientes del trastorno funcional de los granulocitos o las plaquetas, como las infecciones, las trombosis o las hemorragias. En ocasiones, los pacientes presentan signos de leucostasis originados por la leucocitosis excesiva o a episodios de trombosis como enfermedad vasooclusiva, accidentes cerebrovasculares, infarto del miocardio, trombosis venosa, priapismo, trastornos visuales e insuficiencia respiratoria. Los pacientes con CML positiva para $p230^{BCR/ABL}$ tienen un curso más benigno.

El avance progresivo de la CML se asocia a empeoramiento de los síntomas: la fiebre inexplicable, una pérdida de peso importante, la necesidad de dosis crecientes de los fármacos que dominan la enfermedad, los dolores óseos y articulares, las hemorragias, la trombosis y las infecciones marcan el paso hacia las fases acelerada o blástica de la enfermedad. Menos de 10 a 15% de los pacientes recién diagnosticados llegan al médico en la fase acelerada del proceso o con una fase blástica *de novo* de la leucemia mielógena crónica.

Signos físicos

En la mayoría de los pacientes, el primer signo anormal que se encuentra en la exploración física al hacer el diagnóstico es una esplenomegalia mínima a moderada; en ocasiones también hay ligera hepatomegalia. La persistencia de la esplenomegalia a pesar de un tratamiento continuo es un signo de aceleración de la enfermedad. Son poco frecuentes las adenopatías y las masas mieloides extramedulares (sarcomas granulocíticos), salvo en fases evolutivas tardías de la enfermedad; si se encuentran, el pronóstico es desfavorable.

Datos hematológicos

En el momento del diagnóstico hay recuentos leucocitarios altos con distintos grados de inmadurez de la serie granulocítica. Por lo común hay <5% de blastos circulantes y <10% de blastos y promielocitos. Durante la evolución de los pacientes no tratados pueden observarse cambios cíclicos de los recuentos. Las plaquetas casi siempre están elevadas cuando se establece el diagnóstico y también hay anemia normocrómica y normocítica poco intensa. Es característico el descenso de la fosfatasa alcalina leucocitaria en las células de la CML. Los niveles séricos de la vitamina B_{12} y de las proteínas de unión a la vitamina B_{12} suelen estar elevados. La función fagocitaria es normal en el momento del diagnóstico y sigue siéndolo durante la fase crónica. En las fases tardías del proceso se eleva la producción de histamina consecutivamente a la basofilia, y provoca la aparición de prurito, diarrea y rubefacción.

Al hacer el diagnóstico, la celularidad medular de casi todos los pacientes de CML es abundante y está formada principalmente por elementos mieloides y megacariocitos; además, existe un cociente

mieloide/eritroide muy anormal. El porcentaje de blastos medulares suele resultar normal o algo alto. En la médula ósea o en la sangre periférica puede haber basofilia, eosinofilia y monocitosis. Al principio es poco frecuente la fibrosis colágena de la médula, pero en cerca de 50% de los pacientes se encuentra una fibrosis importante cuando se determina cuantitativamente por tinción la reticulina.

La *aceleración de la enfermedad* se caracteriza por la aparición de una anemia cada vez más intensa que no puede atribuirse a las hemorragias ni a los efectos de la quimioterapia, por una evolución clonal citogenética o por la presencia en la sangre o la médula de 10 a 20% de blastos, por una basofilia hemoperiférica o medular ≥20%, o por una cifra de plaquetas <100 000/μl. La crisis blástica se define como una leucemia aguda con una proporción ≥20% de blastos en sangre o médula. Pueden aparecer neutrófilos poco segmentados (anomalía de Pelger-Huet). Las células blásticas pueden ser mieloides, linfoides, eritroides o indiferenciadas, según sus rasgos morfológicos, citoquímicos e inmunitarios. Cerca de 50% de los casos son mieloides, 33% linfoides, 10% eritroides y los demás indiferenciados.

Datos cromosómicos

El rasgo citogenético característico de la CML y que se encuentra en 90 a 95% de los pacientes es la t(9;22)(q34;q11.2). Al principio, esta alteración se reconoció por la existencia de un cromosoma 22 acortado (22q-), el llamado *cromosoma Filadelfia*, cuya aparición se debe a la translocación recíproca 9;22. Algunos pacientes tienen translocaciones complejas (llamadas *translocaciones variadas*) que afectan a tres, cuatro o cinco cromosomas (por lo común incluidos los cromosomas 9 y 22). Sin embargo, las consecuencias moleculares de estos intercambios parecen ser similares a las que derivan de la típica t(9;22). Todos los pacientes deben tener manifestaciones de la translocación, detectadas por citogenética, FISH o técnicas moleculares, para hacer el diagnóstico de leucemia mielógena crónica.

Factores de pronóstico

El pronóstico clínico de personas con CML es variable. Antes de contar con el mesilato de imatinib, se calculaba que 10% de los enfermos morirían antes de los 24 meses y 20% cada año después de este lapso, y la mediana de supervivencia era alrededor de cuatro años. Por esa razón, se han creado modelos pronósticos que identifican diferentes grupos de riesgo en CML. Los sistemas de estadificación más usados se han obtenido de análisis multifactoriales de pronóstico. El *índice Sokal* identificó el porcentaje de blastos circulantes, el tamaño del bazo, el número de plaquetas y la evolución clonal citogenética y la edad, como los indicadores pronósticos más importantes. Este sistema se basó en pacientes tratados por quimioterapia. El *sistema Hasford* se creó con datos de enfermos tratados con interferón alfa. En él se identificó a la edad, el tamaño del bazo, el porcentaje de blastos circulantes, el número de plaquetas y el porcentaje de eosinófilos y basófilos como los indicadores pronósticos más importantes. El segundo sistema difiere del primero porque no toma en consideración la evolución clonal e incorpora el porcentaje de eosinófilos y basófilos. El

sistema Hasford, después de aplicarlo a un conjunto de datos de 272 enfermos tratados con interferón alfa (IFN-α), fue más potente que la puntuación Sokal para pronosticar el lapso de supervivencia; identificó a un número mayor de sujetos de bajo riesgo, pero dejó sólo una cantidad pequeña de casos dentro del grupo de alto riesgo. El sistema Hasford no ha sido validado en individuos a quienes se efectuará trasplante. Sin embargo, los resultados preliminares sugieren que es aplicable a pacientes tratados con imatinib.

Tratamiento

El tratamiento de CML ha evolucionado en forma rápida porque se cuenta con una terapéutica curativa (trasplante alogénico) que posee notables efectos tóxicos y un nuevo tratamiento "con orientación específica" (imatinib), aunque aún no se cuenta con datos de vigilancia a largo plazo. Por las razones comentadas, hay que incluir dentro de los factores que intervienen en la selección del tratamiento, la experiencia del médico y la preferencia del enfermo. Conviene comentar con el paciente ambas opciones terapéuticas. La decisión debe centrarse en los resultados o puntos finales, los riesgos y reacciones tóxicas relacionados con las diversas estrategias. Algunos centros utilizarían SCT alogénico en pacientes menores de 30 años porque en esa población es mínimo el peligro de reacciones tóxicas frente al trasplante.

En la actualidad, la finalidad del tratamiento de la CML es conseguir una hematopoyesis no clonal, no neoplásica, prolongada y duradera, y eso implica la eliminación de todas las células residuales portadoras del producto transcrito *BCR/ABL*. Por tanto, hay que tratar de completar la remisión molecular y la curación (cuadro 96-4). En la figura 96-2 se propone un plan terapéutico para los pacientes que acaban de ser diagnosticados de leucemia mielógena crónica.

FIGURA 96-2.

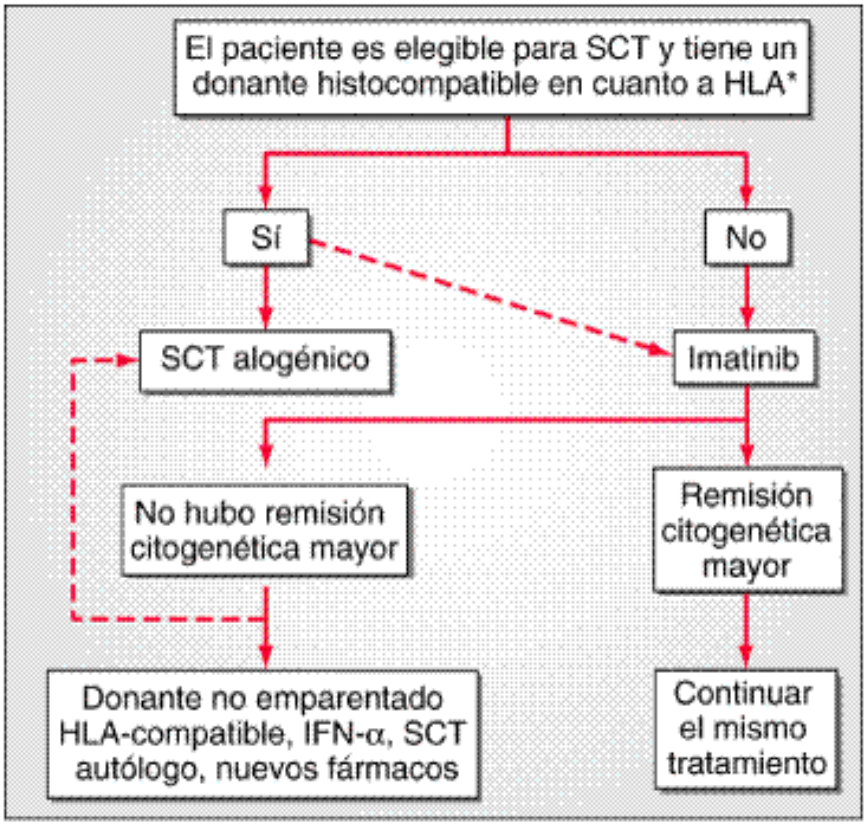


Diagrama de flujo del tratamiento de CML recién diagnosticada. Los enfermos con un donante HLA-compatible tienen posibilidad de recibir un trasplante alogénico de blastos (SCT) como terapéutica inicial, o ser sometidos al tratamiento con imatinib. El asterisco señala que algunos centros oncológicos utilizan el SCT alogénico sólo si el imatinib no induce una respuesta. Las líneas interrumpidas indican que no se cuenta con datos de supervivencia a largo plazo. IFN, interferón.

Cuadro 96-4. Criterios de respuesta en la CML

Hematológicos	
Respuesta completa[a]	Recuento leucocitario <10 000/μl, morfología normal
	Hemoglobina y cifra de plaquetas normales
Respuesta incompleta	Recuento leucocitario ≥10 000/μl
Citogenéticos	Porcentaje de metafases en médula con t(9;22)
Respuesta completa	0
Respuesta parcial	≤35
Respuesta escasa	36 a 85[b]
Respuesta nula	85 a 100
Moleculares	Presencia de la secuencia *BCR/ABL* por RT-PCR
Respuesta completa	Ninguna
Respuesta incompleta	Cualquiera

[a] La respuesta hematológica completa exige la desaparición de la esplenomegalia.

[b] En ocasiones se ve hasta un 15% de metafases normales en el momento del diagnóstico (cuando se examinan 30 metafases).

Nota: RT-PCR, transcriptasa inversa de la reacción en cadena de polimerasa.

SCT alogénico

El SCT alogénico es el único recurso que cura a la CML y, cuando resulta factible, es el tratamiento preferente. Sin embargo, este tratamiento tiene una alta mortalidad precoz inherente a la técnica del trasplante. Los resultados del SCT dependen de muchos factores, como: 1) el paciente (es decir, la edad y la fase de la enfermedad); 2) la clase de donante [es decir, singénico (gemelos monocigotos) o alogénicos HLA-compatibles, emparentados o no]; 3) la pauta de preparación; 4) la GVHD, y 5) el tratamiento postrasplante.

El paciente

Al acumularse experiencia y definir los aspectos de seguridad (innocuidad) y eficacia, se ha podido observar que los pacientes deben tener una función aceptable de órgano terminal, tener menos de 65 a 70 años y contar con un donante sano e histocompatible. Además, disminuye en grado considerable la supervivencia después de SCT en las fases acelerada y blástica de la enfermedad, y conlleva un índice altísimo de recidiva. Los datos del estudio Seattle antes de contar con imatinib, demuestran que el trasplante de médula ósea (*bone marrow transplantation*, BMT) realizado al principio de la fase crónica (uno a dos años desde el diagnóstico) es superior al que se hace en fecha ulterior.

El donante

Debe considerarse que el trasplante, usando a un familiar como donante totalmente compatible o incompatible únicamente para un solo locus HLA, es el tratamiento estándar de cualquier paciente con CML que sea apto para un trasplante y que tenga un hermano con un HLA relacionado. El grupo de Seattle ha publicado que el BMT singénico en pacientes con CML en fase crónica obtiene una supervivencia de siete años sin signos de enfermedad en 55% de los casos, y una tasa de recidivas de 30%. Con el BMT de hermanos HLA-idénticos en la fase crónica, muchos grupos de autores han publicado supervivencias de cinco años sin signos de enfermedad en 40 a 70% de los pacientes, y una cifra de recidivas de 25%. El trasplante de médula roja obtenido de un donante no emparentado con histocompatibilidad de HLA, hecho antes de un año desde la fecha del diagnóstico (en la fase crónica) y antes de tener el paciente 30 años de edad, produjo una supervivencia quinquenal similar sin enfermedad, que el trasplante de un hermano histocompatible donante. En lo que toca a todos los demás grupos, los sujetos que recibieron trasplante de personas no emparentadas tuvieron índices mayores de ineficacia del injerto y GVHD aguda y crónica y convalecencia prolongada, después del tratamiento, en comparación con quienes recibieron aloinjertos de personas emparentadas. La sangre periférica se ha estudiado como fuente de hematoblastos; con ello se tiene una "aceptación" más rápida y menos peligro para el donante. En

casos de donantes no emparentados, algunos estudios demostraron que no había diferencia en la frecuencia de GVHD y hubo una prolongación de la supervivencia sin enfermedad, después de comparar los hematoblastos de sangre periférica con los de la médula ósea. No se cuenta con datos de ese tipo, en el caso de donantes hermanos histocompatibles. En la actualidad, algunos centros obtienen las células de médula ósea, y otros, de sangre periférica, de donantes hermanos de pacientes de CML recién diagnosticados. La sangre del cordón umbilical permite la práctica de SCT de personas no histocompatibles, con un número mucho menor de casos de GVHD; los efectos de GVL al parecer no disminuyen. Un problema con la sangre del cordón umbilical es obtener un número suficiente de hemoblastos para reconstituir la hematopoyesis en el adulto.

Pautas de preparación

Varios autores han estudiado estas pautas. En un estudio aleatorizado realizado por el grupo de Seattle se compararon los efectos de la ciclofosfamida y la irradiación corporal total con los del busulfán y la ciclofosfamida. A los tres años no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la supervivencia, las recidivas, la supervivencia sin síntomas, la rapidez para prender el injerto ni la incidencia de la enfermedad venooclusiva del hígado. Hubo bastantes más pacientes del grupo sometido a irradiación que tuvieron con mayor frecuencia elevaciones de la creatinina, GVHD aguda, fiebre prolongada, hemocultivos positivos, mayor número de hospitalizaciones y estancias hospitalarias más prolongadas. Sin embargo, con el busulfán hubo mayor incidencia de GVHD crónica, de bronquiolitis obstructiva y de alopecia. La medición de los niveles de busulfán no indicó un vínculo importante entre ellos y las reacciones tóxicas propias del régimen, pero niveles bajos se acompañaron de un mayor peligro de recidiva. El busulfán intravenoso permite un mayor control de los niveles séricos. Los autores se inclinan por utilizar dicho fármaco junto con ciclofosfamida. En la actualidad se estudian trasplantes que no son mieloablativos, en que el régimen preparatorio se orienta a eliminar los linfocitos del hospedador y no a la médula roja. El objetivo es disminuir las reacciones tóxicas y conservar la eficacia antitumoral.

Aparición y clase de GVHD

La aparición de la GVHD de grado I, en comparación con la ausencia de la misma, disminuye el riesgo de recidivas. En los pacientes con GVHD de grado II, la tasa de recidivas fue más baja pero se observó una mortalidad bastante mayor en relación con el trasplante. La disminución de las recidivas puede deberse al efecto del GVL. La desaparición de los linfocitos T en la médula del donante puede evitar la GVHD, pero va seguida de una alta frecuencia de recidivas que supera a las que se observan después de un SCT singénico. Por tanto, los linfocitos T de la médula del donante actúan mediando un efecto antileucémico (o sea, un GVL) importante e incluso la médula singénica puede mostrar una actividad limitada de GVL en la leucemia mielógena crónica.

Tratamiento postrasplante

Existen más pruebas sobre la existencia de un efecto GVL mediado inmunitariamente deducidas de la observación de que las infusiones de leucocitos del donante (sin quimioterapia preparatoria o

profilaxis de la GVHD) pueden inducir remisiones hematológicas y citogenéticas en los pacientes con CML que han recaído después de un SCT alogénico.

Está en estudio el efecto del imatinib en la fase crónica de la enfermedad, en pacientes que muestran recidiva después de SCT alogénico. Las investigaciones con un grupo menor de individuos han señalado que el imatinib permite controlar la CML que reaparece después de SCT alogénico, pero que conlleva mielosupresión y repetición de GVHD grave. Están en marcha estudios con imatinib después de SCT alogénico, para evitar la recidiva en personas con enfermedad avanzada en la fecha del trasplante (receptores con gran riesgo de recidiva) o receptores de trasplantes no mieloablativos.

Los efectos del IFN-α en los pacientes con CML en fase crónica sirvieron de base para el empleo del IFN-α después del SCT, bien para inducir remisiones citogenéticas en los pacientes que han tenido recidivas o bien para evitar la recidiva después de realizar el SCT en pacientes de alto riesgo. El principal temor acerca del uso del IFN-α después del SCT alogénico consistía en la aparición o el empeoramiento de la GVHD, porque el IFN-α actúa como inmunorregulador. Para inducir remisiones citogenéticas en los pacientes que han sufrido recidivas se ha usado también el IFN-α y células mononucleares obtenidas de los donantes de sangre. Se lograron remisiones citogenéticas, pero no está clara la utilidad exacta del IFN-α ni de las células mononucleares.

Mesilato de imatinib

El producto en cuestión (Gleevec, ST1571) actúa por inhibición competitiva por el sitio de fijación de la cinasa de Abl en el trifosfato de adenosina (*adenosine triphosphate*, ATP), lo que origina inhibición de la fosforilación tirosínica de proteínas que intervienen en la transducción de señales Bcr/Abl. Presenta un alto grado de especificidad por Bcr/Abl, el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, y las tirosincinasas c-*kit*; el imatinib induce la apoptosis en células que expresan Bcr/Abl. A partir de su actividad antileucémica *in vitro*, se ha estudiado ahora en seres humanos.

Casi todas las personas con CML en fase crónica presentan una respuesta hematológica rápida a la administración de imatinib. En los estudios iniciales del producto en sujetos con CML en fase crónica que no toleraban IFN-α, 95% de los pacientes obtuvieron remisión hematológica completa y 60%, remisión citogenética mayor, con un índice de remisión citogenética completa de 41%. Los que no lograron una remisión por lo menos importante después de 90 días de tratamiento, presentaron mayor riesgo de que la enfermedad evolucionara hasta las fases acelerada o blástica. En estas últimas fases la enfermedad es menos sensible al imatinib y los resultados son menos favorables. En la CML recién diagnosticada, un estudio reciente en fase III con asignación aleatoria en que se compararon 400 mg/día de imatinib con IFN-α y citarabina se observó remisión hematológica completa a los 18 meses en pacientes tratados con imatinib (97%), en comparación con 69% en el grupo tratado con IFN-α y citarabina. Asimismo, la remisión citogenética completa fue de 76% en los tratados con imatinib, en comparación con 14% en los tratados con IFN-α y citarabina. En 3% de personas tratadas con el primer fármaco se observó evolución hasta las fases acelerada o

blástica de la enfermedad, en comparación con 8.5% de los tratados con los dos productos mencionados. Los resultados determinaron que la Food and Drug Administration, de Estados Unidos, aprobara pronto el uso de imatinib en todas las etapas de leucemia mielógena crónica.

El imatinib se administra por vía oral y tiene un perfil de toxicidad aceptable. Las principales reacciones adversas son retención de líquidos, náuseas, calambres, diarrea y erupciones cutáneas. Los efectos adversos mencionados se tratan con medidas de apoyo. La mielosupresión es la reacción hematológica adversa más frecuente y quienes han recibido busulfán corren mayor riesgo de presentarla que los tratados con IFN-α. Parece ser consecuencia de la erradicación de la clona cancerosa y la recuperación lenta y tardía de los blastos no clonales normales. Hay que brindar medidas de apoyo a base de sangre y plaquetas y, por esa razón, rara vez se recomienda disminuir la dosis, en caso de no haber infección. Las dosis menores de 300 mg/día parecen ser ineficaces y pueden hacer que surja resistencia.

Hasta la fecha se han señalado cuatro mecanismos de resistencia al imatinib, a saber: 1) amplificación génica; 2) mutaciones en el sitio de las cinasas; 3) mayor expresión de proteínas "exportadoras" en cuanto a múltiples fármacos, y 4) otras vías de señalización que compensan funcionalmente los mecanismos sensibles al imatinib. El pronóstico desfavorable que se observa con la resistencia al imatinib, según algunos estudios, se manifiesta por las crisis aceleradas y de blastos de la enfermedad. Específicamente, los individuos que no logran remisión citogenética mayor tras 90 días de haber comenzado el tratamiento con imatinib, tienen una supervivencia más breve que los que logran dicho nivel de remisión. Por tanto, en investigaciones clínicas se han estudiado los cuatro mecanismos.

Los resultados alentadores obtenidos con el imatinib han llevado a muchos clínicos a proponerlo como tratamiento de primera línea en pacientes de CML recién diagnosticada, incluidos aquéllos que en otras circunstancias se habrían beneficiado de un trasplante (como serían personas jóvenes con un hermano donante histocompatible); pudiera no ser una conducta prudente, porque los estudios clínicos hasta la fecha han tenido lapsos de vigilancia muy breves, de manera que es poco lo que se sabe del potencial curativo del imatinib. El retraso en el trasplante una vez surgida la resistencia al fármaco puede empeorar el pronóstico.

Interferones

Cuando era imposible realizar SCT alogénico, el tratamiento más indicado antes de que se contara con imatinib era la administración de IFN-α. Sólo la vigilancia más prolongada de individuos tratados con imatinib señalará si el interferón alfa es aún útil en el tratamiento de la CML. Los interferones son un grupo complejo de proteínas naturales producidas por células eucariotas por reacción a virus, antígenos y mitógenos. Se han identificado tres grupos diferentes de ellos, que son los interferones alfa, beta y gamma. Se cuenta con varios de ellos para investigación clínica, pero casi todos los datos se refieren a preparados de interferón alfa.

Los interferones poseen efectos biológicos potentes y pleótropos, con una amplia gama de

propiedades antivíricas, microbicidas, inmunorreguladoras y antiproliferativas. Aunque los interferones regulan a la baja la expresión de varios oncogenes y citocinas, también regulan al alza la expresión del factor 1 regulador del IFN (un activador de la transcripción que posee efectos antioncógenos), las moléculas de adherencia y los genes de histocompatibilidad. Además, los interferones inhiben la angiogénesis y estimulan la respuesta inmunitaria celular. Sin embargo, todavía se desconoce su mecanismo de acción.

En estudios aleatorizados en que se compararon IFN-¤ y quimioterapéuticos, los sujetos que recibieron el interferón vivieron más que los tratados con hidroxiurea o busulfán. La supervivencia quinquenal fue de 51% con interferón alfa y 42% con los quimioterapéuticos. Resul-ta de interés que el logro de una respuesta citogenética o molecular después de administrar interferón alfa se acompañó de un índice de supervivencia decenal de hasta 78 por ciento.

El IFN-¤ produce efectos secundarios agudos y crónicos. Los primeros consisten en síntomas seudogripales, aparecen al principio del tratamiento y se alivian con paracetamol, y la taquifilaxia se desarrolla en una a dos semanas. Las reacciones crónicas, como fatiga y letargo, depresión, adelgazamiento, mialgias y artralgias, se observan en 50% de los pacientes y pueden obligar a reducir las dosis del interferón alfa. Los pacientes se quejan de tos, goteo posnasal y sequedad de la piel. Pocas veces aparecen anemia y trombocitopenia de mecanismo inmunitario. Además, el tratamiento prolongado se ha visto asociado a manifestaciones tardías de tipo autoinmunitario, como hipotiroidismo y, en ocasiones, a fenómenos autoinmunitarios generalizados.

Los efectos secundarios duraderos más importantes que sufren los pacientes de CML tratados con IFN-¤ son de tipo neurológico. Todos los enfermos tratados con IFN-¤ presentan algún signo neurológico tóxico, y el más frecuente es el letargo. Hay hasta un 20% de pacientes donde los efectos neurológicos secundarios afectan a la calidad de la vida y disminuyen la probabilidad de realizar las actividades cotidianas, como el trabajo a tiempo completo. Además, con las dosis que se necesitan, no es rara la impotencia en el varón. La combinación de IFN-¤ con citarabina ha producido mejores resultados en un estudio, pero no en otro.

Quimioterapia

Las estrategias innovadoras siguen siendo importantes en la CML; no se ha definido el lugar exacto del imatinib dentro del arsenal contra CML. Los quimioterapéuticos que se utilizaban para el tratamiento inicial de los pacientes se reservan hoy en día para disminuir rápidamente las cifras de leucocitos, para aliviar los síntomas y para combatir la esplenomegalia y sus síntomas. La hidroxiurea, un inhibidor de la reductasa de los ribonucleótidos, detiene pronto la enfermedad. La dosis inicial es de 1 a 4 g/día, que seguidamente se reduce a la mitad cada vez que los leucocitos disminuyen en un 50%. Desgraciadamente, las remisiones citogenéticas son poco frecuentes con este fármaco. El busulfán es un alquilante que actúa en las células progenitoras primitivas y tiene una acción más prolongada, pero no se aconseja su empleo porque provoca efectos secundarios graves como una inesperada mielosupresión en un 5 a 10% de los pacientes que en ocasiones es fatal; produce además fibrosis pulmonar, endocárdica y de la médula ósea, así como un síndrome

de consunción parecido al de Addison.

La homoharringtonina (HHT) es un alcaloide vegetal que se obtiene del árbol *Cephalotaxus fortuneii* var. *harringtonii*. La HHT impide la formación de uniones peptídicas después de unirse el RNA de amino-acil-transferencia a los ribosomas. En los pacientes cuya enfermedad ha empeorado durante el tratamiento con IFN-¤ o que estaban en fase crónica tardía (más de un año del diagnóstico), la HHT produjo un 72% de respuestas hematológicas completas y un 15% de respuestas citogenéticas importantes. Administrando la HHT antes que el IFN-¤ en los primeros momentos de la fase crónica se obtuvo un 92% de respuestas hematológicas completas y un 27% de respuestas citogenéticas importantes. Los efectos tóxicos se debieron principalmente a la mielodepresión. El sinergismo *in vitro* entre HHT e imatinib ha permitido que se realicen investigaciones de dicha combinación.

El trióxido de arsénico fue reconocido como agente terapéutico después de informes, en China, de una alta incidencia de respuestas hematológicas favorables en individuos con APL. No se conocen los mecanismos de acción de este producto en leucemias diferentes de APL. Los estudios iniciales del trióxido de arsénico en líneas celulares que expresaban Bcr/Abl demostraron regulación a la baja de esa expresión y también activación de la apoptosis. Investigaciones recientes han demostrado un efecto inicial del trióxido de arsénico en la expresión de Bcr/Abl, antes de la activación de la vía apoptótica. El sinergismo *in vitro* entre el trióxido y el imatinib ha dado pie a una investigación clínica de la combinación.

También se ha utilizado una quimioterapia combinada intensiva en la fase crónica de la CML, lográndose respuestas citogenéticas completas en un 30 a 50% de los pacientes; con todo, estas remisiones citogenéticas fueron breves. Por eso, las pautas de la quimioterapia combinada intensiva sólo se emplean ahora para movilizar a los progenitores normales de la sangre con el fin de recoger a las células madre circulantes y utilizarlas para el trasplante autógeno.

SCT autólogo

Posiblemente, el SCT autólogo podría curar la CML si se tuviera un método capaz de seleccionar los progenitores residuales normales que coexisten con sus homólogos malignos. La sangre es más ventajosa que la médula ósea como fuente de células madre hematopoyéticas autógenas utilizables para el trasplante (p. ej., el injerto prende más rápidamente y no se necesita anestesia general para el donante). En los pacientes de CML es más frecuente que aparezcan en la sangre células madre hematopoyéticas normales durante la fase de recuperación que sigue a la administración de la quimioterapia y del G-CFS. Está en investigación la utilidad del imatinib antes de reunir blastos para lograr enfermedad residual mínima y, después del trasplante, para conservar dicho estado. Sin embargo, sólo en unos cuantos casos se ha logrado la "aceptación" o prendimiento satisfactorio del injerto después de administrar imatinib. Por tal razón, las estrategias en cuestión se aplicarán sólo en investigaciones clínicas.

Leucaféresis y esplenectomía

La leucaféresis intensiva puede mantener a raya los recuentos sanguíneos en la fase crónica de la

CML, pero es cara y engorrosa. Es útil en casos urgentes donde probablemente hay riesgos de que aparezcan complicaciones derivadas de la leucostasis, como insuficiencia respiratoria o accidentes cerebrovasculares. También puede utilizarse para tratar a las embarazadas, en quienes es importante evitar los fármacos potencialmente teratógenos.

En la antigüedad se empleaba la esplenectomía en la CML porque se sospechaba que la evolución hacia la fase aguda podría iniciarse en el bazo. Pero no parece que esto sea así, y ahora la esplenectomía se reserva para aliviar los síntomas originados por una esplenomegalia dolorosa que no responde a la quimioterapia o para tratar la anemia o trombocitopenia importante que se asocia al hiperesplenismo. En ocasiones se usa la irradiación esplénica para disminuir el tamaño del bazo.

Enfermedad residual mínima

Después de SCT alogénico, el análisis de RT-PCR permite identificar enfermedad residual en los primeros seis meses en individuos que más tarde lograrán una remisión prolongada. Sin embargo, la persistencia tardía de dicha positividad en RT-PCR parece indicar una menor probabilidad de cura. La posibilidad indicada por tales métodos en cualquier punto cronológico aislado no permite pronosticar si es inminente una recidiva. Después de SCT alogénico suele clasificarse a los pacientes, según los resultados en RT-PCR, en tres grupos: 1) persistentemente positivos; 2) intermitentemente negativos, y 3) persistentemente negativos. Los tres grupos en cuestión tienen probabilidades baja, intermedia y alta de conservar la remisión y la supervivencia sin enfermedad, respectivamente. Tales datos sugieren que individuos persistentemente positivos en RT-PCR después de seis meses del trasplante alogénico necesitan más intervenciones terapéuticas, si bien tal conclusión no ha sido confirmada rigurosamente. Los estudios han utilizado técnicas muy diversas para medir la enfermedad residual mínima; el nivel de sensibilidad ha sido muy variable y la duración de la vigilancia ha sido breve. La PCR cuantitativa quizá constituya un instrumento más sensible para pronosticar la recidiva en CML. En individuos que no tienen signo alguno de GVHD y que son negativos intermitentemente en RT-PCR se puede inducir GVL en células donantes alorreactivas (sin los efectos adversos de GVHD) para suprimir la proliferación de las células leucémicas. Otra estrategia sería el uso de imatinib para erradicar la enfermedad residual mínima.

Después de administrar imatinib, sólo un pequeño número de pacientes (5 a 10%) terminan por mostrar remisión molecular. Según datos de SCT extrapolados, muchos de los enfermos sin remisión molecular están propensos a recidivas. Sin embargo, los individuos con AML con t(8;21) que experimentan una fase de remisión larga, tienen persistentemente blastos multipotentes que expresan transcriptos *AML1/ETO*. Por tal razón, no se sabe si el logro de la remisión molecular prolongada aún deba ser el objetivo del tratamiento en dicha enfermedad. Mientras no se esclarezca este punto, se han creado y crearán más estrategias encaminadas a mejorar los resultados actuales. En los estudios que buscan mejorar los resultados con dosis más altas de imatinib en etapas avanzadas de la enfermedad se ha intentado comparar 400 mg de imatinib con 800 mg del mismo producto en pacientes recién diagnosticados. Asimismo, se han creado regímenes de combinación; visto el efecto del interferón alfa en la fase crónica de la enfermedad,

está en estudio la combinación de imatinib con dicho interferón o con su equivalente de larga acción (pegilado). Asimismo, dado el efecto combinado de citarabina e interferón alfa, también está en evaluación la combinación de imatinib y citarabina. Aún son preliminares los resultados de los estudios mencionados. Sin embargo, muy probablemente motivarán una investigación con asignación aleatoria en la que se comparen el imatinib y su combinación con IFN-α, así como con citarabina.

Después de administrar interferón alfa se identificó enfermedad residual en todas las pruebas obtenidas y estudiadas de sujetos con remisión citogenética completa. Estudios recientes han demostrado la eliminación final del transcripto de mRNA *BCR/ABL* después de un tratamiento más prolongado con interferón alfa, en algunos casos.

Orientación futura

La anulación de la metilación de DNA con 5-aza-2'desoxicitidina (decitabina) ha indicado actividad clínica en las etapas avanzadas de la enfermedad. La inhibición de *Ras* con un inhibidor de la farnesiltransferasa que bloquea su inserción en la membrana pudiera tener actividad antitumoral en CML, según los resultados de estudios clínicos incipientes. Parecen promisorios los datos de intentos preclínicos para utilizar péptidos Bcr/Abl en forma de una vacuna a base de células tumorales. Están en marcha estudios con oligonucleótidos antisentido *BCR/ABL* para eliminar células leucémicas residuales, hemoblastos autólogos, antes de reintroducirlos, y también nuevas estrategias para inducir GVL en caso de que haya la enfermedad residual mínima mencionada, sin inducir GVHD. Todos estos agentes y otros más están en fase de estudio presente o futuro, en combinación con el imatinib. Además, el tratamiento con ácido suberoilanilida hidroxámico (*suberoylanilide hydroxamic acid*, SAHA), un inhibidor de la desacetilasa de histona, intensifica la apoptosis de las líneas celulares con positividad de Bcr/Abl, inducida por imatinib, y la 17-alilaminogeldanamicina (17-AAG), antagonista de la proteína 90 del choque calórico, inhibió la proliferación de líneas celulares que contenían mutaciones en el sitio de la cinasa.

Tratamiento de la crisis de blastos

El tratamiento de todas las formas de crisis blástica suele ser ineficaz, incluso con imatinib. Sólo 52% de personas tratadas con este fármaco lograron remisión hematológica (21%, remisión completa) y la mediana de supervivencia global fue de 6.6 meses. Hay que considerar el uso de SCT alogénico en todo paciente que haya logrado remisión hematológica completa o cuya enfermedad retorne a una segunda fase crónica. Entre otras estrategias destaca la quimioterapia de inducción adaptada al fenotipo de la célula blástica, seguida del empleo de imatinib, con quimioterapia adicional y SCT o sin ella. La crisis blástica después de la administración inicial de imatinib conlleva mal pronóstico.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

AML

Kelly LM, Gilliland DG: Genetics of myeloid leukemias. Annu Rev Genomics Hum Genet 3:179, 2002 [PMID: 12194988]

Lowenberg B et al: Acute myeloid leukemia and acute promyelocytic leukemia. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program):82, 2003

Stone RM: The difficult problem of acute myeloid leukemia in the older adult. CA Cancer J Clin 52:363, 2002 [PMID: 12469764]

Tallman MS, Nabhan G: Management of acute promyelocytic leukemia. Curr Oncol Rep 4:381, 2002 [PMID: 12162911]

CML

Cortes J, Kantarjian H: Advanced-phase chronic myeloid leukemia. Semin Hematol 40:79, 2003 [PMID: 12563614]

Deininger MW, Druker BJ: Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. Pharmacol Rev 55:401, 2003 [PMID: 12869662]

Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. N Engl J Med 349:1451, 2003 [PMID: 14534339]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISONONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Neoplasias malignas de las células linfoides: introducción

Las neoplasias malignas de las células linfoides son enfermedades que engloban desde los procesos más insidiosos hasta las neoplasias más agresivas del ser humano. Estos cánceres se originan en las células del sistema inmunitario que se encuentran en las distintas etapas de su diferenciación, lo que da lugar a una gran variedad de datos morfológicos e inmunitarios, y de manifestaciones clínicas. El avance de nuestros conocimientos sobre el sistema inmunitario normal nos ha permitido conocer mejor estos procesos que han sido, a veces, confusos.

Algunas neoplasias malignas de las células linfoides se manifiestan siempre como una leucemia (es decir, afectando principalmente a la sangre y a la médula ósea), mientras que otras se presentan siempre como linfomas (es decir, tumores sólidos del sistema inmunitario). Pero hay otras neoplasias linfoides que se presentan como leucemias unas veces, y como linfomas otras. Además, la forma clínica puede cambiar durante la evolución de la enfermedad. Este cambio se observa con mayor frecuencia en pacientes que parecen tener un linfoma y que más tarde, en el curso de la enfermedad, presentan las manifestaciones de una leucemia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Biología de las neoplasias linfoides malignas: conceptos sobre la clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides malignas

La clasificación de las neoplasias linfoides malignas sufrió cambios constantes a lo largo del siglo XX. Al principio se distinguieron las leucemias y los linfomas y se elaboró una clasificación de cada uno de ellos por separado. Las leucemias se dividieron primero en agudas y crónicas basándose en su supervivencia media. Luego se dividió fácilmente a las leucemias crónicas según su origen linfoide o mieloide basándose en los rasgos morfológicos. Sin embargo, en los últimos años, se ha comprobado que existen varias enfermedades dentro de lo que al principio se llamó leucemia linfoide crónica (cuadro 97-1). Las leucemias agudas solían ser procesos malignos formados por células blásticas con pocos rasgos distintivos que permitieran su identificación. Cuando se emplearon las tinciones citoquímicas, las leucemias agudas mieloides pudieron distinguirse de las leucemias agudas de células linfoides. A su vez, las leucemias agudas linfoides se subdividieron de acuerdo con los rasgos precisados por el grupo francoangloestadounidense (French-American-British, FAB) (cuadro 97-2). Utilizando esta clasificación, las neoplasias malignas linfoides de blastos uniformemente pequeños (p. ej., la típica leucemia linfoblástica aguda de los niños) se denominó L1, las neoplasias linfoides de células de tamaño mayor y más variable recibieron el nombre de L2, y las neoplasias linfoides de células homogéneas de citoplasma basófilo y, a veces, con vacuolas se denominaron L3 (p. ej., las células del clásico linfoma de Burkitt). Las leucemias agudas de células linfoides se han clasificado también según las alteraciones inmunitarias (es decir, de células T o B) y citogenéticas (cuadro 97-2). Las principales variedades citogenéticas son la t(9;22) (p. ej., la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo) y la t(8;14) que se encuentra en la L3 o leucemia de Burkitt.

Cuadro 97-1. Procesos linfoides que pueden manifestarse como una "leucemia crónica" y confundirse con la leucemia linfática crónica clásica de células B

Linfoma folicular
Linfoma esplénico de la zona marginal
Linfoma ganglionar de la zona marginal
Linfoma de células del manto
Leucemia de células pilosas
Leucemia prolinfocítica (de células B o de células T)
Linfoma linfoplasmocitario
Síndrome de Sézary
Leucemia/linfoma de células T de actividad latente

Cuadro 97-2. Clasificación de la leucemia linfoide aguda (ALL)

Variedad inmunitaria	Casos (%)	Variedad de FAB	Alteraciones citogenéticas
ALL pre-B	75	L1, L2	t(9;22), t(4;11), t(1;19)
ALL de células T	20	L1, L2	14q11 o 7q34
ALL de células B	5	L3	t(8;14), t(8;22), t(2;8)

Nota: FAB, clasificación francoangloestadounidense.

Los linfomas no hodgkinianos se separaron de la enfermedad de Hodgkin basándose en el descubrimiento, a comienzos del siglo XX, de las células de Sternberg-Reed. La clasificación histológica de los linfomas no hodgkinianos ha sido uno de los aspectos más controvertidos en oncología. Los sistemas morfológicos imperfectos fueron cambiados por otros de tipo inmunológico también imperfectos, y la escasa duplicabilidad del diagnóstico ha entorpecido el avance. En 1999 la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó la clasificación de cánceres linfoides por un consenso entre expertos internacionales en hemopatología y oncología clínica. La clasificación mencionada tomó en consideración la información morfológica, clínica, inmunológica y genética, e intentó clasificar los linfomas no hodgkinianos y otros cánceres linfoides en entidades clinicopatológicas de importancia clínica y terapéutica. En el cuadro 97-3 se presenta esa clasificación. Los estudios clínicos han demostrado que esta nueva clasificación tienen trascendencia clínica y que goza de un alto grado de certeza diagnóstica en comparación con las clasificaciones anteriores. Existen muchas maneras de clasificar a las neoplasias linfoides. Sin embargo, en el cuadro 97-3 se presentan en **negritas** las neoplasias malignas que aparecen en por lo menos 1% de los pacientes. Seguidamente estudiaremos en mayor detalle las distintas variedades de linfomas.

Cuadro 97-3. Clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides malignas

De células B	De células T	Enfermedad de Hodgkin
Neoplasia de precursores de las células B	Neoplasia de precursores de las células T	Enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocitario
Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de células B (leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B)	**Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de las células T (leucemia linfocítica aguda de precursores de células T)**	
Neoplasias de células B maduras (periféricas)	Neoplasias de células B maduras (periféricas)	Enfermedad de Hodgkin clásica
Leucemia linfocítica crónica de células B/linfoma linfocítico de células pequeñas	Leucemia prolinfocítica decélulas T	Enfermedad de Hodgkin (esclerosis nodular)
Leucemia prolinfocítica de células B	Leucemia linfocítica de células T granulosas	Enfermedad de Hodgkin clásica rica en linfocitos
Linfoma linfoplasmocitario	Leucemia de células NK agresivas	Enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta
Linfoma esplénico de la zona marginal de células B (linfocitos ± vellosos)	Linfoma/leucemia del adulto de células T (HTLV-I +)	Enfermedad de Hodgkin de disminución linfocitaria
Linfoma de células pilosas	Linfoma extraganglionar de células NK/T, de tipo nasal	
Mieloma/plasmocitoma (células plasmáticas)	Linfoma enteropático de células T	
Linfoma extraganglionar de la zona marginal de células T de tipo MALT	Linfoma hepatoesplénico de células T $\gamma\delta$	
Linfoma de células del manto	Linfoma de células T similar a la paniculitis subcutánea	
Linfoma folicular	**Micosis fungoide o síndrome de Sézary**	
Linfoma ganglionar de la zona marginal de células B (células B ± monocitoides)	Linfoma anaplásico de células grandes, de tipo cutáneo primario	
Linfoma difuso de células B grandes	**Linfoma periférico de células T, sin otra especificación**	
Linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt	**Linfoma angioinmunoblástico de células T**	

	Linfoma anaplásico de células grandes, de tipo primariamente generalizado	

Nota: HTLV, virus linfotrópico de células T humanas; MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; NK, células citolíticas; OMS, Organización Mundial de la Salud.

Fuente: Modificado de Harris et al.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aspectos generales de las neoplasias linfoides malignas

Etiología y epidemiología

La leucemia linfoide crónica (*chronic lymphoid leukemia*, CLL) es la forma de leucemia más prevalente en los países occidentales. Aparece ante todo en adultos de edad avanzada y es muy rara en los niños. En Estados Unidos se diagnosticaron 8 190 casos nuevos en 2004, pero dada la gran supervivencia de este proceso, la prevalencia total es mucho mayor. La CLL es más frecuente en los varones que en las mujeres y se observa con mayor frecuencia en la raza blanca que en la negra; en Asia es poco frecuente. Se desconocen los factores causales de la leucemia linfoide crónica.

A diferencia de la CLL, las leucemias linfoides agudas (*acute lymphoid leukemias*, ALL) predominan en los niños y adultos jóvenes. La L3 o leucemia de Burkitt, que aparece en los niños de los países en vías de desarrollo, parece estar vinculada a la infección por el virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*, EBV) durante la infancia. Pero es mucho menos segura la explicación etiológica de otras variedades más frecuentes de la ALL. La ALL infantil aparece con mayor frecuencia en grupos de población de nivel socioeconómico alto. Los niños portadores de la trisomía del 21 (síndrome de Down) están más expuestos a padecer la leucemia linfoblástica aguda infantil y la leucemia mieloide aguda. En los niños pequeños expuestos a las radiaciones de alta energía aumenta el riesgo de aparición de una leucemia linfoblástica aguda de células T.

También es dudosa la causa de la ALL. Esta leucemia es poco frecuente en los adultos de mediana edad, pero su incidencia es mayor en los ancianos. Sin embargo, todavía es más frecuente en estos pacientes la leucemia mieloide aguda. La exposición a los agentes ambientales de origen industrial y a los productos químicos que se emplean en la agricultura, y el hábito de fumar podrían aumentar el riesgo de aparición de la ALL en la edad adulta.

El mayor peso de las pruebas sugiere que la enfermedad de Hodgkin proviene de linfocitos B. La incidencia de ella parece ser bastante estable, y en 2004 en Estados Unidos se diagnosticaron alrededor de 7 800 casos nuevos. La enfermedad de Hodgkin es más frecuente en la raza blanca que en la negra y afecta más a los varones que a las mujeres. Se ha observado una distribución bimodal con respecto a la edad en el momento del diagnóstico, con un pico de incidencia máxima en el tercer decenio de la vida y otro en el noveno decenio. Parte del incremento en edades tardías se puede atribuir a la confusión en entidades que tienen una imagen similar, como el linfoma anaplástico de células grandes y el linfoma de células B con abundantes células T. Los pacientes más jóvenes que se diagnostican en Estados Unidos padecen ante todo la variedad de esclerosis nodular de la enfermedad de Hodgkin. En cambio, los ancianos, los pacientes infectados por el VIH y quienes residen en los países del tercer mundo suelen presentar las formas de celularidad mixta o de disminución linfocitaria de la enfermedad de Hodgkin. La infección por el VIH es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad de Hodgkin. Además, hay un vínculo demostrado entre la infección por el EBV y la enfermedad de Hodgkin. El dato de una proliferación monoclonal u oligoclonal de células infectadas por el EBV en un 20 a 40% de los pacientes con enfermedad de Hodgkin ha convertido a este virus en una de las posibles causas de la enfermedad de Hodgkin, aunque se trata de un aspecto que todavía no está pro-bada definitivamente.

Por razones desconocidas en Estados Unidos la frecuencia de los linfomas no hodgkinianos aumentó a razón de 4% al año, entre 1950 y el decenio de 1990. Por causas no precisadas, en los últimos años parece haber disminuido el ritmo de incremento. En 2004 se diagnosticaron en ese país 54 000 casos nuevos de linfoma no hodgkiniano.

Estos linfomas son más frecuentes en los ancianos y en el sexo masculino. Los pacientes con estados de inmunodeficiencia primaria y secundaria están predispuestos a padecer linfomas no hodgkinianos. Tales son los pacientes infectados por el VIH, los que se han sometido a un trasplante de órganos y los que padecen deficiencias inmunitarias heredadas, síndrome seco y artritis reumatoide.

Existen diferencias geográficas respecto a la incidencia de los linfomas no hodgkinianos y sobre la forma de expresarse sus distintas variedades. Los linfomas de células T son más frecuentes en Asia que en los países occidentales, mientras que ciertas variedades de linfomas de células B, como el linfoma folicular, aparecen con mayor frecuencia en los países occidentales. Existe una variedad especial de linfoma no hodgkiniano, llamada linfoma angiocéntrico de células T nasales/citolíticas naturales (*natural killer*, NK) que tiene una curiosa distribución geográfica, ya que es más frecuente en el sudeste asiático y en algunas partes de Hispanoamérica. Otra clase de linfomas no hodgkinianos que se vincula con la infección por el virus linfotrópico de células T humanas (*human T cell lymphotropic virus*, HTLV) I se observa especialmente al sur del Japón y en el Caribe (cap. 172).

La aparición de los linfomas no hodgkinianos se ha atribuido a varios factores ambientales, como agentes infecciosos, contacto con productos químicos y los fármacos de los tratamientos médicos. En varios estudios se ha demostrado que el contacto con las sustancias químicas usadas en la agricultura se vincula con una incidencia más alta de linfomas no hodgkinianos. Los pacientes que han sido tratados de una enfermedad de Hodgkin pueden enfermar de linfomas no hodgkinianos, y no está claro si esto es una consecuencia de la enfermedad de Hodgkin o de su tratamiento. Con todo, la causa infecciosa de los linfomas no hodgkinianos es el campo donde se ha obtenido más rápidamente un mayor número de pruebas en los últimos años. En el cuadro 97-4 se citan los agentes infecciosos implicados en la aparición de los linfomas no hodgkinianos. El HTLV-I infecta a las células T y provoca directamente el desarrollo del linfoma de células T del adulto (*adult T cell lymphoma*, ATL) en un pequeño porcentaje de los pacientes infectados. El riesgo que se acumula durante toda la vida para la aparición del linfoma en un paciente infectado es de 2.5%. El virus es trasmitido por los linfocitos infectados que ingieren los lactantes de sus madres infectadas, o bien a través de la sangre, o por transmisión sexual. La mediana de edad de las personas que padecen un ATL es de unos 56 años, es decir, que existe un largo período de latencia. El virus HTLV-1 es también la causa de la paraparálisis espástica tropical, trastorno neurológico que surge con una frecuencia un poco mayor que la del linfoma y tiene un período de latencia más breve.

Cuadro 97-4. Agentes infecciosos que se vinculan con la aparición de neoplasias linfoides malignas

Agente infeccioso	Neoplasias linfoides malignas
Virus de Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt
	Linfoma postrasplante de órganos
	Linfoma difuso primario del SNC de células B grandes
	Enfermedad de Hodgkin
	Linfoma extraganglionar de células T/NK, de tipo nasal
HTLV-I	Leucemia/linfoma de células T del adulto
VIH	Linfoma difuso de células B grandes
	Linfoma de Burkitt
Virus de la hepatitis C	Linfoma linfoplasmocitario
Helicobacter pylori	Linfoma gástrico MALT
Herpesvirus humano 8	Linfoma primario con derrames
	Enfermedad de Castleman multicéntrica

Nota: SNC, sistema nervioso central; HTLV, virus linfotrópico de células T humanas; MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; NK, célula citolítica.

El EBV se ha vinculado con la aparición de linfoma de Burkitt en África central y de linfomas no hodgkinianos agresivos en pacientes inmunosuprimidos en países del hemisferio occidental. La mayor parte de los linfomas primarios en el sistema nervioso central (SNC) se han observado con la infección por EBV. La infección por el EBV muestra un vínculo estrecho con la aparición de linfomas extraganglionares nasales de células T/células NK en Asia y en Sudamérica. La infección por el VIH predispone a la aparición de linfomas no hodgkinianos de células B agresivos. El mecanismo de esta predisposición puede consistir en una sobreexpresión de la interleucina-6 por parte de los macrófagos infectados. La infección del estómago por la bacteria *Helicobacter pylori* favorece el desarrollo de linfomas MALT (tejido linfoide asociado a las mucosas [*mucosa-associated lymphoid tissue*]) del estómago. Esta asociación se basa en el hecho de que los pacientes tratados con antibióticos para erradicar *H. pylori* experimentan un retroceso de su linfoma MALT. Para provocar el linfoma, la bacteria no induce la transfor-mación maligna de los linfocitos, sino que despierta una reacción inmunitaria enérgica contra dicha bacteria y esa estimulación antigénica crónica es la que da lugar a la neoplasia. Los linfomas MALT de la piel pudieran provenir de infecciones por especies de *Borrelia*.

La infección crónica por el virus de la hepatitis C se ha asociado a la aparición de linfomas linfoplasmocitarios. El virus herpético humano 8 se vincula con linfomas difusos primarios en las personas infectadas por el VIH y a la enfermedad de Castleman multicéntrica, con adenopatías difusas acompañadas de ciertos síntomas generales como fiebre, malestar y pérdida de peso.

Aparte de los agentes infecciosos, hay otras enfermedades o contactos que pueden predisponer al desarrollo de los linfomas (cuadro 97-5).

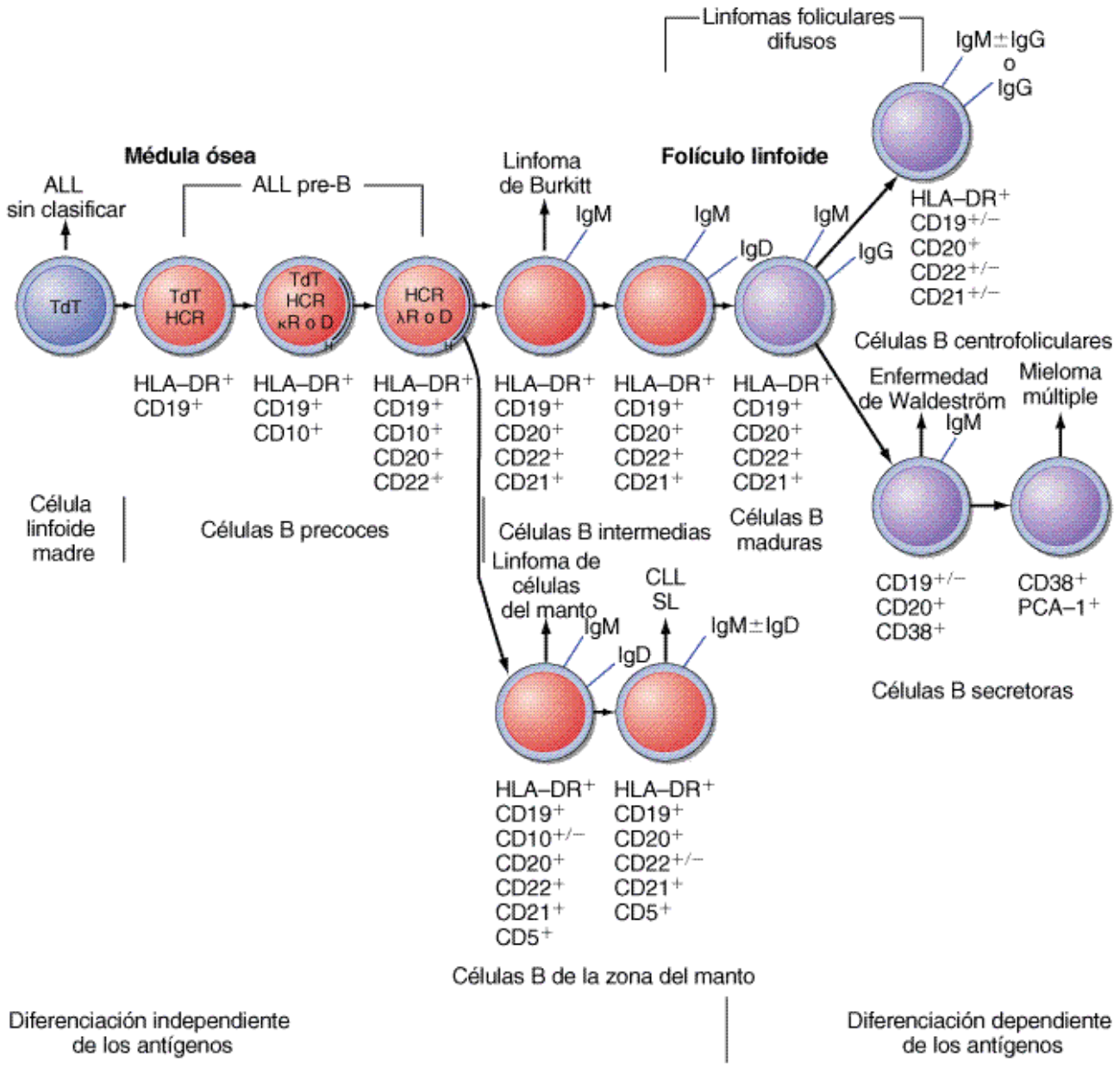
Cuadro 97-5. Enfermedades o exposiciones que aumentan el riesgo de aparición de linfomas malignos

Inmunodeficiencias hereditarias
Síndrome de Klinefelter
Síndrome de Chédiak-Higashi
Síndrome de ataxia-telangiectasia
Síndrome de Wiskott-Aldrich
Inmunodeficiencia común variable
Inmunodeficiencias adquiridas
Inmunodepresión yatrógena
Infección por VIH-1
Hipogammaglobulinemia adquirida
Enfermedades autoinmunitarias
Síndrome de Sjögren
Esprue celiaco
Artritis reumatoide y lupus eritematoso generalizado
Exposición a sustancias químicas o fármacos
Fenilhidantoína
Dioxinas, fenoxiherbicidas
Radiación
Quimioterapia y radioterapia anteriores

Inmunología

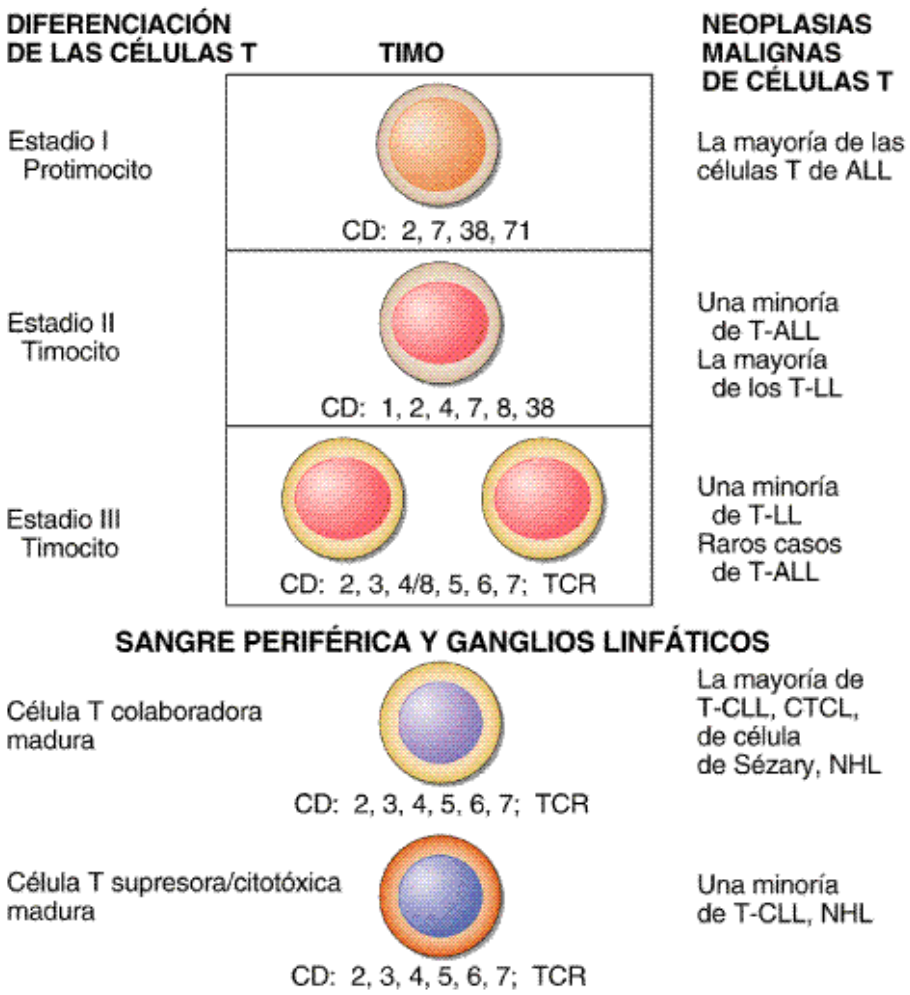
Todas las células linfoides proceden de un mismo progenitor hematopoyético que genera las líneas celulares linfoide, mieloide, eritroide, monocítica y megacariocítica. A través de una activación ordenada y sucesiva de varios factores de transcripción, las células evolucionan en primer lugar hacia la línea linfoide y luego producen las células B y T. Alrededor de 75% de todas las leucemias linfoides y 90% de todos los linfomas proceden de las células B. Una célula linfoide inicia su desarrollo y diferenciación en célula B cuando comienza a reordenar sus genes productores de inmunoglobulinas. En la figura 97-1 se ofrece la secuencia de las cambios celulares, incluidos los del fenotipo de la superficie celular, que caracterizan a la aparición de una célula B normal. Una célula linfoide queda comprometida a diferenciarse en célula T cuando emigra al timo y reordena los genes de los receptores de los antígenos propios de la célula T. En la figura 97-2 se describe la secuencia de los fenómenos que caracterizan el desarrollo de la célula T.

FIGURA 97-1.



Pasos de la diferenciación de la célula B normal y su relación con los linfomas de células B. Los marcadores celulares que se utilizan para distinguir los estadios del desarrollo son: HLA-DR, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD5 y CD38. La transferasa terminal (TdT) es una enzima celular. El reordenamiento del gen de las cadenas pesadas (*heavy chain gene rearrangement,* HCR) y el reordenamiento o la deleción de las cadenas ligeras (κ R o D, λ R o D) de las inmunoglobulinas se producen en las primeras fases del desarrollo de las células B. Se ha representado el estadio de diferenciación aproximadamente normal que se asocia a un determinado linfoma. ALL, leucemia linfoide aguda; CLL, leucemia linfoide crónica; SL, linfoma linfocítico de células pequeñas (*small lymphocytic lymphoma*).

FIGURA 97-2.



Pasos de la diferenciación de la célula T normal y su relación con los linfomas de células T. Los marcadores celulares que se utilizan para distinguir los estadios del desarrollo son CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD38 y CD71. Los receptores de antígenos de las células T (*T cell antigen receptor*, TCR) se reordenan en el timo, y las células T maduras emigran a los ganglios y a la sangre periférica. ALL, leucemia linfoide aguda; T-ALL, ALL de células T; T-LL; linfoma linfoblástico de células T; T-CLL, leucemia linfoide crónica de células T; CTCL, linfoma cutáneo de células T (*cutaneous T cell lymphoma*); NHL, linfoma no hodgkiniano (*non-Hodgkin's lymphoma*).

Aunque las neoplasias linfoides malignas conservan con frecuencia el fenotipo de superficie celular propio de las células linfoides en determinadas etapas de su diferenciación, este dato tiene pocas consecuencias. El llamado estadio de diferenciación de un linfoma maligno no permite pronosticar su evolución natural. Así, la leucemia linfoide más agresiva clínicamente es la leucemia de Burkitt, cuyo fenotipo corresponde al de una célula B madura centrofolicular portadora de IgM. Las leucemias que llevan el fenotipo inmunitario de superficie celular correspondiente a las células más primitivas (p. ej., la ALL pre-B, CD10+) son menos agresivas y más sensibles al tratamiento curativo que las células de la leucemia de Burkitt aparentemente "más maduras". Además, el estadio de diferenciación que al parecer ofrece la célula maligna no se corresponde con el estadio en que se produjeron las lesiones genéticas que provocaron la transformación maligna. Por ejemplo, el linfoma folicular posee el fenotipo de superficie celular propio de una célula centrofolicular, pero su translocación cromosómica característica, la t(14;18), que consiste en la yuxtaposición de un gen *bcl-2* antiapoptótico al gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (véase más adelante en el presente capítulo), debió producirse en las primeras fases de la ontogenia a causa de un error en el proceso del reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas. Se ignora por qué los pasos siguientes que causaron la transformación maligna se manifestaron en la diferenciación de una célula del centro del folículo.

El principal valor que tiene la identificación del fenotipo de la superficie celular es que ayuda a hacer el diagnóstico diferencial de los tumores linfoides que tienen aspecto semejante en el examen con el microscopio

óptico. Por ejemplo, la hiperplasia folicular benigna puede parecerse al linfoma folicular; sin embargo, la demostración de que todas las células son portadoras del mismo isotipo de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas indica que se trata de una proliferación clonal, y no de una respuesta policlonal a estímulos exógenos.

Consideraciones genéticas

Las neoplasias malignas de células linfoides se vinculan con alteraciones genéticas repetidas. Aunque no se han encontrado, se supone que cada clase de neoplasia linfoide tiene anomalías genéticas específicas. Las alteraciones genéticas que conocemos pueden identificarse a distintos niveles; por ejemplo, hay cambios cromosómicos fácilmente visibles (es decir, translocaciones, aumentos o pérdidas de material genético); reordenamientos de ciertos genes que pueden detectarse o no mediante estudios citogenéticos; y sobreexpresiones, subexpresiones o mutaciones de determinados genes. Reviste especial importancia la mutación o la expresión alterada de ciertas proteínas. En muchos linfomas existen ciertas translocaciones cromosómicas equilibradas que afectan a los genes de los receptores de los antígenos; a los genes de las inmunoglobulinas situados en los cromosomas 2, 14 y 22 de las células B; y a los genes de los recep-tores de los antígenos de las células T que se encuentran en los cromosomas 7 y 14 de las células T. El reordenamiento de los segmentos cromosómicos que permite la aparición de receptores maduros de los antígenos tiene que generar un sitio vulnerable a la recombinación anómala. Las células son todavía más sensibles a la adquisición de mutaciones cuando están madurando en los centros germinales; la for-mación de anticuerpos de mayor afinidad exige que las mutaciones ocurran en los genes de la región variable que están en los centros germinales. También pueden aparecer mutaciones de otros genes de las inmunoglobulinas, por ejemplo, del *bcl-6*.

En el caso del linfoma difuso de células B grandes, la translocación t(14;18) aparece aproximadamente en 30% de los pacientes y provoca la sobreexpresión del gen *bcl-2* situado en el cromosoma 18. Hay otros pacientes que no tienen esa translocación y que sobreexpresan también la proteína BCL-2. Esta proteína participa en la inhibición de la apoptosis, es decir, en el mecanismo de la muerte celular que suelen inducir los fármacos de la quimioterapia citotóxica. Se ha observado que los pacientes cuyos tumores sobreexpresan la proteína BCL-2 sufren mayor número de recidivas, y que esto no ocurre en los enfermos cuyos linfomas tienen sólo la translocación. Por tanto, ciertos mecanismos genéticos tienen repercusiones clínicas.

En el cuadro 97-6 se recogen las translocaciones y los oncogenes asociados que mejor se han demostrado en varias clases de neoplasias linfoides malignas. En algunos casos, como en la asociación de la t(14;18) al linfoma folicular, de la t(2;5) al linfoma anaplásico de células T grandes/células nulas, de la t(8;14) al linfoma de Burkitt, y de la t(11;14) al linfoma de células del manto, la inmensa mayoría de los pacientes muestra esas alteraciones. En otros tipos de linfomas donde sólo una minoría de los pacientes padece tumores que expresan unas alteraciones genéticas específicas, esos defectos pueden tener valor pronóstico. No se conoce ninguna alteración genética específica de la enfermedad de Hodgkin aparte de la aneuploidia.

Cuadro 97-6. Translocación citogenética y oncogenes asociados que suelen encontrarse en las neoplasias linfoides malignas

Enfermedad	Alteración citogenética	Oncogén
CLL/linfoma linfocítico de células pequeñas	t(14;15)(q32,q13)	—
Linfoma MALT	t(11;18)(q21;q21)	—
Leucemia linfoide aguda de precursores de las células B	t(9;22)(q34;q11) o sus variedades	BCR/ABL
	t(4;11)(q21;q23)	AF4, ALLI
Leucemia linfoide aguda de células precursoras	t(9;22)	BCR, ABL
	t(1;19)	E2A, PBX
	t(17;19)	HLF, E2A

	t(5;14)	IL3, IGμ
Linfoma de células del manto	t(11;14)(q13;q32)	BCL-1, IgH
Linfoma folicular	t(14;18)(q32;q21)	BCL-2, IgH
Linfoma difuso de células grandes	t(3;-)(q27;-)[a]	BCL-6
	t(17;-)(p13;-)	p53
Linfoma de Burkitt, leucemia de Burkitt	t(8;-)(q24;-)[a]	C-MYC
Linfoma anaplásico de células grandes CD30+	t(2;5)(q23;q35)	ALK
Linfoma linfoplasmocitoide	t(9;14)(p13;q32)	—

[a] En estos genes, las translocaciones pueden estar circunscritas en muchos sitios.

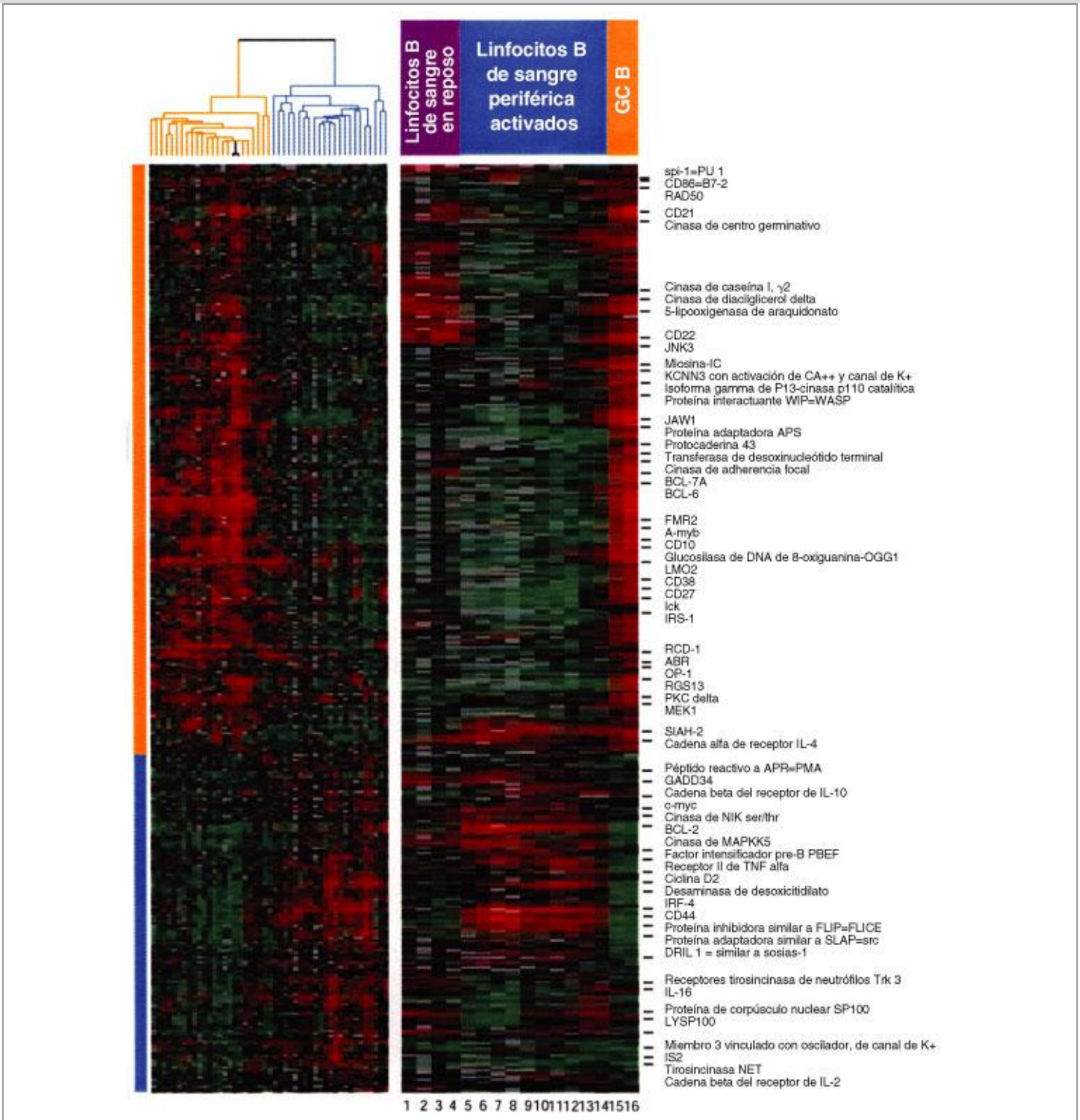
Abreviaturas: CLL, leucemia linfoide crónica; MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; IgH, cadena pesada de inmunoglobulina (*immunoglobulin heavy chain*).

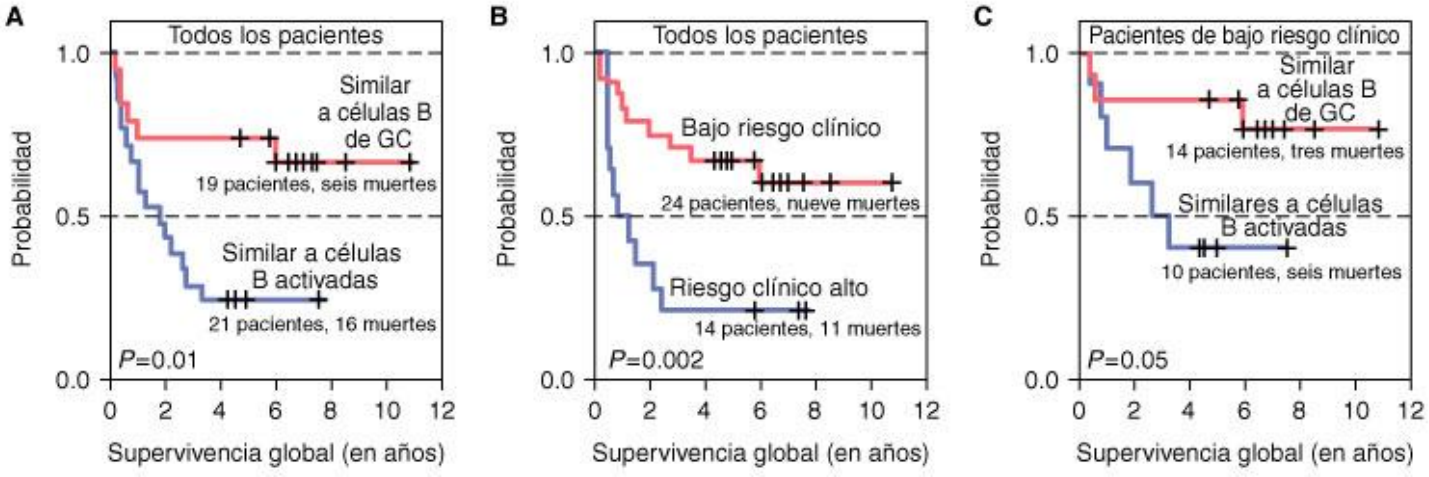
En la CLL típica de células B, la trisomía del 12 indica peor pronóstico. Los defectos genéticos de la ALL de adultos y niños tienen valor pronóstico importante. Los pacientes cuyos tumores muestran la t(9;22) tienen un pronóstico mucho peor que quienes no tienen esa translocación. Otras alteraciones genéticas que suelen aparecer en los adultos con ALL son la t(4;11) y la t(8;14). La t(4;11) se asocia a edades más jóvenes, al predominio en mujeres, a cifras de leucocitos más altas y a la morfología L1. La t(8;14) se vincula con edades más avanzadas, al predominio en varones, a la afección frecuente del sistema nervioso central (SNC) y a la morfología L3. Ambas tienen mal pronóstico. En la ALL de los niños se ha comprobado que la hiperdiploidía tiene un pronóstico favorable.

El perfil génico obtenido con el empleo de tecnología de configuraciones permite la evaluación simultánea de la expresión de millares de genes. La técnica en cuestión genera la posibilidad de identificar nuevos genes de importancia patológica en linfomas; la detección de perfiles de expresión génica con importancia diagnóstica o pronóstica, y la definición de nuevos objetivos terapéuticos. La identificación de perfiles de expresión génica es una tarea compleja y obliga a usar técnicas matemáticas complejas. Los resultados satisfactorios iniciales con esta técnica en los linfomas incluyeron la identificación de subtipos que no habían sido reconocidos, del linfoma difuso de células B grandes cuyos perfiles de expresión génica se asemejan a los de las células B foliculares centrales, o las células B activadas, de sangre periférica (fig. 97-3). Los individuos con un linfoma que tiene un perfil de células B de expresión génica propia de centro germinativo tienen un pronóstico considerablemente mejor que aquellos cuyo linfoma sigue un perfil que se asemeja al observado en las células B activadas, de sangre periférica. El pronóstico mejor en tales casos no depende de otros factores de pronóstico identificados y brinda la oportunidad de seleccionar mejores tratamientos para estos subgrupos de enfermos. Se ha generado información similar en el caso del linfoma folicular y el de células del manto. El objetivo aún no alcanzado sigue siendo el suministro de información respecto a tales técnicas dentro de un marco cronológico clínicamente útil.

FIGURA 97-3.




Linfocitos B de sangre en reposo
Linfocitos B de sangre periférica activados
GC B
spi-1=PU 1
CD86=B7-2
RAD50
CD21
Cinasa de centro germinativo
Cinasa de caseína I, γ2
Cinasa de diacilglicerol delta
5-lipooxigenasa de araquidonato
CD22
JNK3
Miosina-IC
KCNN3 con activación de CA++ y canal de K+
Isoforma gamma de P13-cinasa p110 catalítica
Proteína interactuante WIP=WASP
JAW1
Proteína adaptadora APS
Protocaderina 43
Transferasa de desoxinucleótido terminal
Cinasa de adherencia focal
BCL-7A
BCL-6
FMR2
A-myb
CD10
Glucosilasa de DNA de 8-oxiguanina-OGG1
LMO2
CD38
CD27
lck
IRS-1
RCD-1
ABR
OP-1
RGS13
PKC delta
MEK1
SIAH-2
Cadena alfa de receptor IL-4
Péptido reactivo a APR=PMA
GADD34
Cadena beta del receptor de IL-10
c-myc
Cinasa de NIK ser/thr
BCL-2
Cinasa de MAPKK5
Factor intensificador pre-B PBEF
Receptor II de TNF alfa
Ciclina D2
Desaminasa de desoxicitidilato
IRF-4
CD44
Proteína inhibidora similar a FLIP=FLICE
Proteína adaptadora similar a SLAP=src
DRIL 1 = similar a sosias-1
Receptores tirosincinasa de neutrófilos Trk 3
IL-16
Proteína de corpúsculo nuclear SP100
LYSP100
Miembro 3 vinculado con oscilador, de canal de K+
IS2
Tirosincinasa NET
Cadena beta del receptor de IL-2
1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16


A
Todos los pacientes
Similar a células B de GC
19 pacientes, seis muertes
Similar a células B activadas
21 pacientes, 16 muertes
P=0.01
Probabilidad
1.0
0.5
0.0
0 2 4 6 8 10 12
Supervivencia global (en años)
B
Todos los pacientes
Bajo riesgo clínico
24 pacientes, nueve muertes
Riesgo clínico alto
14 pacientes, 11 muertes
P=0.002
Probabilidad
1.0
0.5
0.0
0 2 4 6 8 10 12
Supervivencia global (en años)
C
Pacientes de bajo riesgo clínico
Similar a células B de GC
14 pacientes, tres muertes
Similares a células B activadas
10 pacientes, seis muertes
P=0.05
Probabilidad
1.0
0.5
0.0
0 2 4 6 8 10 12
Supervivencia global (en años)

Relación que tienen diversos perfiles de expresión génica con los resultados del tratamiento de linfoma difuso de grandes células B. El conjunto superior indica el perfil de expresión de un gran número de genes expresados en linfocitos, en neoplasias de enfermos del linfoma recién mencionado, que ha sido reconocido como una entidad morfológicamente heterogénea, pero que en épocas pasadas no se había podido "duplicar" su clasificación. Se identifican dos perfiles dominantes, uno que remeda las células B de centros germinativos y otra que remeda los linfocitos B activados de sangre periférica. Los esquemas inferiores indican la relación entre la expresión génica y los resultados clínicos. *A.* Los gráficos de supervivencia de Kaplan-Meier de todos los pacientes elaborados con base en el perfil génico indican diferencias relevantes entre los tipos de células B del centro folicular y los activados (de sangre periférica). *B.* Supervivencia según el gráfico de Kaplan-Meier de enfermos, con base en las puntuaciones IPI. *C.* Gráficos de supervivencia de Kaplan-Meier que indican que en personas con IPI de bajo riesgo, el perfil de expresión génica posee importancia pronóstica. (IPI, Índice Pronóstico Internacional.)

Estudio del paciente

Independientemente del tipo de neoplasia linfoide, el estudio que debe iniciarse en el paciente comprende la confección de una historia detallada y de una exploración física minuciosa. Esto ayudará a confirmar el diagnóstico, a identificar aquellas manifestaciones de la enfermedad a las que hay que prestar atención preferente y a seleccionar los estudios complementarios que van a caracterizar mejor el estado del paciente para, seguidamente, poder elegir el tratamiento más idóneo. Es superfluo insistir en la importancia de una historia y una exploración bien hechas. Los datos que se obtienen con ellas ayudan a reconsiderar el diagnóstico, a encontrar pistas sobre la causa, a precisar el estadio de la enfermedad y a lograr una compenetración entre el médico y el paciente que ayude a elaborar y a poner en marcha un plan terapéutico.

El estudio de los pacientes de ALL finaliza después de obtener unos recuentos sanguíneos completos y unos datos bioquímicos relativos al estado funcional de los principales órganos, una biopsia de la médula ósea con estudios genéticos e inmunitarios, y una punción lumbar. Esto último es necesario para descartar una afección oculta del SNC. Con esto, la mayoría de los pacientes ya están en condiciones de empren-der el tratamiento. En la ALL, el pronóstico depende de las características genéticas del tumor, de la edad del paciente, de la cifra de leucocitos, de la situación funcional de los principales órganos y del estado clínico general del enfermo.

El estudio del paciente con una CLL comprende unos recuentos sanguíneos completos, unos análisis bioquímicos que indiquen el estado funcional de los principales órganos, una electroforesis de las proteínas plasmáticas y una biopsia medular. Sin embargo, algunos médicos creen que no siempre se necesita una biopsia medular para el diagnóstico. A menudo, se realizan estudios de imagen del tórax y el abdomen para descubrir adenopatías patológicas. Los pacientes con CLL típica de células B pueden dividirse por el pronóstico en tres grandes grupos. Los pacientes cuya leucemia afecta sólo a la sangre y la médula ósea, pero que no tienen adenopatías, organomegalias ni signos de hipofunción medular son los que tienen mejor pronóstico. Los que tienen adenopatías y organomegalias tienen un pronóstico intermedio, menos favorable, y los pacientes con insuficiencia de la médula ósea, definida por una hemoglobina <100 g/L (10 g/100 ml) o una cifra de plaquetas <100 000/μl son los que tienen peor pronóstico. Conviene aclarar la patogenia de la anemia y la trombocitopenia. El pronóstico empeora cuando cualquiera de esas dos alteraciones se deben a infiltración progresiva de la médula ósea y a la desaparición de una médula productiva. Ahora bien, cualquiera de ellas puede deberse a fenómenos autoinmunitarios o al hiperesplenismo que puede desarrollarse en el curso de la enfermedad. Estos mecanismos de destrucción medular suelen ser totalmente reversibles (glucocorticoides en los procesos autoinmunitarios; esplenectomía en el hiperesplenismo) y no influyen en el pronóstico de la enfermedad.

Se han ideado dos métodos de estadificación, que están muy difundidos, y que concuerdan con estos grupos pronósticos (cuadro 97-7). Los pacientes con una CLL típica de células B pueden tener complicaciones durante la evolución de su proceso a causa de alteraciones inmunitarias como anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria e hipogammaglobulinemia. Los pacientes con hipogammaglobulinemia mejoran cuando se les administra gammaglobulina periódicamente (cada mes). Dada su carestía, la gammaglobulina no se emplea hasta que el paciente sufre una infección importante. Estas alteraciones no tienen una significación pronóstica clara y no deben utilizarse para estadificar al paciente.

Cuadro 97-7. Estadificación de la leucemia linfoide habitual de células B

Estadio	Manifestaciones clínicas	Supervivencia media, años
SISTEMA RAI		
0: Riesgo bajo	Sólo linfocitosis en sangre y médula ósea	>10
I: Riesgo intermedio	Linfocitosis + linfadenopatías + esplenomegalia: ± hepatomegalia	7
II		
III: Riesgo alto	Linfocitosis + anemia	1.5
IV	Linfocitosis + trombocitopenia	
SISTEMA DE BINET		
A	Adenopatías palpables en menos de tres zonas; sin anemia ni trombocitopenia	>10
B	Tres o más zonas ganglionares afectadas; sin anemia ni trombocitopenia	7
C	Hemoglobina ≤10 g/100 ml, o plaquetas <100 000/μl	2

El estudio de los pacientes con enfermedad de Hodgkin o con linfomas no hodgkinianos es parecida. En ambos casos, la identificación exacta del estadio anatómico es una parte importante de la evaluación. El sistema de estadificación que se utiliza es la clasificación de Ann Arbor, que originalmente fue ideada para separar las variedades de la enfermedad de Hodgkin (cuadro 97-8).

Cuadro 97-8. Estadificación de Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin

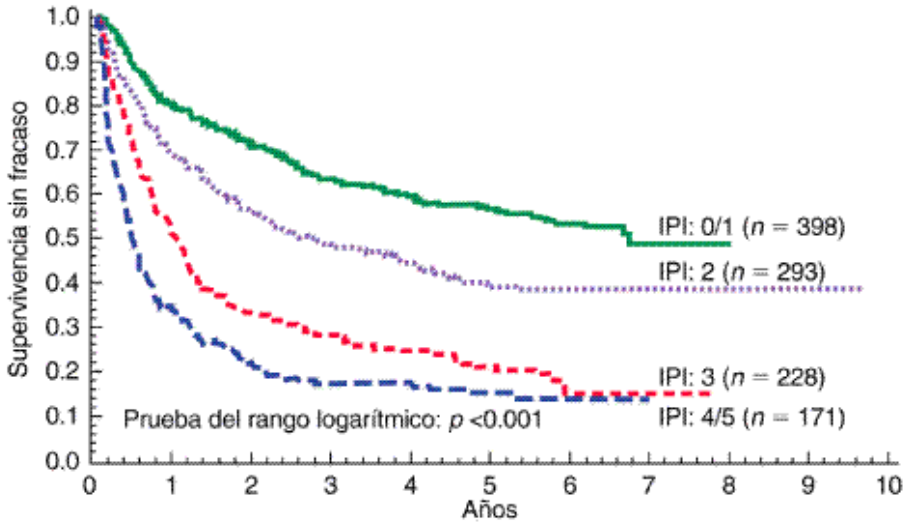
Estadio	Definición
I	Afección de una sola región ganglionar o estructura linfoidea (p. ej., bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Afección de dos o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma (el mediastino se considera un solo sitio; los ganglios hiliares se consideran "lateralizaciones" y la afección de ambos lados corresponde al estadio II de la enfermedad)
III	Afección de regiones ganglionares o de estructuras linfoideas a ambos lados del diafragma
III_1	Afección subdiafragmática circunscrita al bazo, ganglios del hilio esplénico, ganglios celiacos o ganglios porta
III_2	Afección subdiafragmática extendida a los ganglios paraaórticos, ilíacos o mesentéricos, más las estructuras afectadas en III_1
IV	Afección de zona(s) extraganglionar(es) más allá de las llamadas "E"
	Más de una afección extraganglionar en cualquier sitio
	Cualquier afección del hígado o de la médula ósea
A	Sin síntomas
B	Pérdida inexplicable de >10% del peso corporal en los últimos seis meses antes de efectuar la estadificación
	Fiebre inexplicable, persistente o recidivante con temperaturas >38°C en el mes anterior
	Sudores profusos, nocturnos y recidivantes en el mes anterior
E	Afección única, confinada a tejidos extralinfáticos, salvo el hígado y la médula ósea

El estudio de los pacientes con enfermedad de Hodgkin comprende en general un recuento sanguíneo completo, tasa de eritrosedimentación, análisis bioquímicos que indiquen el estado funcional de los órganos más importantes; una tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT) del tórax, del abdomen y la pelvis, y biopsia de la médula ósea. No se necesita en absoluto la tomografía de emisión positrónica (*positron emission tomography*, PET) ni la gammagrafía con galio para la estadificación primaria, pero la que se efectúa al terminar el tratamiento permite evaluar anormalidades radiográficas persistentes, en particular en el mediastino. Saber que PET o la gammagrafía de galio tienen signos anormales desde antes del tratamiento, puede resultar útil en tal evaluación. En casi todos los casos, estos estudios permitirán la asignación del

estadio anatómico y la elaboración de un plan terapéutico.

En los pacientes con linfomas no hodgkinianos se suele efectuar la misma evaluación que se ha descrito en los pacientes con enfermedad de Hodgkin. Además, en esa evaluación suelen estar incluidos los niveles séricos de deshidrogenasa láctica (*lactate dehydrogenase*, LDH) y de microglobulina β_2 y la electroforesis de las proteínas plasmáticas. El estadio anatómico se asigna de la misma manera que en la enfermedad de Hodgkin. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con linfomas no hodgkinianos se determina mejor usando el International Prognostic Index (Índice Pronóstico Internacional, IPI) (cuadro 97-9). Se trata de un buen factor de predicción de todas las variedades del linfoma no hodgkiniano. La puntuación del IPI se asigna a cada paciente según que existan o no cinco factores negativos para el pronóstico, pudiendo encontrarse desde cinco hasta ninguno de esos factores. En la figura 97-4 se ofrece la significación pronóstica de esta puntuación en 1 300 pacientes con todas las formas de linfomas no hodgkinianos. La tomografía computadorizada se utiliza sistemáticamente en la evaluación de personas con todos los subtipos del linfoma no hodgkiniano, pero son mucho más útiles la PET y la gammagrafía de galio en subtipos agresivos, como el linfoma difuso de células B grandes, que en subtipos más "indolentes" como el linfoma folicular o el de linfocitos pequeños.

FIGURA 97-4.



Relación del International Prognostic Index (Índice Pronóstico Internacional, IPI) para supervivencia. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia de 1 300 pacientes afectados por varias clases de linfomas estratificados de acuerdo con el Índice Pronóstico Internacional.

Cuadro 97-9. Índice pronóstico internacional de los linfomas no hodgkinianos

Cinco factores clínicos de riesgo:	
Edad ≥60 años	
Niveles séricos altos de deshidrogenasa láctica	
Clase funcional ≥2 (ECOG) o ≤70 (de Karnofsky)	
Estadio III o IV de la clasificación de Ann Arbor	
Afección extraganglionar en más de un sitio	
A cada paciente se le asigna un número por cada factor de riesgo que presenta	
Se reúne a los pacientes en grupos distintos según el tipo de linfoma	
Para el linfoma difuso de células B grandes:	
0, 1 factores = riesgo bajo	35% de los casos: supervivencia a 5 años de 73%
2 factores = riesgo bajo o intermedio	27% de los casos: supervivencia a 5 años de 51%
3 factores = riesgo alto o intermedio	22% de los casos: supervivencia a 5 años de 43%

4, 5 factores = riesgo alto	16% de los casos: supervivencia a 5 años de 26%

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana
a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Manifestaciones clínicas, tratamiento y pronóstico de las distintas neoplasias linfoides malignas

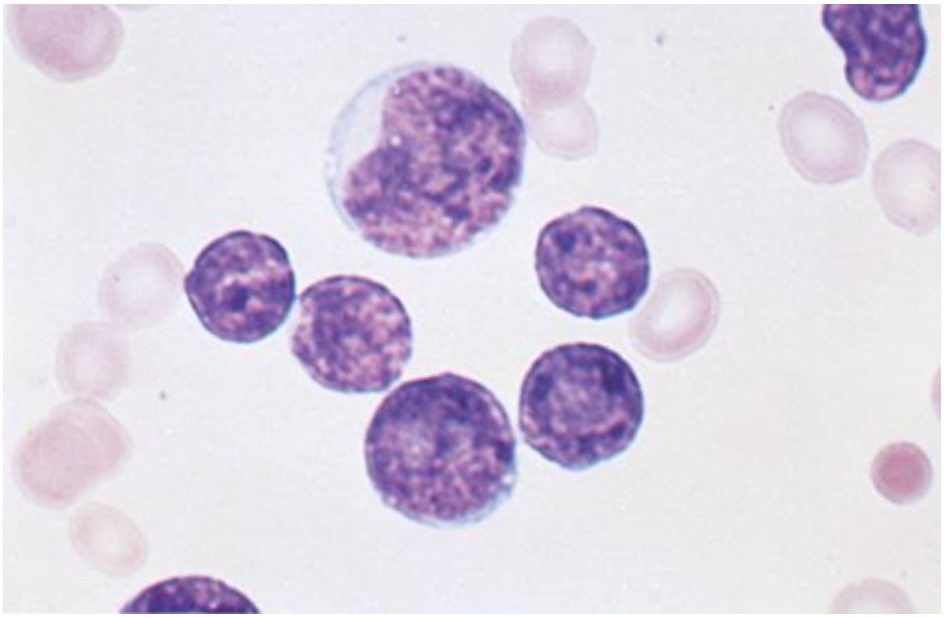
Neoplasias de los precursores de las células b

Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de las células B

El cáncer más frecuente de los niños es la leucemia linfoblástica aguda (ALL) de células B. Este proceso puede manifestarse también como un linfoma en los adultos o los niños, pero es bastante rara esa forma de presentación.

Las células malignas de los pacientes con leucemia linfoblástica de precursores de las células B se forman casi siempre a partir de las células pre-B. Por lo común, los pacientes presentan signos de insuficiencia de la médula ósea, como palidez, cansancio, hemorragias, fiebre e infecciones relacionadas con las citopenias hemoperiféricas. Los recuentos sanguíneos muestran constantemente anemia y trombocitopenia, pero también puede haber leucopenia, cifras normales de leucocitos o leucocitosis, dependiendo ante todo del número de células malignas circulantes (fig. 97-5). Los pacientes que presentan leucemia suelen tener localizaciones extraganglionares del proceso que pueden manifestar-se por adenopatías, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia, afección del SNC, aumento del tamaño de los testículos e infiltración cutánea.

FIGURA 97-5.



Leucemia linfoblástica aguda. El tamaño de las células es heterogéneo; ellas tienen núcleos redondos o contorneados, proporción núcleo/citoplásmica alta y no muestran gránulos citoplásmicos.

El diagnóstico suele establecerse por biopsia medular al apreciarse una infiltración de linfoblastos malignos, y se confirma al demostrar el inmunofenotipo de célula pre-B (fig. 97-1) y muchas veces también las alteraciones citogenéticas características (cuadro 97-6). Los pacientes con ALL de precursores de las células B tienen mal pronóstico cuando el recuento leucocitario es muy alto, cuando hay síntomas de afección del SNC o cuando se encuentran alteraciones citogenéticas desfavorables. Por ejemplo, en los adultos con leucemia linfoblástica de células B se detecta con frecuencia la t(9;22), un signo de muy mal pronóstico.

Tratamiento

El tratamiento de los pacientes con leucemia linfoblástica de precursores de las células B comprende la inducción de una remisión utilizando una pauta de quimioterapia combinada, una fase de consolidación que consiste en la administración sistémica general de fármacos en dosis altas y de un tratamiento para erradicar la afección del SNC, y al final, un período de tratamiento continuo para evitar las recidivas y conseguir la curación. En los niños, el porcentaje total de curaciones es de 85%, mientras que alrededor de 50% de los adultos sobrevive prolongadamente sin signos de la enfermedad. Esto último es consecuencia del gran porcentaje de alteraciones citogenéticas desfavorables que presentan los adultos con leucemia linfoblástica de células pre-B.

El linfoma linfoblástico de precursores de células B es una forma rara de manifestarse las neoplasias linfoblásticas de precursores de las células B. En estos pacientes, el proceso suele transformarse pronto en una leucemia y el tratamiento es el mismo que el de los enfermos que presentan leucemia desde el primer momento. Se ha descrito un gran porcentaje de curaciones en los pocos pacientes en que la enfermedad está acantonada en los ganglios linfáticos.

Neoplasias de células B maduras (periféricas)

Linfoma linfocítico de células pequeñas/leucemia linfoide crónica de células B

El linfoma linfocítico de células pequeñas/CLL de células B es, con mucha diferencia, la forma más frecuente de leucemia linfoide, y las formas que se manifiestan por linfoma representan cerca de 7% de los linfomas no hodgkinianos. Como su nombre lo indica puede presentarse en forma de leucemia o de linfoma. En el cuadro 97-10 se ofrecen los principales datos clínicos de la leucemia linfocítica de células pequeñas/CLL de células B.

Cuadro 97-10. Datos clínicos de los pacientes con formas frecuentes de los linfomas no hodgkinianos (NHL)

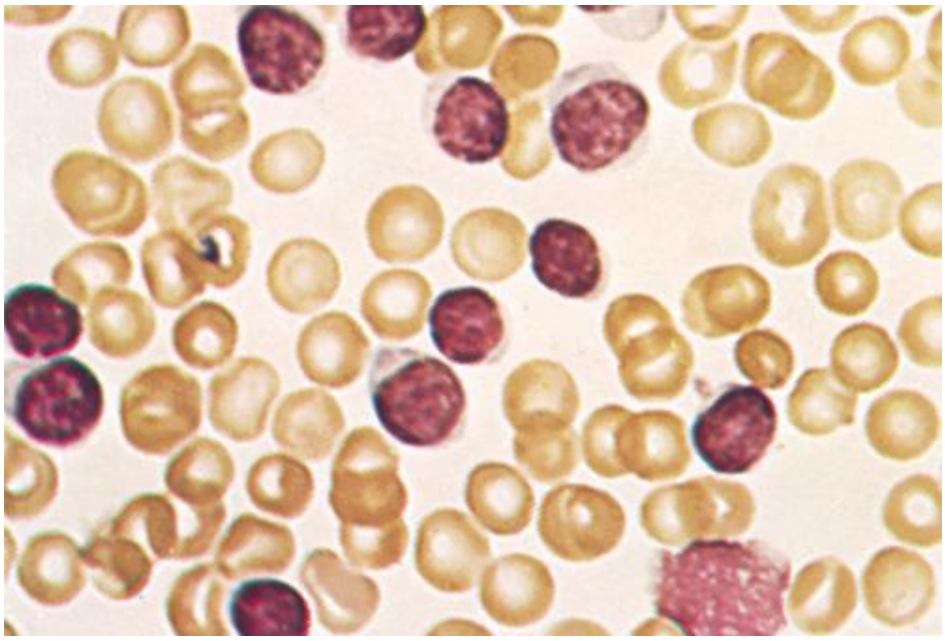
Enfermedad	Mediana de edad, años	Frecuencia en niños	Varones, %	Estadios I/II frente a III/IV, %	Síntomas B, %	Afección de médula ósea, %	Afección del tubo digestivo, %	Supervivencia a los cinco años, %
Leucemia linfocítica crónica de células B/ linfoma linfocítico de células pequeñas	65	Rara	53	9 frente a 91	33	72	3	51
Linfoma de células del manto	63	Raro	74	20 frente a 80	28	64	9	27
Linfoma extraganglionar de la zona marginal de células B de tipo MALT	60	Raro	48	67 frente a 33	19	14	50	74
Linfoma folicular	59	Raro	42	33 frente a 67	28	42	4	72
Linfoma difuso de células B grandes	64	Aproximadamente 25% de los NHL en niños	55	54 frente a 46	33	16	18	46
Linfoma de Burkitt	31	Aproximadamente 30% de los NHL en niños	89	62 frente a 38	22	33	11	45

Linfoma linfoblástico de precursores de las células T	28	Aproximadamente 40% de los NHL en niños	64	11 frente a 89	21	50	4	26
Linfoma anaplásico de células T grandes/nulas	34	Frecuente	69	51 frente a 49	53	13	9	77
Linfoma no hodgkiniano de células T periféricas	61	Aproximadamente 5% de los NHL en niños	55	20 frente a 80	50	36	15	25

Nota: MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; NHL, linfomas no hogkinianos (*non-Hodgkin's lymphomas*).

El diagnóstico de la CLL de células B típicas se establece al encontrar un gran número de linfocitos circulantes (es decir, $>4 \times 10^9$/L, y a menudo, $>10 \times 10^9$/L) (fig. 97-6) que son células B monoclonales que poseen el antígeno CD5. El diagnóstico se confirma al detectar una infiltración de la médula ósea por esas mismas células. Los frotis de sangre periférica de estos pacientes suelen revelar muchas sombras o "manchas nucleares" (en "cesto"), que son restos nucleares de las células que han quedado dañadas por las fuerzas de cizallamiento que se emplean para obtener las extensiones sanguíneas. Si se realizan estudios citogenéticos, se encuentra la trisomía del 12 en cerca de 25 a 30% de los pacientes. También se observan alteraciones del cromosoma 13.

FIGURA 97-6.



Leucemia linfocítica crónica. El número de leucocitos en sangre periférica es grande y se debe a una mayor cantidad de linfocitos pequeños, diferenciados y de aspecto normal. Los linfocitos en la leucemia son frágiles y un número importante de ellos están rotos y "sucios" en el frotis de sangre.

Si la primera manifestación es una adenopatía y se realiza una biopsia ganglionar, los anatomopatólogos suelen tener pocas dificultades para establecer el diagnóstico de linfoma linfocítico de células pequeñas basándose en los rasgos morfológicos y en el inmunofenotipo. Pero incluso en casi 70 a 75% de estos pacientes la médula ósea estará infiltrada y a menudo habrá linfocitos B monoclonales circulantes en la sangre periférica.

El diagnóstico diferencial de la CLL de células B típicas debe hacerse con muchos procesos, como se indica en el cuadro 97-1. Con la inmunofenotipificación se pueden descartar las neoplasias de las células T y, a menudo también, otros procesos malignos de las células B. Por ejemplo, sólo el linfoma de células del manto y la CLL de células B típicas suelen ser CD5-positivas. El linfoma linfocítico de células B pequeñas típicas puede confundirse con otros procesos de las células B, incluido el linfoma linfoplasmocitario (es decir,

la manifestación hística de la macroglobulinemia de Waldenström), el linfoma de células B de la zona marginal ganglionar y el linfoma de células del manto. Además, algunos linfomas linfocíticos de células pequeñas tienen zonas pobladas por células grandes que pueden confundirse con las de un linfoma difuso de células B grandes. Resulta esencial que un hematólogo experto distinga estos procesos.

La CLL de células B típicas suele descubrirse casualmente cuando se obtienen unos recuentos sanguíneos completos por alguna otra razón. Sin embargo, las molestias que podrían llevar al diagnóstico son cansancio, infecciones frecuentes y aparición de adenopatías. Se debe pensar en una CLL de células B típicas en los pacientes que consultan por anemia hemolítica o por trombocitopenia autoinmunitaria. También se ha observado la vinculación de la CLL de células B con la aplasia eritrocitaria. Cuando este proceso se manifiesta por un linfoma, el dato más frecuente es el dato de adenopatías asintomáticas de aparición reciente, acompañadas o no de esplenomegalia. En el cuadro 97-7 se ofrecen los sistemas de estadificación que se utilizan para establecer el pronóstico de los pacientes con CLL de células B típicas. En el cuadro 97-9 se señala el IPI de los linfomas no hodgkinianos que también permite establecer el pronóstico de estos pacientes. La evaluación de un paciente diagnosticado recientemente de linfoma linfocítico de células pequeñas/CLL de células B típicas abarca muchos de los estudios que se citan en el cuadro 97-11, donde se describe la evaluación inicial de un paciente nuevo con linfoma no hodgkiniano. Además, hay que prestar atención especial al dato de alteraciones inmunitarias, como la anemia hemolítica autoinmunitaria, la trombocitopenia autoinmunitaria, la hipogammaglobulinemia y la aplasia eritrocitaria. El análisis molecular de la secuencia del gen de inmunoglobulina en CLL ha demostrado que cerca de 50% de los enfermos tiene tumores que expresan tales genes, pero mutados, y la otra mitad tiene neoplasias que expresan secuencias de inmunoglobulina no mutada o de línea germinativa. Los sujetos con inmunoglobulinas no mutadas tienden a seguir una evolución clínica más agresiva y reaccionan menos al tratamiento. Por desgracia, no se efectúa comúnmente la definición de las secuencias del gen de inmunoglobulina. Se piensa que la expresión de CD38 es pequeña en personas con mejor pronóstico que expresan la inmunoglobulina mutada, y es grande en quienes tienen peor pronóstico y que expresan la forma no mutada. Sin embargo, tal estudio no ha sido un medio fiable para diferenciar entre los dos grupos.

Cuadro 97-11. Estudios que se deben realizar para la estadificación de los linfomas no hodgkinianos

Exploración física
Comprobación de los síntomas B
Datos de laboratorio
Recuentos sanguíneos completos
Pruebas de función hepática
Ácido úrico
Calcio
Electroforesis de las proteínas séricas
Microglobulina β_2 sérica
Radiografía de tórax
CT de abdomen, pelvis y, por lo común, del tórax
Biopsia de médula ósea
Punción lumbar en los linfomas linfoblásticos de Burkitt y difuso de células B grandes cuando la biopsia medular es positiva
Gammagrafía con galio (SPECT) o PET en el linfoma de células grandes

Nota: CT, tomografía computadorizada; SPECT, CT con emisión de fotón único (*single photon emission CT*); PET, tomografía de emisión de positrones.

Tratamiento

Los pacientes que llegan al médico con una CLL de células B típicas sin ninguna otra manifestación del proceso salvo la afección de la médula ósea y la linfocitosis (es decir, en el estadio O de Rai y el estadio A de Binet; cuadro 97-7) pueden seguir sin recibir ningún tratamiento de su neoplasia maligna. Estos pacientes tienen una supervivencia media >10 años y algunos nunca precisan tratamiento. Si existe un número suficiente de leucocitos normales circulantes y no hay síntomas, muchos médicos no empiezan a tratar a esos pacientes que se hallan en un estadio intermedio del proceso y que se manifiesta por adenopatías y esplenomegalia. Ahora bien, la supervivencia media de estos pacientes es de unos siete años, y la mayoría tendrá que tratarse pocos años después de iniciar el seguimiento. Los pacientes que presentan insuficiencia de la médula ósea (es decir, el estadio III o IV de Rai, o el estadio C de Binet) tendrán que empezar a tratarse en casi todos los casos. Estos pacientes padecen un proceso grave y su supervivencia media es sólo de 1.5 años. Debe recordarse que hay que combatir las manifestaciones inmunitarias de la CLL de células B típicas independientemente del tratamiento antileucémico específico. Por ejemplo, el tratamiento de las citopenias autoinmunitarias con glucocorticoides y de la hipogammaglobulinemia con ϒ-globulina debe aplicarse independientemente de que se esté utilizando o no tratamiento contra la leucemia.

Los pacientes que consultan la primera vez por un linfoma y cuya puntuación del IPI es baja tienen una supervivencia a los cinco años de aproximadamente 75%, pero cuando la puntuación del IPI es alta, la supervivencia es <40% a los cinco años, y es más probable que necesiten tratarse precozmente.

Las pautas que con mayor frecuencia se han empleado para tratar a los pacientes con linfomas linfocíticos de células pequeñas/CLL de células B típicas son monoterapias a base de clorambucilo o de fludarabina, solos o combinados. El clorambucilo puede administrarse por vía oral con pocos efectos secundarios inmediatos, mientras que la fludarabina se inyecta por vía intravenosa y produce una inmunodepresión importante. Sin embargo, la fludarabina es, con diferencia, el fármaco más activo y el único que se vincula con una incidencia relevante de remisiones completas. Con la combinación de rituximab (375 a 500 mg/m^2 el primer día), fludarabina (25 mg/m^2 los días 2 o 4 en el primer ciclo y 1 a 3 en nuevos ciclos) y ciclofosfamida (250 mg/m^2 con fludarabina) se logran respuestas completas en 69% de los pacientes, y en la mitad de los casos tales reacciones se han acompañado de remisiones a nivel molecular. Hasta 50% de los enfermos presenta neutropenia de grados III o IV. En el caso de sujetos jóvenes cuyo cuadro inicial es de leucemia que necesita tratamiento, la estrategia más indicada hoy en día son los regímenes que contienen fludarabina. Se trata de un agente eficaz de segunda línea en personas con tumores que no reaccionan al clorambucilo, y es por ello que este último suele escogerse en ancianos que necesitan tratamiento. Muchos sujetos cuyo cuadro inicial es de linfoma recibirán un régimen quimioterapéutico por combinación que se utiliza contra otros linfomas como CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) o CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), aunque podrían ser preferibles los regímenes que contiene fludarabina. Otro anticuerpo que es activo contra la enfermedad es el alemtuzimab (anti-CD52), pero destruye los linfocitos B y T y se acompaña de un deterioro inmunitario más intenso que el rituximab. Los jóvenes con la enfermedad pueden ser candidatos para el trasplante de médula roja. El trasplante de médula alógena puede ser curativo, pero conlleva una cifra importante de fallecimientos por el tratamiento. Los resultados del trasplante autólogo en sujetos con esta enfermedad han sido desalentadores.

Linfoma extraganglionar de la zona marginal de células B de tipo MALT

El linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT representa aproximadamente 8% de los linfomas no hodgkinianos. Este linfoma de células pequeñas aparece en zonas extraganglionares. Al principio se consideró como un linfoma linfocítico de células pequeñas o, a veces, como un seudolinfoma. El descubrimiento de que el desarrollo de este linfoma en el estómago se vincula con la infección por *H. pylori* ha sido un paso importante para individualizarlo como una entidad distinta. Los caracteres clínicos del linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT se presentan en el cuadro 97-10.

Un hematólogo experto puede diagnosticar con exactitud este tipo de linfoma basándose en el patrón de distribución característico de los pequeños linfocitos que son células B monoclonales CD5-negativas. En algunos casos, el proceso se transforma en un linfoma difuso de células B grandes y a veces se diagnostican

ambos procesos en la misma muestra de biopsia. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la infiltración linfocitaria benigna de órganos extraganglionares y con otros linfomas de células B pequeñas.

El linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT puede aparecer en el estómago, la órbita, el intestino, los pulmones, la glándula tiroidea, las glándulas salivales, la piel, los tejidos blandos, la vejiga, los riñones y el SNC. Puede manifestarse como una tumefacción o tumoración de aparición reciente, descubrirse al realizar estudios de imagen o producir síntomas locales, como molestias en la parte superior del abdomen cuando se trata de un linfoma gástrico. Existen, como mínimo, dos formas genéticas de MALT del estómago: una (que abarca alrededor de 50% de los casos) se caracteri-za por t(11;18)(q21;q21) que yuxtapone la terminación amino del gen *AP12* con la terminación carboxi del gen *MALT1* y así crea un producto de fusión AP12/MALT1, y la otra caracterizada por sitios múltiples de inestabilidad genética, que incluye trisomías de los cromosomas 3, 7, 12 y 18. Se sabe que 95% de los linfomas gástricos del tipo MALT se acompañan de infección por *H. pylori* y los que no se acompañan por lo común expresan t(11;18). Esta última variante suele activar NF-κB que actúa como factor de supervivencia de las células. Los linfomas con translocaciones en t (11;18) son genéticamente estables y no evolucionan hasta transformarse en linfomas de células B. En cambio, los linfomas MALT que no tienen translocación en t(11;18) suelen "adquirir" mutaciones en *BCL6* y evolucionan hasta tornarse linfomas histológicamente agresivos. En cerca de 40% de los casos los linfomas MALT se localizan en el órgano de origen, y en ese órgano y en ganglios linfáticos regionales, en cerca de 30% de los pacientes. Sin embargo, estos linfomas pueden dar metástasis a distancia, en particular si se transforman en un linfoma difuso de células B grandes. Muchos pacientes que padecen este linfoma presentan un proceso inflamatorio autoinmunitario, como el síndrome de Sjögren (MALT de las glándulas salivales), la tiroiditis de Hashimoto (MALT del tiroides) o una gastritis por *Helicobacter* (MALT gástrico).

La evaluación de los pacientes con un linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT se efectúa según el modelo que se señala en el cuadro 97-11 para estadificar a los pacientes con linfomas no hodgkinianos. Concretamente, los enfermos con un linfoma gástrico deben someterse a pruebas dirigidas a comprobar la presencia o ausencia de infección por *H. pylori*. La endoscopia y la ecografía pueden servir para precisar el grado de extensión del proceso gástrico. La mayoría de los pacientes con un linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT tienen buen pronóstico, con una supervivencia cercana a 75% a los cinco años. En los pacientes con una puntuación baja del IPI, la supervivencia a los cinco años es de 90%, cifra que desciende a 40% cuando la puntuación del IPI es alta.

Tratamiento

El linfoma extraganglionar de células B de la zona marginal de tipo MALT se puede curar cuando está circunscrito. La curación puede conseguirse con recursos locales, como la irradiación o la intervención quirúrgica, y se trata de una de las contadas ocasiones en que la cirugía puede ser el primer recurso terapéutico en un paciente con linfoma no hodgkiniano. Los pacientes con linfomas gástricos de tipo MALT que están infectados por *H. pylori* pueden obtener una remisión en la mayor parte de los casos erradicando la infección. Las remisiones mencionadas son duraderas, pero es frecuente que haya signos moleculares de persistencia de la neoplasia, y no hay certeza en los resultados a largo plazo. Los pacientes que presentan formas más extensas del proceso suelen tratarse casi siempre con un solo quimioterapéutico, como el clorambucilo. Si coexiste un linfoma difuso de células B grandes debe tratarse con quimioterapia combinada. Las demás mutaciones adquiridas que actúan mediando el empeoramiento histológico progresivo también transmiten la independencia para el crecimiento de *Helicobacter*.

Linfomas de células del manto

El linfoma de células del manto supone alrededor de 6% de todos los linfomas no hodgkinianos. Conocida como una entidad distinta solamente en el último decenio, este linfoma formaba parte anteriormente de otras variedades. Su identificación se confirmó al saberse que estos linfomas tienen una translocación cromosómica característica: la t(11;14) entre el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas situado en el cromosoma 14 y el gen *bcl-1* del cromosoma 11, y por lo común muestra una sobreexpresión de la proteína BCL-1. En el cuadro 97-10 se ofrecen las características clínicas del linfoma de células del manto.

Un hematólogo experto puede establecer el diagnóstico seguro de este linfoma basándose en los datos morfológicos y comprobando que el tumor es un linfoma de células B. Al igual que en otras clases de linfoma, es importante disponer de una muestra de biopsia suficiente. El diagnóstico diferencial de este linfoma debe hacerse con las demás variedades de linfomas de células B pequeñas. Concretamente, el linfoma de células del manto y el linfoma linfocítico de células pequeñas expresan característicamente el antígeno CD5. Las células del linfoma de células del manto suelen tener un núcleo un poco hendido.

Las manifestaciones más frecuentes del linfoma de células del manto son las adenopatías palpables acompañadas a menudo de síntomas generales. Alrededor de 70% de los pacientes se hallan en el estadio IV del proceso cuando son diagnosticados y suelen tener afección de la médula ósea y de la sangre periférica. Entre los órganos posiblemente invadidos, reviste especial importancia descubrir la posible afección del tubo digestivo. Los pacientes que presentan poliposis linfomatosa del intestino grueso suelen tener un linfoma de células del manto. La evaluación de los enfermos con este linfoma se realiza siguiendo la pauta que aparece en el cuadro 97-11 para estadificar a los pacientes con linfomas no hodgkinianos. Los pacientes con localizaciones en el tubo digestivo suelen tener afectado el anillo de Waldeyer, y viceversa. La supervivencia a los cinco años de los pacientes con linfoma de células del manto es aproximadamente de 25% para todo el grupo; y sólo sobrevive cinco años alguno que otro enfermo con puntuación alta del IPI y un 50% de los pacientes con puntuación baja del Índice Pronóstico Internacional.

Tratamiento

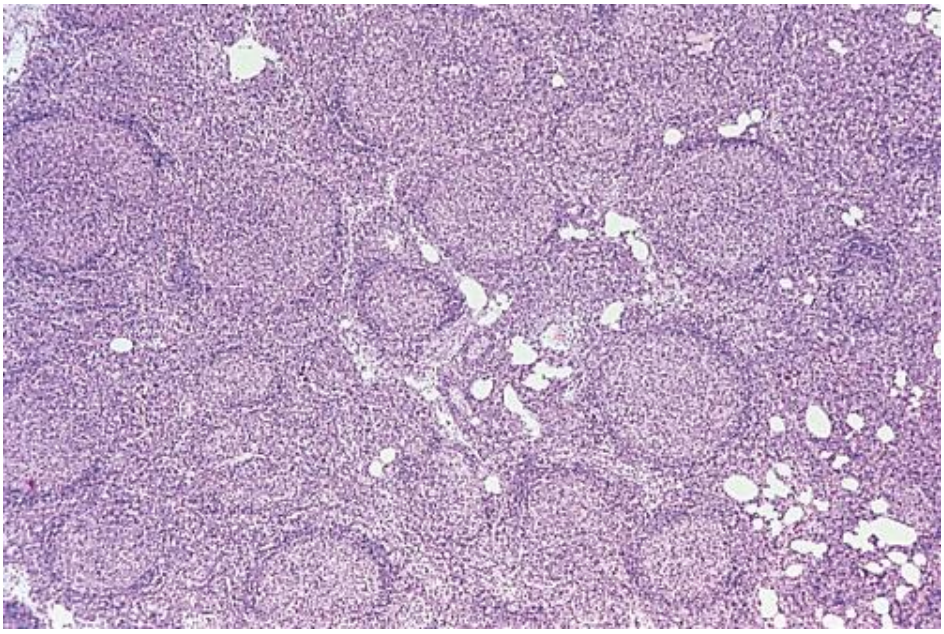
El tratamiento actual de los linfomas de células del manto es insatisfactorio. Cuando el proceso está confinado, los pacientes podrían tratarse con quimioterapia antineoplásica combinada seguida de radioterapia; pero las formas diseminadas de la enfermedad no tienen tratamiento eficaz y sólo una minoría de pacientes logra una remisión completa. Es frecuente que se proponga a los enfermos más jóvenes el empleo de alguna pauta de quimioterapia combinada enérgica seguida de un trasplante autógeno o alogénico de la médula ósea. En los escasos ancianos que están asintomáticos, la pauta más práctica podría ser la observación seguida de quimioterapia a base de un solo antineoplásico. La quimioterapia por combinación de índole intensiva que fue utilizada originalmente para combatir leucemia aguda, modalidad llamada hiperC-VAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona, citarabina y metotrexato) en combinación con rituximab, al parecer originó mejores índices de respuesta, particularmente en sujetos más jóvenes. Se ha demostrado que la combinación de CHOP y rituximab logra mejores índices de respuesta que CHOP sola, pero no se cuenta con datos de vigilancia a largo plazo.

Linfoma folicular

El linfoma folicular representa 22% de los linfomas no hodgkinianos en todo el mundo y por lo menos 30% de los linfomas no hodgkinianos que se diagnostican en Estados Unidos. Este tipo de linfoma se puede diagnosticar con seguridad basándose únicamente en sus rasgos morfológicos, y tiempo atrás era el proceso que padecía la mayoría de los pacientes que se sometían a ensayos terapéuticos para combatir los linfomas "de escasa" malignidad. En el cuadro 97-10 se presentan las características clínicas del linfoma folicular.

El examen de una biopsia suficiente por un hematólogo experto es suficiente para establecer el diagnóstico de linfoma folicular. El tumor está formado por un porcentaje variable de células pequeñas hendidas y de células grandes, cuyo crecimiento sigue un patrón de aspecto folicular (fig. 97-7). Confirman el diagnóstico el inmunofenotipo de células B y la presencia de la t(14;18) y la expresión anormal de la proteína BCL-2. El diagnóstico diferencial hay que hacerlo principalmente con la hiperplasia folicular reactiva. Debe recordarse la posible coexistencia de un linfoma difuso de células B grandes. Los pacientes con linfoma folicular se dividen a menudo en tres grupos, según que predominen las células pequeñas, que haya una mezcla de células grandes y pequeñas, o que predominen las células grandes. Aunque tal distinción no puede hacerse fácilmente ni es segura, esa clasificación tiene significación pronóstica. En los pacientes con linfoma folicular donde predominan las células grandes, la fracción de proliferación es mayor, el empeoramiento es más rápido y su supervivencia total es más breve cuando se administran pautas de quimioterapia sencillas.

FIGURA 97-7.



Linfoma folicular. La arquitectura normal del ganglio es "borrada" por las expansiones ganglionares de las células tumorales. Los ganglios varían en tamaño y contienen predominantemente linfocitos pequeños con núcleos segmentados, y un número variable de células de mayor tamaño con cromatina vesicular y nucléolos notables.

La manifestación más frecuente del linfoma folicular son las adenopatías indoloras de aparición reciente. Es típica la participación de muchas zonas ganglionares, y a veces la afección de sitios poco frecuentes, como la región epitroclear. Sin embargo, prácticamente cualquier órgano puede resultar afectado, y el linfoma puede también manifestarse en zonas extraganglionares. La mayoría de los pacientes no tiene fiebre, sudores ni pérdida de peso, y cerca de 50% de los pacientes tiene una puntuación del IPI de cero a uno. Los enfermos con puntuación alta en el IPI (p. ej., de cuatro o cinco) no llegan a 10%. Para evaluar la estadificación de los pacientes con linfoma folicular hay que realizar las exploraciones que se detallan en el cuadro 97-11, correspondiente a los pacientes con linfomas no hodgkinianos.

Tratamiento

El linfoma folicular es una de las neoplasias malignas que mejor responden a la quimioterapia antineoplásica y a la radioterapia. Además, nada menos que un 25% de los casos experimenta una regresión espontánea (por lo general transitoria) si se dejan sin tratar. En los pacientes asintomáticos es posible que una buena conducta terapéutica sea la espera vigilante sin ningún tratamiento y quizá lo más conveniente en los pacientes de edad avanzada. Cuando es necesario iniciar un tratamiento, los fármacos que más se emplean son el clorambucilo solo, la ciclofosfamida sola o la quimioterapia combinada con CVP o con CHOP. Si se aplica un tratamiento apropiado, 50 a 75% de los pacientes logra una remisión completa. Aunque la mayoría de los pacientes sufre recidivas (la duración de la mejoría tiene una mediana de unos dos años), por lo menos 20% de los que obtienen una respuesta completa seguirán en remisión durante >10 años. En los raros casos de linfoma folicular bien delimitado, la radioterapia del territorio afectado consigue unos resultados terapéuticos excelentes.

Se ha comprobado que existen nuevos recursos terapéuticos eficaces para combatir el linfoma folicular. Entre ellos están los nuevos citotóxicos, como la fludarabina, el interferón, los anticuerpos monoclonales marcados o no con radioisótopos y las vacunas para el linfoma. La supervivencia de los pacientes tratados con la pauta de quimioterapia com-binada que contiene doxorrubicina y que están en remisión completa parece que aumenta cuando se les administra interferón. El anticuerpo monoclonal rituximab puede conseguir mejorías objetivas en un 35 a 50% de los pacientes que han sufrido recidivas de un linfoma folicular, y los anticuerpos marcados con isótopos radiactivos parecen obtener mejorías bastante superiores a 50%. También son alentadores los ensayos realizados con vacunas antitumorales. El trasplante autógeno o alogénico de

células madre logra remisiones completas en los pacientes que tan tenido recidivas del linfoma folicular y a veces se producen remisiones prolongadas.

La supervivencia de los enfermos con un linfoma folicular donde predominan las células grandes es menor cuando se tratan con un solo antineoplásico, pero parece que mejoran al administrarles una pauta de quimioterapia antineoplásica con alguna antraciclina. Si se trata enérgicamente el proceso, la supervivencia total de estos pacientes no es inferior a la de quienes padecen linfomas foliculares, y la supervivencia sin signos de alteración funcional es más prolongada.

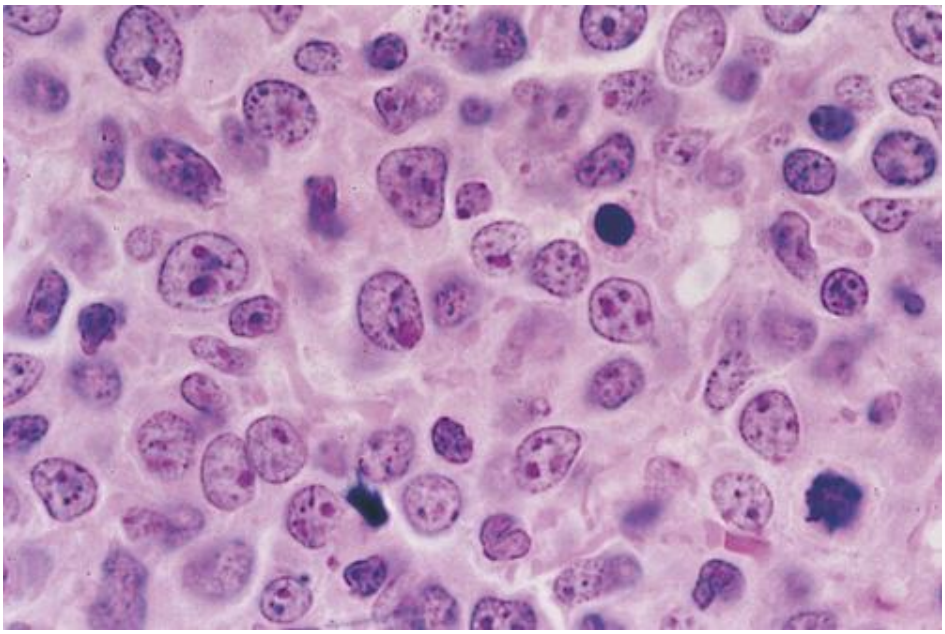
La transformación histológica del linfoma folicular en un linfoma difuso de células B grandes ocurre con gran frecuencia (un 7% anual aproximadamente). Esto se descubre, en casi 40% de los casos, repitiendo las biopsias en el curso de la enfermedad y en la necropsia de casi todos los pacientes. Esta transformación va precedida de un aumento rápido de los ganglios linfáticos (casi siempre circunscritos) y de la aparición de síntomas generales, como fiebre, sudores y pérdida de peso. Aunque estos enfermos tienen mal pronóstico, las pautas enérgicas de quimioterapia antineoplásica combinada consiguen a veces remisiones completas del linfoma difuso de células B grandes, dejando por lo general al paciente con un linfoma folicular persistente.

Linfoma difuso de células B grandes

El linfoma difuso de células B grandes es la variedad más frecuente de linfoma no hodgkiniano, representando aproximadamente un tercio de los casos. Este linfoma justifica la mayor parte de los casos que, en los anteriores ensayos clínicos, se denominaron linfomas agresivos o de "grado intermedio de malignidad". En el cuadro 97-10 se ofrecen las manifestaciones clínicas de los linfomas difusos de células B grandes.

El diagnóstico de este linfoma puede establecerse con seguridad cuando un hemopatólogo experto examina una muestra de biopsia suficiente y comprueba la existencia del inmunofenotipo de células B (fig. 97-8). No se necesitan estudios citogenéticos ni moleculares para el diagnóstico, pero se han reunido algunas pruebas que indican que aquéllos que sobreexpresan la proteína BCL-2 tienen probablemente más recidivas. A veces, cuando se diagnostica a enfermos que tienen una afección mediastínica muy notable, se les estudia en un grupo aparte: el de un linfoma difuso de células B grandes, situado primariamente en el mediastino. Este grupo de pacientes tiene una mediana de edad menor (de 37 años) y predomina en las mujeres (66%). Entre las variedades del linfoma difuso de células B grandes están la forma inmunoblástica y los tumores con abundante fibrosis bien conocidos por los anatomopatólogos, pero cuya significación pronóstica independiente no parece que sea más importante.

FIGURA 97-8.



Linfoma difuso de grandes células B. Las células neoplásicas son heterogéneas, pero predominantemente son grandes, con cromatina vesicular y notables nucléolos.

El linfoma difuso de células B grandes puede aparecer como un proceso primario de los ganglios linfáticos o como un linfoma extraganglionar. Más de 50% de los pacientes tiene alguna afección extraganglionar en el momento del diagnóstico; las zonas afectadas con mayor frecuencia son el tubo digestivo y la médula ósea, y cada una de ellas produce infiltraciones en un 15 a 20% de los casos. Casi todos los órganos pueden resultar afectados, obligando a realizar el diagnóstico por biopsia. Así, el linfoma difuso de células B grandes del páncreas tiene un pronóstico mucho mejor que el carcinoma de páncreas, pero esto podría pasar inadvertido sin una biopsia. El linfoma difuso de células B grandes de localización primariamente cerebral se está diagnosticando cada vez con mayor frecuencia. Ha sido difícil el diagnóstico de otros tipos poco comunes del linfoma difuso de células B grandes, como el linfoma con derrame pleural y el intravascular, y conllevan un pronóstico insatisfactorio.

El estudio inicial de los pacientes con un linfoma difuso de células B grandes se realiza siguiendo los pasos recogidos en el cuadro 97-11 para la estadificación de los pacientes con linfomas no hodgkinianos. Después de una cuidadosa estadificación se comprobará que casi 50% de los pacientes se encuentra en los estadios I o II de la enfermedad y alrededor de 50% tiene un linfoma muy diseminado. La biopsia suele estar afectada por el linfoma en cerca de 15% de los casos, siendo más frecuente la infiltración medular por células pequeñas que por células grandes.

Tratamiento

El tratamiento inicial de todos los pacientes con un linfoma difuso de células B grandes debe hacerse con una pauta de quimioterapia antineoplásica combinada. La más difundida en Estados Unidos es la CHOP, aunque parecen ser igualmente eficaces otras pautas de quimioterapia que contienen antraciclina. Los pacientes en estadio I o en estadio II sin masas pueden tratarse eficazmente con tres o cuatro ciclos de quimioterapia antineoplásica combinada seguida de radioterapia sobre el territorio afectado. Se obtienen resultados idénticos por lo menos y probablemente superiores aplicando un tratamiento combinado de seis a ocho ciclos, y pueden esperarse curaciones en un 60 a 70% de los casos del estadio II y en 80 a 90% de los casos que están en el estadio I de la enfermedad.

En el caso de enfermos con neoplasias en estadios II, III o IV voluminosas, a menudo se utilizan seis a ocho ciclos de quimioterapia de combinación; por ejemplo, CHOP con rituximab. En un gran estudio con asignación aleatoria se advirtió la superioridad de esta última combinación, en comparación con CHOP sola, en los ancianos. Una práctica frecuente sería la de administrar cuatro ciclos de tratamiento para, después, volver a estudiar al paciente. Si se ha logrado la remisión completa después de los cuatro ciclos, se pueden dar otros dos ciclos más y luego suspender el tratamiento. Con este método se espera que 70% de los pacientes obtenga una remisión completa, y que 50 a 70% de ellos se cure. El IPI permite pronosticar la probabilidad que existen de una respuesta favorable al tratamiento. En realidad, el IPI se ideó precisamente para establecer el pronóstico de los pacientes con un linfoma difuso de células grandes. Hasta 35% de los pacientes con una puntuación baja del IPI (de cero a uno) tiene una supervivencia a los cinco años >70%, mientras que en 20% de los pacientes con una puntuación alta del IPI, cuatro a cinco, la supervivencia a los cinco años es cercana a 20%. Hay otros factores que influyen en el pronóstico, como los rasgos moleculares del tumor, las concentraciones de receptores solubles y de citocinas circulantes, y otros marcadores de segundo orden; pero no están verificados tan rigurosamente como el IPI y no han encontrado siempre aplicación a la clínica.

Dado el gran número de pacientes afectados por el linfoma difuso de células B grandes que desde el primer momento son resistentes al tratamiento o que sufren recidivas después de una quimioterapia antineoplásica aparentemente eficaz, más o menos 50% de los pacientes son candidatos en este momento a un tratamiento de salvación/último recurso. Hay otras pautas de quimioterapia combinada que pueden inducir una remisión completa hasta en un 50% de estos enfermos, pero sólo se obtiene una supervivencia a largo plazo sin signos de enfermedad en ≤10%. Se ha comprobado que el trasplante autógeno de médula ósea es mejor que la quimioterapia de último recurso en las dosis habituales y logra una supervivencia prolongada sin signos

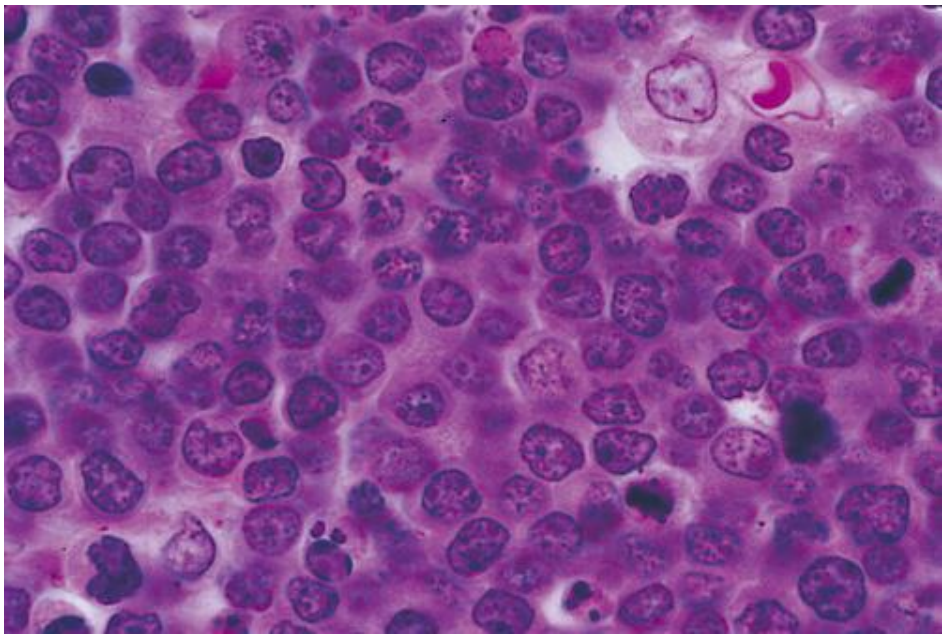
de enfermedad en casi 40% de los pacientes cuyos linfomas siguen siendo sensibles a la quimioterapia después de la recidiva.

Linfoma o leucemia de Burkitt

El linfoma o leucemia de Burkitt es una enfermedad rara en Estados Unidos, donde representa <1% de los linfomas no hodgkinianos, pero constituye el 30% aproximadamente de los linfomas no hodgkinianos de los niños. La leucemia de Burkitt, o ALL L3, constituye un pequeño porcentaje de las leucemias agudas de los niños y los adultos. En el cuadro 97-10 se citan las manifestaciones clínicas del linfoma de Burkitt que presentan los adultos.

Un hematopatólogo experto puede diagnosticar el linfoma de Burkitt basándose en los datos morfológicos con mucha certeza. Las células son de tamaño y forma homogéneos (fig. 97-9). El diagnóstico se confirma demostrando una fracción proliferativa muy numerosa, y la presencia de la t(8;14) o de alguna de sus variedades, de la t(2;8)(c-*myc* y del gen de la cadena ligera lambda), o de la t(8;22)(c-*myc* y del gen de la cadena ligera kappa). La leucemia de células de Burkitt se diagnostica gracias al típico tamaño mediano de sus células con sus núcleos redondos, abundantes nucleolos y un citoplasma basófilo con vacuolas. Este diagnóstico se confirma demostrando el inmunofenotipo de célula B y alguna de las alteraciones citogenéticas citadas anteriormente.

FIGURA 97-9.



Linfoma de Burkitt. Las células neoplásicas son linfocitos B homogéneos de tamaño medio, con figuras mitóticas frecuentes, correlación morfológica de una fracción de proliferación grande. Los macrófagos reactivos están dispersos en el tumor, y su citoplasma pálido contra un fondo de células tumorales azules dan al tumor el aspecto del "cielo estrellado".

Las tres formas clínicas que se conocen del linfoma de Burkitt son la endémica, la esporádica y la vinculada a inmunodeficiencias. Las dos primeras aparecen con frecuencia en los niños de África, y la forma esporádica también se observa en los países occidentales. El linfoma de Burkitt aunado a inmunodeficiencias se observa en los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana.

Los anatomopatólogos tienen a veces dificultades para distinguir el linfoma de Burkitt del linfoma difuso de células B grandes. Antiguamente, se separaba un grupo distinto de linfomas no hodgkinianos que era intermedio entre estos dos, pero cuando se buscaron pruebas, este grupo intermedio no pudo diagnosticarse con seguridad. La distinción entre las dos clases principales de linfomas no hodgkinianos agresivos de células B se consigue a veces basándose en la fracción proliferativa mucho muy alta (es decir, prácticamente 100% de las células tumorales han entrado en el ciclo celular) que muestran los pacientes con un linfoma de Burkitt y que se debe a la falta de regulación causada por el c-*myc*.

En Estados Unidos la mayoría de los pacientes con un linfoma de Burkitt consulta por adenopatías periféricas o por una tumoración intraabdominal. En condiciones normales, este proceso empeora pronto y tiende a dar metástasis en el SNC. El estudio inicial del paciente comprende siempre un análisis del líquido cefalorraquídeo

para excluir las metástasis, además de las otras exploraciones que exija la estadificación y que se especifican en el cuadro 97-11. En cuanto se sospeche un linfoma de Burkitt, hay que diagnosticarlo en seguida, y la estadificación debe ser expeditiva, porque se trata del tumor humano que empeora más rápidamente y cualquier demora terapéutica puede influir de modo negativo en el pronóstico del paciente.

Tratamiento

El tratamiento del linfoma de Burkitt de los niños y los adultos debe comenzar en el transcurso de las 48 h que siguen al diagnóstico y consiste en el uso de pautas intensivas de quimioterapia antineoplásica combinada que contienen dosis altas de ciclofosfamida. Es indispensable la profilaxis de la afección del SNC. El linfoma de Burkitt fue uno de los primeros cánceres donde pudo demostrarse que la quimioterapia antineoplásica conseguía la curación. Hoy en día cabe esperar un 70 a 80% de curaciones en los niños y los adultos jóvenes cuando reciben correctamente el tratamiento eficaz. Las pautas de último recurso han sido casi siempre ineficaces en los enfermos donde ha fracasado el tratamiento inicial, lo cual subraya la importancia del método terapéutico inicial.

Otras neoplasias linfoides malignas de células B

La *leucemia prolinfocítica de células B* consiste en una infiltración de la sangre y la médula ósea por linfocitos grandes con nucleolos prominentes. Los pacientes tienen por lo común leucocitosis, esplenomegalia y mínimas adenopatías. Hay pocas posibilidades de obtener una remisión completa con el tratamiento.

La *leucemia de células pilosas* (tricoleucemia) es una rara enfermedad que predomina en los varones de edad avanzada. Habitualmente se manifiesta por una pancitopenia, aunque algún que otro paciente muestra un cuadro leucémico. Suele haber esplenomegalia. Las células malignas parecen tener prolongaciones "pilosas" tanto con el microscopio óptico como con el microscopio electrónico, y muestran una tinción característica de la fosfatasa ácida resistente al tartrato. Por lo general no se consigue obtener médula ósea por aspiración, y en la biopsia medular se observa una imagen de fibrosis junto con la infiltración difusa de las células malignas. Los pacientes afectados están predispuestos a sufrir infecciones poco frecuentes, como la causada por *Mycobacterium avium intracellulare*, y también se han descrito cuadros de vasculitis. La leucemia de células peludas mejora con una quimioterapia a base de interferón alfa, pentostatina o cladribina, siendo este último el fármaco preferente. La mayoría de los pacientes tratados con cladribina obtienen remisiones clínicas completas y es frecuente que sobrevivan prolongadamente sin signos de la enfermedad.

El *linfoma esplénico de la zona marginal* es una infiltración de la pulpa blanca del bazo por linfocitos B monoclonales de pequeño tamaño. Es una enfermedad rara que puede manifestarse como una leucemia y como un linfoma. Con frecuencia el diagnóstico definitivo se obtiene con la esplenectomía, que también es una medida terapéutica eficaz. Este proceso es sumamente insidioso, pero cuando exige el uso de la quimioterapia antineoplásica, el fármaco más utilizado ha sido el clorambucilo.

El *linfoma linfoplasmocitario* es la manifestación hística de la macroglobulinemia de Waldenström (cap. 98). Este tipo de linfoma se ha observado en asociación a la infección crónica por el virus de la hepatitis C y se ha defendido esa relación causal. Normalmente, estos pacientes presentan adenopatías, esplenomegalia, afección de la médula ósea y en ocasiones también de la sangre periférica. Las células tumorales no expresan el antígeno CD5. Muchos pacientes tienen una proteína IgM monoclonal, cuyas concentraciones altas pueden influir en el cuadro clínico produciendo importantes síntomas de hiperviscosidad. El tratamiento del linfoma linfoplasmocitario puede dirigirse principalmente a reducir la concentración de la proteína anormal, si está elevada, pero por lo general se basa en el empleo de la quimioterapia antineoplásica. Se han utilizado el clorambucilo, la fludarabina y la cladribina. La mediana de la supervivencia de estos pacientes a los cinco años es cercano a 60 por ciento.

El *linfoma de la zona ganglionar marginal*, denominado también *linfoma monocitoide de células B,* representa alrededor de 1% de los linfomas no hodgkinianos. Este linfoma predomina ligeramente en las mujeres y adopta formas diseminadas (es decir, los estadios III o IV) en 75% de los pacientes. En un tercio aproximadamente de los casos está afectada la médula ósea y en ocasiones se manifiesta por una leucemia. Los estudios para efectuar la estadificación y el tratamiento deben seguir la misma pauta utilizada en los

pacientes con linfoma folicular. Alrededor de 60% de los enfermos con linfomas de la zona marginal ganglionar vive cinco años después del diagnóstico.

Neoplasias malignas de precursores de las células T

Leucemia o linfoma linfoblástico de precursores de las células T

Las neoplasias malignas de los precursores de las células T pueden manifestarse como una ALL o como un linfoma agresivo. Estos procesos malignos son más frecuentes en niños y adultos jóvenes, y predominan en los varones.

La ALL de precursores de las células T se manifiesta por insuficiencia de la médula ósea, aunque la intensidad de la anemia, neutropenia y trombocitopenia es menor casi siempre que en la ALL de precursores de las células B. Algunas veces, estos pacientes tienen cifras de leucocitos muy elevadas, una masa mediastínica, adenopatías y hepatoesplenomegalia. El linfoma linfoblástico de precursores de las células T se observa ante todo en varones jóvenes que presentan una gran tumoración mediastínica y derrames pleurales. En ambos casos hay tendencia a la aparición de metástasis en el SNC, y es frecuente que el SNC ya esté afectado en el momento del diagnóstico.

Tratamiento

Al parecer, los niños con una ALL de precursores de células T mejoran con pautas de remisión y de consolidación muy enérgicas. La mayoría de los pacientes tratados de esta manera se puede curar. Los niños mayores y los adultos jóvenes con linfoma linfoblástico de precursores de las células T también suelen tratarse con pautas de "tipo leucemia". Los pacientes que consultan con formas circunscritas de la enfermedad tienen un pronóstico excelente. A los adultos con un linfoma linfoblástico de precursores de las células T y con niveles altos de LDH o con afección de la médula ósea o del SNC se les propone con frecuencia un trasplante de médula ósea como parte de su tratamiento inicial.

Procesos de las células T maduras (periféricas)

Micosis fungoide

La micosis fungoide se conoce también como *linfoma cutáneo de células T*. Los dermatólogos ven este linfoma con mayor frecuencia que los internistas. La mediana de edad de aparición de este proceso se sitúa hacia la mitad del sexto decenio de la vida, y es una enfermedad más frecuente en los varones y en la raza negra.

La micosis fungoide es un linfoma de aparición gradual propio de pacientes que durante varios años han tenido lesiones eccematosas o de dermatitis antes de confirmarse el diagnóstico. Las lesiones cutáneas evolucionan progresivamente desde una fase de máculas a otra de placas y al final a otra de tumoraciones cutáneas. Al principio de la enfermedad, las biopsias suelen ser difíciles de interpretar y a veces el diagnóstico sólo se descubre después de observar al paciente durante algún tiempo. En las fases avanzadas, el linfoma puede dar metástasis en los ganglios linfáticos y en los órganos viscerales. Algunos pacientes presentan un cuadro especial constituido por una eritrodermia acompañada de células tumorales circulantes. Esto se conoce con el nombre de *síndrome de Sézary*.

En raros casos, los enfermos con micosis fungoide circunscrita en fase precoz se pueden curar con radioterapia, muchas veces irradiando toda la piel. Las formas más avanzadas de la enfermedad se han tratado localmente con glucocorticoides, mostaza nitrogenada, fototerapia, psoraleno con luz ultravioleta A (*psoralen with ultraviolet A light*, PUVA), radiación de electrones, interferón, anticuerpos, toxinas de fusión y citotóxicos por vía general. Desgraciadamente, estos tratamientos son paliativos.

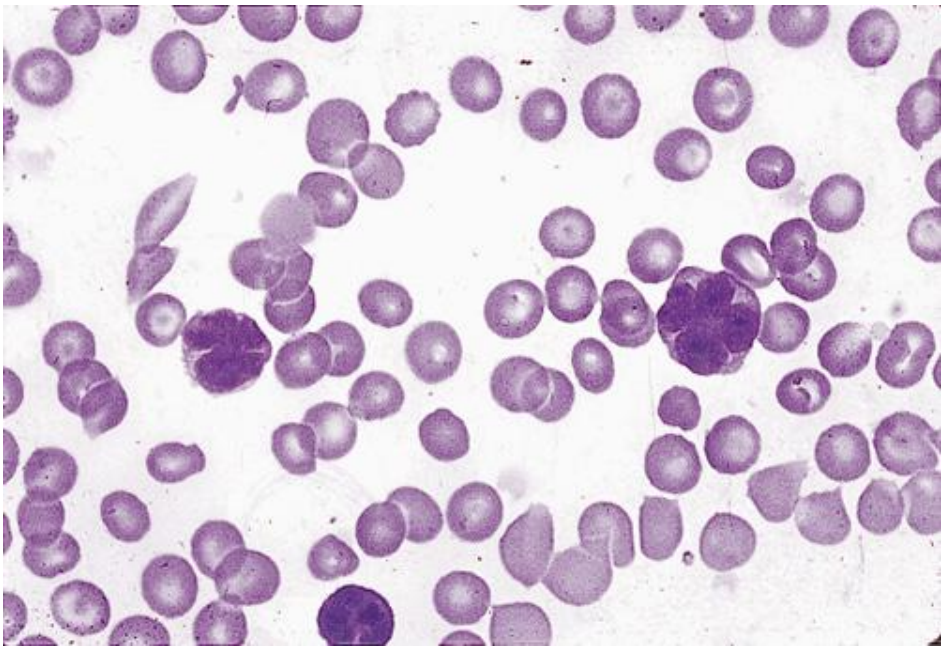
Leucemia/linfoma de células T del adulto

La leucemia/linfoma de células T del adulto es una manifestación de la infección por el retrovirus HTLV-I. Los pacientes se pueden infectar por vía placentaria, a través de una transfusión sanguínea o por transmisión sexual del virus. Los pacientes que se contagian a través de la leche materna tienen más probabilidades de enfermar del linfoma, pero este riesgo sigue siendo de sólo 2.5%, y el promedio de la latencia es de 55 años.

En teoría, la detección de anticuerpos contra HTLV-1 en Estados Unidos, y la práctica intensiva de medidas de salud pública, favorecerían la desaparición del linfoma o leucemia de células T del adulto. La paraparesia espástica tropical es otra manifestación de la infección por el HTLV-I (cap. 172), aparece después de una latencia más breve (uno a tres años) y es más frecuente en las personas que adquieren el virus en la edad adulta, a través de una transfusión o por contagio sexual.

El diagnóstico de linfoma/leucemia de células T del adulto se ve cuando un hematopatólogo experto descubre la imagen morfológica típica, se demuestra un inmunofenotipo de célula T (es decir, CD4 positivo) en las células malignas y se comprueba que existen anticuerpos contra el HTLV-I. En el examen de la sangre periférica suelen encontrarse células polimorfas anormales CD4-positivas, que son características, con núcleos hendidos y que han recibido el nombre de células "floridas" (fig. 97-10).

FIGURA 97-10.



Leucemia/linfoma de células T del adulto. El grado de la extensión de sangre periférica indica células de leucemia con el típico núcleo "en forma de flor".

Existe un subgrupo de pacientes que tienen una evolución clínica lenta y una supervivencia prolongada, pero la mayoría sufre un proceso agresivo que se manifiesta por adenopatías, hepatoesplenomegalia, infiltración de la piel, hipercalcemia, lesiones osteolíticas y niveles altos de LDH. Las lesiones cutáneas pueden ser pápulas, placas, tumores y úlceras. La afección de la médula ósea es poco extensa y en general no suelen destacar la anemia ni la trombocitopenia. Aunque el tratamiento con pautas de quimioterapia antineoplásica combinada puede obtener mejorías objetivas, las verdaderas remisiones completas son raras y los pacientes tienen una mediana de supervivencia de unos siete meses.

Linfoma anaplásico de células T grandes o células nulas

Anteriormente, el linfoma anaplásico de células T grandes o células nulas solía diagnosticarse como un carcinoma indiferenciado o una histiocitosis maligna. El dato del antígeno CD30, o Ki-1 y el hecho de que algunos pacientes con procesos malignos no clasificados previamente poseían este antígeno permitió el reconocimiento de este nuevo tipo de linfoma. Seguidamente, se pudo confirmar la existencia de esta entidad al descubrirse la t(2;5) y la consiguiente sobreexpresión frecuente de la proteína cinasa del linfoma anaplásico (*anaplastic lymphoma kinase*, ALK). Este linfoma representa aproximadamente 2% de todos los linfomas no hodgkinianos; sus manifestaciones clínicas se consignan en el cuadro 97-10.

El diagnóstico del linfoma anaplásico de células T grandes/células nulas se establece cuando un hematopatólogo experto reconoce la imagen morfológica típica y se demuestra un inmunofenotipo de célula T o de célula nula junto con la positividad del CD30. El diagnóstico se confirma comprobando la t(2;5) y

la sobreexpresión de la proteína ALK. Algunos linfomas difusos de células B grandes tienen también aspecto anaplásico, pero su evolución clínica o su respuesta al tratamiento son las mismas que las de otros linfomas difusos de células B grandes.

Los pacientes con linfoma anaplásico de células T grandes/células nulas suelen ser varones (alrededor de 70%) y jóvenes (mediana de edad, 33 años). Alrededor de 50% de los casos consulta al médico en el estadio I/II, y el resto tienen formas más extensas de la enfermedad. Hasta 50% de los pacientes tienen síntomas generales y niveles altos de LDH. Es raro que estén afectadas la médula ósea y el tubo digestivo, pero la participación de la piel es frecuente. Algunos pacientes con lesiones circunscritas a la piel tienen un proceso distinto y más insidioso que se ha denominado *linfoma cutáneo anaplásico de células T grandes/células nulas*, que podría estar relacionado con la papulosis linfomatoide.

Tratamiento

Los pacientes con linfoma anaplásico de células T grandes/células nulas deben tratarse con las pautas que se aplican a otros linfomas agresivos, como el linfoma difuso de células B grandes. Es sorprendente que este proceso, dado su aspecto anaplásico, se vincula con mayor supervivencia que ningún otro linfoma enérgico; esa supervivencia a los cinco años es >75%. Aunque los factores tradicionales del pronóstico, como el IPI, permiten pronosticar los resultados del tratamiento, otro factor pronóstico importante es la sobreexpresión de la proteína ALK, ya que los pacientes que sobreexpresan esa proteína mejoran más con el tratamiento.

Linfoma de células T periféricas

El linfoma de células T periféricas constituye un grupo morfológico heterogéneo de neoplasias agresivas que tienen en común un inmunofenotipo de célula T madura. Representan alrededor de 7% de todos los casos de linfomas no hodgkinianos. Dentro de este grupo de procesos se observan varios cuadros clínicos distintos. En el cuadro 97-10 se ofrecen los rasgos clínicos del linfoma de células T periféricas.

El diagnóstico del linfoma de células T periféricas, o de cualquiera de sus variedades, exige un hematopatólogo experto, una biopsia suficiente y una técnica de inmunofenotipificación. La mayoría de los linfomas de células T periféricas son CD4-positivos, pero algunos son CD8-positivos, CD4 y CD8-positivos, o tienen un inmunofenotipo de célula nula. No se conoce todavía ninguna alteración genética característica de este proceso, pero se pueden detectar translocaciones que afectan a los genes de los receptores de antígenos de las células T situados en los cromosomas 7 o 14. El diagnóstico diferencial de los pacientes con un presunto linfoma de células T periféricas debe hacerse con los procesos reactivos que producen infiltración de células T. En algunos casos, para obtener el diagnóstico será preciso demostrar una población monoclonal de células T mediante estudios de reordenamiento del gen de los receptores de las células T.

El estudio inicial de los pacientes con un linfoma de células T periféricas debe incluir los datos que se consignan en el cuadro 97-11 para estadificar a los pacientes con linfomas no hodgkinianos. Desgraciadamente, los enfermos con linfomas de células T periféricas suelen consultar cuando ya tienen signos pronósticos desfavorables: >80% tiene una puntuación ≥2 en el IPI, y >30% tiene una puntuación del IPI ≥4. De acuerdo con ello, los linfomas de células T periféricas tienen mal pronóstico, y sólo un 25% de los pacientes sobrevive cinco años después del diagnóstico. Las pautas terapéuticas son las mismas que se utilizan para los linfomas difusos de células B grandes, pero los pacientes con linfomas de células T periféricas responden peor al tratamiento. Debido a ello, a los pacientes jóvenes se les suele proponer precozmente un trasplante.

Se ha observado que los linfomas de células T periféricas producen varios cuadros clínicos específicos. El *linfoma angioinmunoblástico de células T* es una de las variedades más frecuentes y representa aproximadamente 20% de los linfomas de células T. Por lo común, estos pacientes presentan adenopatías generalizadas, fiebre, pérdida de peso, erupciones cutáneas e hipogammaglobulinemia policlonal. En algunos casos es difícil distinguir a los pacientes que tienen un proceso reactivo de los que padecen un verdadero linfoma.

El *linfoma extraganglionar de células T/NK de tipo nasal,* denominado también *linfoma angiocéntrico,* se conocía anteriormente como *granuloma mortal de la línea media*. Este proceso es más frecuente en Asia

y Sudamérica que en Estados Unidos y Europa. Aunque afecta principalmente a las vías respiratorias superiores, puede localizarse en otros órganos. La evolución es enérgica y es frecuente que los pacientes presenten un cuadro de hemofagocitosis. Cuando participan la médula ósea y la sangre puede ser difícil distinguir esta enfermedad de una leucemia. Algunos pacientes mejoran con pautas enérgicas de quimioterapia antineoplásica combinada, pero en general el pronóstico es desfavorable.

El *linfoma de células T intestinal de tipo enteropatía* es un proceso raro propio de los pacientes que padecen una enteropatía sensible al gluten y que no ha sido tratada. A menudo, existe consunción y, a veces, perforación intestinal. Su pronóstico es adverso. El *linfoma hepatoesplénico de células T* $\gamma\delta$ es un proceso generalizado que se manifiesta por una infiltración de células T malignas de los sinusoides hepáticos, esplénicos y de la médula ósea. No suele haber masas tumorales. Esta enfermedad se acompaña de síntomas generales y suele ser difícil de diagnosticar. Los resultados del tratamiento son decepcionantes. El *linfoma de células T del tipo de la paniculitis subcutánea* es otro proceso raro que, a menudo, se confunde con una paniculitis. Los pacientes consultan por múltiples nódulos cutáneos que empeoran y pueden acabar ulcerándose. Es frecuente el síndrome de la hematofagocitosis. La respuesta al tratamiento es escasa. La aparición de un cuadro de hematofagocitosis (anemia intensa, fagocitosis de los eritrocitos por los monocitos y los macrófagos) en el curso de cualquier linfoma de células T periféricas suele asociarse a un pronóstico mortal.

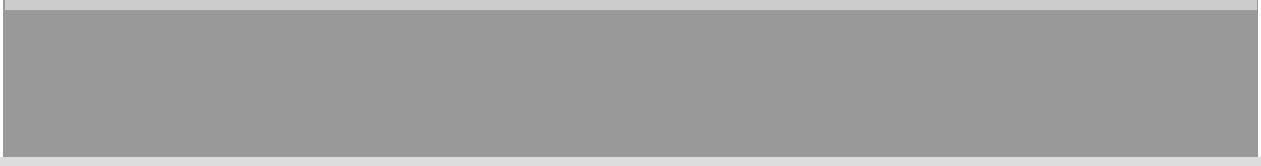
Enfermedad de Hodgkin

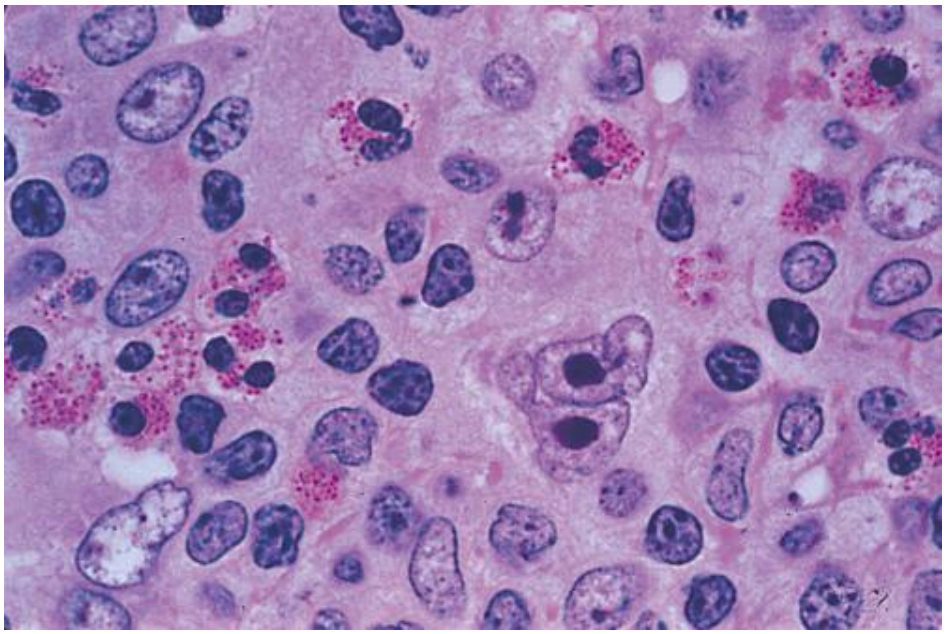
Enfermedad de Hodgkin clásica

En Estados Unidos aparecen cada año unos 7 600 pacientes con enfermedad de Hodgkin y no parece que esa frecuencia esté aumentando. Casi siempre existen adenopatías palpables e indoloras; en la mayor parte de los casos, estos ganglios se localizan en el cuello, la región supraclavicular y las axilas. Más de 50% de los pacientes tiene adenopatías mediastínicas en el momento del diagnóstico, que a veces son la primera manifestación del proceso. No es frecuente que la enfermedad de Hodgkin comience a dar síntomas originados por una localización subdiafragmática, salvo en los varones de edad avanzada. Alrededor de 33% de los pacientes presentan fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso: son los denominados síntomas B de la clasificación por estadios de Ann Arbor (cuadro 97-8). En ocasiones, la enfermedad de Hodgkin puede producir un cuadro de fiebre de origen desconocido. Esta forma de manifestarse es más frecuente en los pacientes geriátricos con enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta de localización abdominal. Es raro que la fiebre dure días o semanas y, después de un intervalo afebril, vuelva a aparecer. Este curso se denomina *fiebre de Pel-Epstein*. En ocasiones, la enfermedad de Hodgkin produce manifestaciones poco frecuentes, como picores intensos e inexplicables, lesiones cutáneas como eritema nudoso y atrofia ictiosiforme, degeneración cerebelosa paraneoplásica y otros efectos paraneoplásicos en el SNC, síndrome nefrótico, anemia hemolítica y trombocitopenia de mecanismo inmunitario, hipercalcemia y dolor en los ganglios linfáticos al consumir alcohol.

El diagnóstico de enfermedad de Hodgkin se confirma cuando un hematopatólogo experto estudia una muestra de biopsia suficiente. En Estados Unidos se puede afirmar que la mayoría de los pacientes padece la forma de enfermedad de Hodgkin denominada esclerosis nodular, y que una minoría tiene la variedad llamada de celularidad mixta. Son raras las formas de predominio linfocítico y de reducción linfocitaria de la enfermedad de Hodgkin. Por otro lado, las formas de celularidad mixta o de reducción linfocitaria de la enfermedad de Hodgkin se observan con mayor frecuencia en los pacientes infectados por el VIH (fig. 97-11). El diagnóstico diferencial de una biopsia ganglionar sospechosa de enfermedad de Hodgkin debe hacerse con los procesos inflamatorios, la mononucleosis infecciosa, los linfomas no hodgkinianos, las adenopatías inducidas por la fenilhidantoína y las neoplasias malignas no linfomatosas.

FIGURA 97-11.





Enfermedad de Hodgkin con celularidad mixta. Cerca del centro del campo está una célula de Reed-Sternberg,que es grande, con núcleo bilobulado y notables alveolos, que le dan aspecto de "ojo de búho". La mayor parte de las células son linfocitos, neutrófilos y eosinófilos normales que forman un infiltrado celular pleiomórfico.

Para evaluar la extensión de la enfermedad de Hodgkin de un paciente hay que hacer una historia y exploración física detalladas, y obtener recuento sanguíneo completo, con tasa de eritrosedimentación; unos análisis de bioquímica sérica, incluida la LDH; una radiografía de tórax; una CT de tórax, abdomen y pelvis; y una biopsia de la médula ósea. En muchos pacientes también se efectúa PET o un gammagrama con galio. El linfangiograma de ambos pies, a pesar de que pocas veces se utiliza, puede resultar útil. Los dos estudios mencionados también son muy útiles al terminar el tratamiento, para corroborar la remisión. Alguna vez tuvieron gran aceptación las laparotomías para estadificación en gran parte de los sujetos con enfermedad de Hodgkin, pero en la actualidad rara vez se efectúan, porque se ha dependido cada vez más de tratamientos sistémicos y no locales.

Tratamiento

Los pacientes que tienen una enfermedad de Hodgkin circunscrita se curan >90% de las veces. Cuando existen factores de pronóstico favorable, la radioterapia de campos ampliados consigue una tasa alta de curaciones. Cada vez hay más pacientes con enfermedad de Hodgkin, en cualquiera de sus estadios, que se tratan primero con quimioterapia antineoplásica. Cuando la enfermedad está circunscrita o tiene buen pronóstico, los pacientes reciben un breve ciclo de quimioterapia seguido de irradiación de los sitios donde hay ganglios afectados. Los pacientes con formas más extensas de la enfermedad o los que presentan síntomas B se tratan con un ciclo completo de quimioterapia. Las pautas de quimioterapia antineoplásica que más se utilizan en la enfermedad de Hodgkin son las que contienen doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD), y mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona (MOPP), o bien, mezclas de los fármacos de estas dos pautas. En la actualidad, casi todos los enfermos estadounidenses son sometidos al régimen ABVD, pero ha tenido aceptación creciente la quimioterapia semanal realizada durante 12 semanas, denominada *Stanford V,* aunque incluye radioterapia, que se ha vinculado con reacciones tóxicas tardías que pueden ser fatales como la arteriopatía coronaria prematura y segundas neoplasias sólidas. En Europa ha tenido aceptación un régimen a base de altas dosis llamado *BEACOPP* que incorpora agentes alquilantes, y con él quizá se tenga una mejor respuesta en sujetos con riesgo muy alto. Es factible obtener supervivencia a largo plazo sin enfermedad en personas en la fase avanzada del trastorno, en más de 75% de quienes no tienen síntomas sistémicos y en 50 a 70% de quienes los tienen.

A menudo, los pacientes que han recaído después de un primer tratamiento de la enfermedad de Hodgkin todavía pueden curarse. Así, un enfermo que ha sufrido una recidiva después de tratarse con radioterapia sólo tiene un pronóstico excelente cuando se trata con quimioterapia. En general, los pacientes que han recaído después de una pauta de quimioterapia antineoplásica eficaz no pueden curarse con otro ciclo de

quimioterapia administrado en las dosis habituales, pero los casos que logran una remisión inicial prolongada pueden ser una excepción a esta regla. Cuando las pautas de quimioterapia antineoplásica eficaz fracasan, el paciente puede curarse con un trasplante autógeno de médula ósea.

Dado el alto porcentaje de curaciones que se obtienen hoy en día en los pacientes con enfermedad de Hodgkin, el principal objetivo de la investigación clínica son las complicaciones a largo plazo de esta enfermedad. En realidad, en algunas series donde los pacientes estaban en las primeras fases del proceso, la mayoría de los fallecimientos se debieron a las complicaciones tardías del tratamiento y no a la propia enfermedad de Hodgkin. Esto es especialmente cierto en los pacientes con formas circunscritas de la enfermedad. Los efectos secundarios tardíos más graves son las segundas neoplasias malignas y las lesiones cardíacas. En los 10 primeros años que siguen a la administración de una pauta de quimioterapia combinada con fármacos alquilantes y radioterapia, los pacientes están expuestos a enfermar de leucemia aguda. Y este riesgo parece ser mayor con las pautas de tipo MOPP que con las de ABVD. El riesgo de que surja leucemia aguda después de tratar enfermedad de Hodgkin también depende del número de exposiciones a agentes potencialmente leucemógenos (como serían múltiples tratamientos después de la recidiva) y la edad del sujeto tratado, y están expuestos a un riesgo particularmente alto quienes tienen más de 60 años de edad. Otra complicación del tratamiento de la enfermedad de Hodgkin que se ha convertido en un problema importante es el desarrollo de carcinomas. Estos tumores suelen aparecer ≥10 años después del tratamiento y se asocian más a la radioterapia que a la quimioterapia. Por esta razón, las mujeres que se someten a irradiación del tórax para tratar la enfermedad de Hodgkin deben hacerse mamografías de detección cinco a 10 años después del tratamiento, y a todos los pacientes de enfermedad de Hodgkin que reciben radioterapia del tórax hay que aconsejarles que dejen de fumar. La irradiación del tórax acelera también las coronariopatías y hay que recomendar a los pacientes que reduzcan al mínimo los factores de riesgo coronario, como el hábito de fumar y los niveles altos de colesterol.

Existen además otros efectos tardíos consecutivos al tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. La radioterapia del tórax supone un alto riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo y hay que vigilar a los enfermos por si aparece esta complicación; debe medirse periódicamente la tirotropina para diagnosticar el proceso antes de que comience a dar síntomas. El síndrome de Lhermitte se observa en cerca de 15% de los pacientes que se han sometido a irradiación del tórax. Este síndrome se manifiesta porque la flexión del cuello produce una sensación de "descarga eléctrica" en los miembros inferiores. La esterilidad es un tema que preocupa a todos los pacientes que se someten al tratamiento de la enfermedad de Hodgkin. Tanto en la mujer como en el varón, el riesgo de esterilidad permanente depende de la edad, siendo los pacientes jóvenes quienes tienen más probabilidades de recuperar la fecundidad. Además, con la pauta ABVD hay mayor probabilidad de conservar la fecundidad que con el MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina y prednisona).

Enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocítico

Esta variedad de la enfermedad de Hodgkin se considera hoy en día como una entidad distinta de la enfermedad de Hodgkin clásica. En las clasificaciones anteriores se señalaba que las biopsias de un subgrupo de pacientes diagnosticados de enfermedad de Hodgkin mostraban un predominio de los linfocitos pequeños y era raro encontrar células de Reed-Sternberg. Un subgrupo de tales enfermos tiene neoplasias con un perfil de proliferación nodular y una evolución clínica que ha variado en relación con la observada en personas con la clásica enfermedad de Hodgkin. Constituye una entidad clínica poco común y abarca menos de 5% de los casos de enfermedad de Hodgkin.

La enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocítico posee varios rasgos que sugieren la existencia de una posible relación con los linfomas no hodgkinianos. Tales son una proliferación clonal de células B y un inmunofenotipo característico; las células tumorales expresan la cadena J y muestran el CD45 y el antígeno de membrana epitelial (ema), pero no expresan dos marcadores que suelen encontrarse en las células de Reed-Sternberg, el CD30 y el CD15. Este linfoma tiene tendencia a seguir una evolución recidivante crónica y, a veces, se transforma en un linfoma difuso de células B grandes.

El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocítico es un tema polémico. Algunos

médicos creen que estos enfermos no deben tratarse, sino someterse simplemente a una estrecha vigilancia; pero en Estados Unidos, casi todos los médicos tratan las formas circunscritas de esta enfermedad con radioterapia, y las formas diseminadas con las pautas que se emplean en los pacientes de la enfermedad de Hodgkin clásica. Independientemente del tratamiento que se aplique, en la mayor parte de las series publicadas se cita una supervivencia a largo plazo de >80 por ciento.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Procesos afines a los linfomas

El proceso más frecuente que los anatomopatólogos y los médicos pueden confundir con un linfoma es la hiperplasia linfoide reactiva atípica. Estos pacientes pueden tener adenopatías circunscritas o generalizadas y también los síntomas generales de los linfomas. Las causas subyacentes de la hiperplasia linfoide reactiva son una reacción a la fenilhidantoína o a la carbamazepina. Hay procesos inmunitarios que pueden producir adenopatías, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso diseminado, ciertas infecciones víricas como el citomegalovirus y el EBV, y algunas infecciones bacterianas como la enfermedad por arañazo de gato (cap. 54). Si no se logra un diagnóstico concluyente después de una primera biopsia, la vigilancia sucesiva, la realización de nuevas pruebas diagnósticas y la repetición de la biopsia, si es necesario, son los pasos que marcan la conducta adecuada en estos casos, y no la aplicación de un tratamiento.

Entre los procesos específicos que pueden confundirse con un linfoma está la *enfermedad de Castleman,* que puede manifestarse por adenopatías localizadas o diseminadas; algunos pacientes tienen síntomas generales. La forma diseminada suele acompañarse de anemia y de hipergammaglobulinemia policlonal, y el proceso parece estar relacionado con la sobreproducción de interleucina-6, elaborada posiblemente por el virus herpético 8. En los pacientes que presentan formas circunscritas de la enfermedad, el tratamiento local puede ser eficaz, mientras que aquéllos con formas diseminadas suelen tratarse al principio con glucocorticoides administrados por vía general.

La *histiocitosis sinusal con adenopatías masivas (enfermedad de Rosai-Dorfman)* suele afectar a niños y adultos jóvenes, y se manifiesta por adenopatías voluminosas. Por lo común, este proceso no es progresivo y cura espontáneamente, pero los pacientes pueden presentar anemia hemolítica autoinmunitaria.

La *papulosis linfomatoide* es un proceso linfoproliferativo cutáneo que muchas veces se confunde con un linfoma anaplásico de células grandes que afecta a la piel. Las células de la papulosis linfomatoide son similares a las que se observan en los linfomas y se tiñen con los colorantes del CD30, y algunas veces se observan reordenamientos del gen de los receptores de las células T. Sin embargo, este proceso se caracteriza por lesiones cutáneas que aparecen y desaparecen una y otra vez, y que muchas veces curan dejando pequeñas cicatrices. Si no hay una comunicación eficaz entre el clínico y el anatomopatólogo sobre la evolución clínica del paciente, se puede llegar a un

diagnóstico erróneo. Como el cuadro clínico suele ser benigno, la confusión diagnóstica implica un grave error.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Armitage JO et al: *Text Atlas of Lymphomas*. London, Martin Dunitz, 2002

Diehl V et al: Hodgkin's lymphoma—diagnosis and treatment. Lancet Oncol 5:19, 2004 [PMID: 14700605]

Harris NL et al: World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November, 1997. J Clin Oncol 17:3835, 1999 [PMID: 10577857]

Hauke RJ, Armitage JO: A new approach to non-Hodgkin's lymphoma. Intern Med 39:197, 2000 [PMID: 10772120]

Rosenwald A et al: The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B cell lymphoma. N Engl J Med 346:1937, 2002 [PMID: 12075054]

Urba WJ, Longo DL: Hodgkin's disease. N Engl J Med 326:678, 1992 [PMID: 1736106]

Yung L, Linch D: Hodgkin's lymphoma. Lancet 361:943, 2003 [PMID: 12648984]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Principios generales

Los *trastornos de las células plasmáticas* son neoplasias monoclonales relacionadas entre sí debido a que proceden de progenitores comunes pertenecientes a la estirpe de los linfocitos B. El mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, la amiloidosis primaria (cap. 310) y las enfermedades de las cadenas pesadas son los procesos que integran este grupo, y que se conocen por varios sinónimos como *gammapatías monoclonales, paraproteinemias, discrasias de células plasmáticas* y *disproteinemias.* Los linfocitos B maduros destinados a elaborar la IgG presentan en su superficie moléculas de inmunoglobulina de los isotipos de cadenas pesadas M y G, isotipos que tienen idénticos idiotipos (regiones variables). En condiciones normales, la maduración de las células plasmáticas secretoras de anticuerpos es estimulada por la exposición al antígeno para el que la inmunoglobulina de superficie posee especificidad; sin embargo, en los trastornos de las células plasmáticas se pierde el control de este proceso. Las manifestaciones clínicas de todos los trastornos de las células plasmáticas están relacionadas con la expansión de las células neoplásicas, con la secreción de productos celulares (moléculas o subunidades de inmunoglobulinas, linfocinas) y, hasta cierto punto, con la respuesta del hospedador al tumor. → ***El desarrollo normal de los linfocitos B se expone en el capítulo 295.***

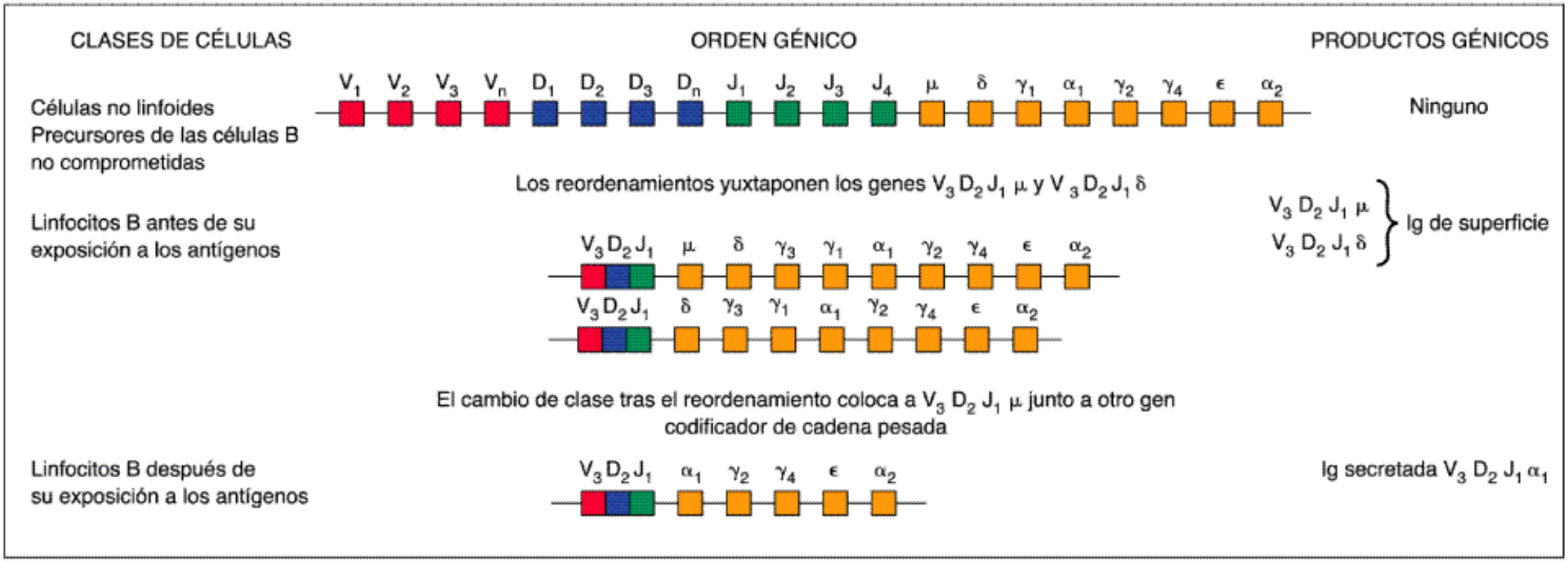
Las moléculas de inmunoglobulinas que forman los determinantes antigénicos tienen tres categorías de variaciones estructurales que se utilizan para clasificar las inmunoglobulinas (cap. 295). Los *isotipos* son los determinantes que distinguen a las principales clases de anticuerpos de una determinada especie y son iguales en todos los individuos normales de esa especie. Por tanto, los determinantes isotípicos son, por definición, reconocidos por los anticuerpos de una especie distinta (sueros heterólogos), pero no por los anticuerpos de la misma especie (sueros homólogos). Hay cinco isotipos de cadenas pesadas (M, G, A, D, E) y dos isotipos de cadenas ligeras (κ, λ). Los *alotipos* son determinantes específicos que reflejan las pequeñas diferencias constantes que presentan los individuos de la misma especie en las secuencias de aminoácidos de las inmunoglobulinas, por lo demás similares. Esas diferencias están determinadas por genes

alélicos y, por definición, son detectadas por los anticuerpos formados por la misma especie. Los *idiotipos* son el tercer grupo de determinantes antigénicos. Son exclusivos de las moléculas elaboradas por un determinado clon de células productoras de anticuerpos. Los idiotipos están constituidos por la estructura exclusiva de la porción de la molécula que se une al antígeno.

Las moléculas de anticuerpos (fig. 295-9) están formadas por dos cadenas pesadas (peso molecular aproximadamente 50 000) y dos cadenas ligeras (peso molecular alrededor de 25 000). Cada cadena consta de una porción constante (variabilidad limitada en la secuencia de aminoácidos) y una región variable (gran variabilidad de esas secuencias). Las cadenas pesadas y ligeras están unidas por puentes disulfuro y alineadas de tal forma que sus regiones variables están adosadas. La región variable constituye el punto de reconocimiento antigénico de la molécula del anticuerpo; sus peculiares rasgos estructurales forman un conjunto especial de determinantes, o idiotipos, que son marcadores fidedignos de un determinado clon de células, porque cada anticuerpo es elaborado y secretado por un solo clon. Cada cadena es especificada por distintos genes, sintetizada por separado y ensamblada para formar una molécula de anticuerpo intacta después de su traducción (fig. 98-1). Dada la mecánica de los reordenamientos génicos que se necesitan para codificar las regiones variables de las inmunoglobulinas (unión VDJ en las cadenas pesadas, unión VJ en las cadenas ligeras), un determinado clon sólo reordena uno de los dos cromosomas para producir una molécula de inmunoglobulina que posee un solo isotipo de cadena ligera y un solo alotipo (exclusión alélica). Después de la exposición al antígeno, la región variable se puede asociar al isotipo de una nueva cadena pesada (cambio de clase). Cada clon de células efectúa estos reordenamiento genéticos secuenciales de un modo exclusivo. Esto determina que cada clon produzca una sola clase de moléculas de inmunoglobulinas. La mayor parte de las células sintetiza un ligero exceso de cadenas ligeras, que son secretadas como cadenas libres por las células plasmáticas y eliminadas por el riñón, aunque cada día se excretan <10 mg de esas cadenas ligeras.

FIGURA 98-1.



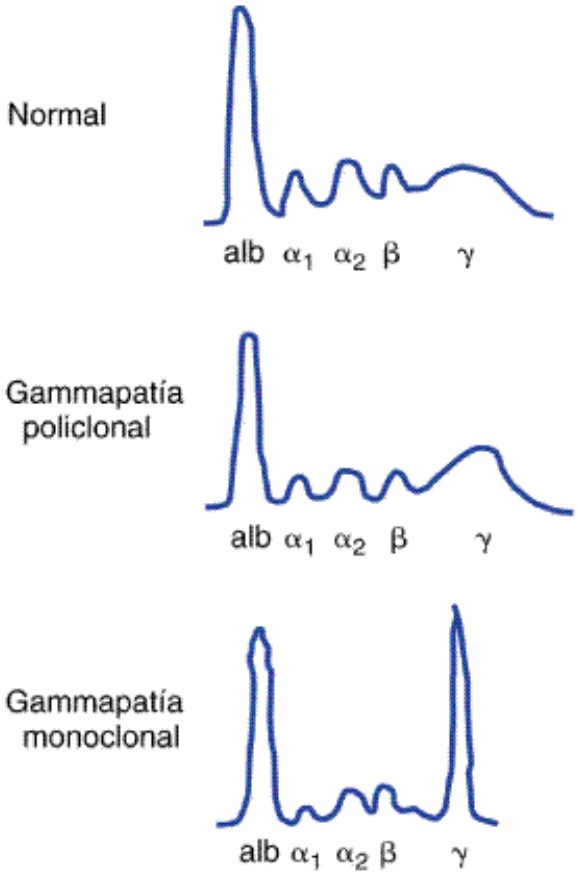


Las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas son codificadas por cuatro elementos genéticos distintos denominados genes de la región variable (Igh-V), de diversidad (Igh-D), de unión (Igh-J [*joining*]) y constante (Igh-C). La región variable de la cadena pesada de las inmunoglobulinas está codificada por los genes V, D y J. Una misma región variable puede unirse a cualquiera de los 10 genes codificadores de las regiones constantes de las cadenas pesadas. En el genoma de la línea germinal (todas las células excepto las B), los genes V, D y J están muy separados y existen muchas variedades de ellos. En cuanto una célula comienza a diferenciarse como célula B, un solo gen V y un solo gen D se translocan a un solo gen J, y el material genético intercalado es eliminado (unión VDJ). El gen VDJ recién formado se transcribe en un solo mensaje junto a un gen C codificador del isotipo M o D. Durante la exposición al antígeno puede producirse otro reordenamiento, de tal modo que el gen VDJ puede asociarse a gen C de los isotipos G, A o E. En los genes que codifican las cadenas ligeras no parece haber genes D y, por tanto, las regiones variables de las cadenas ligeras se forman mediante uniones VJ.

El estudio electroforético de las proteínas del suero permite determinar la cantidad de inmunoglobulinas que contiene el suero (fig. 98-2). Las distintas inmunoglobulinas se desplazan heterogéneamente en un campo eléctrico y forman un pico ancho en la región gamma. La región del patrón electroforético correspondiente a la gammaglobulina suele aumentar en el suero de los pacientes y animales afectados por tumores de células plasmáticas. Aparece entonces en esa región un pico agudo llamado *componente M* (M, de monoclonal). Con menos frecuencia, el pico M aparece en las regiones β_2 o α_2 de las globulinas. Para que puedan detectarse

con este método tiene que haber una concentración mínima de anticuerpos de 5 g/L (0.5 g/100 ml), cifra que corresponde aproximadamente a 10^9 células productoras del anticuerpo. La confirmación de que ese componente M es verdaderamente monoclonal se obtiene por inmunoelectroforesis, técnica que demuestra la existencia de una sola clase de cadenas ligeras y cadenas pesadas. Así pues, la inmunoelectroforesis y la electroforesis permiten realizar una valoración cualitativa y cuantitativa, respectivamente, del componente M. Una vez confirmada la existencia del componente M, la electroforesis es la técnica que ofrece una información más práctica para tratar a los pacientes con gammapatías monoclonales. La cantidad de inmunoglobulinas que contiene el suero de un determinado paciente es una medida fiel de la masa tumoral; por tanto, el componente M es un excelente marcador tumoral, aunque no es lo bastante específico como para utilizarlo como prueba de detección sistemática en pacientes asintomáticos. Aparte de en los trastornos de las células plasmáticas, también pueden detectarse componentes M en otras neoplasias linfoides, como la leucemia linfocítica crónica y los linfomas de células B o T; en neoplasias no linfoides, como la leucemia mieloide crónica, el cáncer de mama o de colon; en enfermedades no tumorales diversas como la sarcoidosis, las enfermedades parasitarias, la enfermedad de Gaucher y la piodermia gangrenosa; y en una serie de procesos autoinmunitarios como la artritis reumatoide, la miastenia grave y la enfermedad por crioaglutininas. Hay una rara enfermedad de la piel denominada liquen mixedematoso o mucinosis papular que se asocia también a una gammapatía monoclonal. En ella se deposita IgG con gran poder catiónico en la dermis de los pacientes. Esta especificidad de órgano puede indicar una especificidad del anticuerpo por algunos componentes antigénicos de la dermis.

FIGURA 98-2.



Patrones electroforéticos representativos del suero. La *gráfica superior* corresponde al patrón normal de las proteínas del suero en la electroforesis. Como en el suero hay muchas inmunoglobulinas diferentes, su distinto desplazamiento en un campo eléctrico da lugar a un pico ancho. Cuando aumenta la inmunoglobulina policlonal, se hace más prominente el pico ancho (*gráfica intermedia*). En las gammapatías monoclonales, el predominio del producto de un único tipo celular da lugar a un pico afilado en "capitel de iglesia", generalmente en la región de la globulina gamma (*gráfica inferior*).

En los trastornos de las células plasmáticas, la naturaleza del componente M es variable. Puede ser una molécula de anticuerpo intacta de cualquier subclase de cadena pesada, o puede ser un anticuerpo alterado o un fragmento del mismo. Pueden formarse únicamente cadenas ligeras o cadenas pesadas. En algunos tumores de células plasmáticas, como los plasmocitomas extramedulares u óseos solitarios, el componente M aparece sólo en menos de un tercio de los pacientes. Hay 20% de mielomas más o menos en los que se producen exclusivamente cadenas ligeras que casi siempre se excretan por la orina como proteína de Bence Jones.
La frecuencia de los mielomas con una determinada clase de cadena pesada es, en términos generales, proporcional a la concentración de esa cadena en el suero, y por tanto los mielomas IgG son más frecuentes que

los mielomas IgA e inmunoglobulina D.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mieloma múltiple

Definición

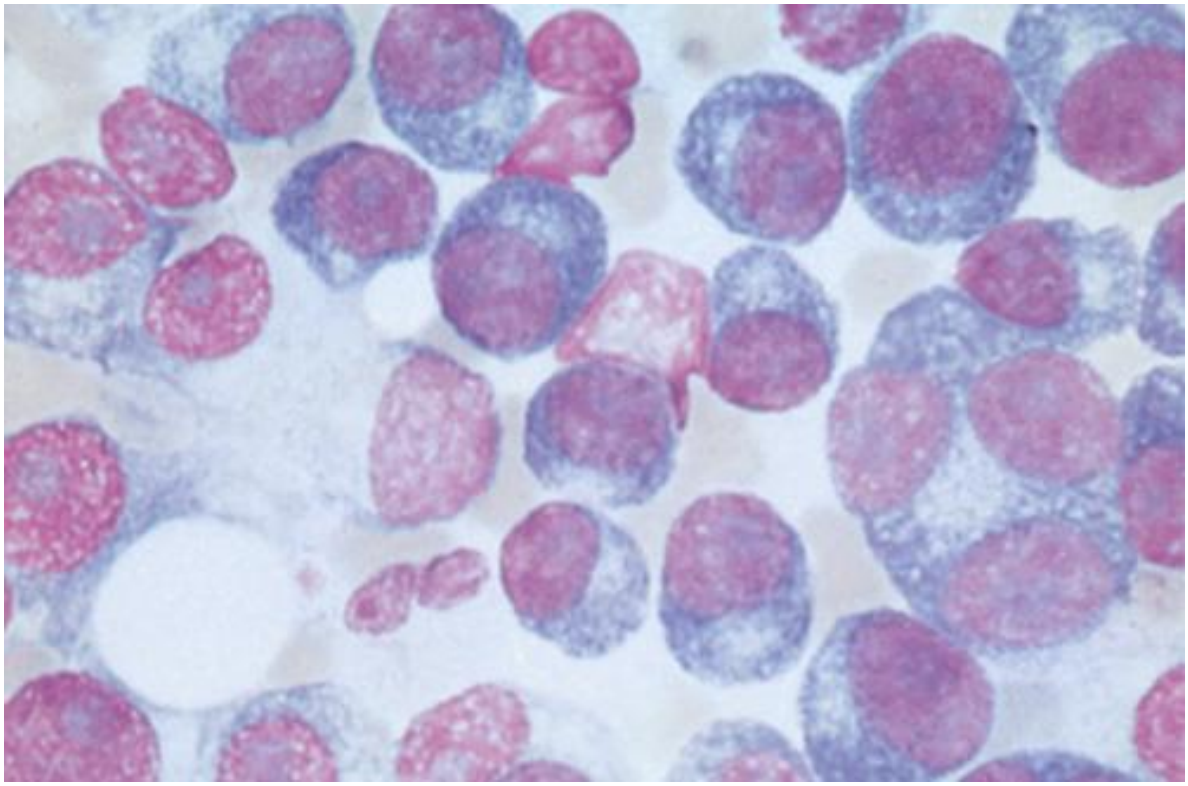
El mieloma múltiple constituye una proliferación maligna de las células plasmáticas derivadas de un solo clon. Los términos *mieloma múltiple* y *mieloma* se pueden usar indistintamente. El tumor, sus productos y la respuesta del hospedador a ellos ocasionan diversos trastornos funcionales orgánicos y síntomas como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipercalcemia y, en ocasiones, trastornos de la coagulación, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad.

Etiología

Se desconoce la causa del mieloma. Este tumor aparece con mayor frecuencia en los individuos que estuvieron expuestos a la radiación de las cabezas nucleares durante la Segunda Guerra Mundial, después de 20 años de latencia. En los pacientes con mieloma se han detectado diversas alteraciones cromosómicas; predominan las deleciones 13q14, las deleciones 17p13 y las anomalías en 11q. La translocación más frecuente es t(11;14) (q13;q32) y existen pruebas de que los errores de recombinación (el mecanismo genético para modificar el isotipo de la cadena pesada del anticuerpo) participan en el mecanismo de transformación. En algunos casos se ha visto una sobreexpresión de los genes *myc* o *ras.* También se han descrito mutaciones en p53 y Rb-l, pero todavía no se ha formulado una patogenia molecular común.

Se han observado mielomas con mayor frecuencia de la esperada en granjeros, madereros, curtidores y personas expuestas a los derivados del petróleo. El fenómeno de la transformación neoplásica puede ocurrir durante la diferenciación de las células B, antes de que se formen las células plasmáticas. En los pacientes con mielomas las células B circulantes poseen inmunoglobulinas en su superficie que comparten el idiotipo del componente M. La interleucina (IL) 6 puede influir en la proliferación de las células del mieloma; gran parte de las células mielomatosas expuestas *in vitro* a la IL-6 responde a este contacto con una proliferación celular. La dependencia que presenta el mieloma de la IL-6 es controvertida. Sigue siendo difícil distinguir entre células plasmáticas benignas y malignas basándose en criterios morfológicos, salvo en algunos casos (fig. 98-3).

FIGURA 98-3.



Mieloma múltiple (médula). Las células muestran las características morfológicas típicas de las células plasmáticas, que son células redondas u ovales con un núcleo excéntrico compuesto de cromatina bastamente agrupada, un citoplasma densamente basófilo y una zona perinuclear clara (hof) que contiene el aparato de Golgi. Se observan células plasmáticas malignas binucleadas y multinucleadas.

Incidencia y prevalencia

En el año 2004 se diagnosticaron en Estados Unidos unos 15 270 casos de mieloma, y 11 070 personas fallecieron a consecuencia de esta enfermedad. La incidencia del mieloma aumenta con la edad. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 68 años. Es un proceso infrecuente por debajo de los 40 años. La incidencia anual es de alrededor de cuatro por 100 000 y notablemente parecida en todos los países del mundo. Afecta algo más a varones que a mujeres, e incide dos veces más en personas de raza negra que de raza blanca. Por encima de los 25 años, la incidencia es de 30 por 100 000. El mieloma representa alrededor de 1% de todas las neoplasias en la raza blanca y de 2% en la raza negra, 13% de todos los cánceres hematológicos en personas de raza blanca y 33% en personas de raza negra.

Patogenia y manifestaciones clínicas

(cuadro 98-1) Los dolores óseos son el síntoma más frecuente del mieloma, y aparecen en casi 70% de los pacientes. En general se trata de dolores en la espalda y las costillas y, a diferencia de los dolores de las metástasis carcinomatosas, que suelen empeorar por la noche, el dolor del mieloma está desencadenado por los movimientos. Un dolor localizado y persistente en un paciente con mieloma suele indicar una fractura patológica. Las lesiones óseas del mieloma están causadas por la proliferación de las células tumorales y por la activación de los osteoclastos que destruyen el

hueso. Los osteoclastos reaccionan a la administración de los llamados factores activadores de osteoclastos (*osteoclast activating factors*, OAF) que son sintetizados por las células de mieloma (la actividad de dichos factores puede ser mediada por algunas citocinas, como IL-1, linfotoxina, factor de crecimiento endotelial vascular [*vascular endothelial growth factor*, VEGF], ligando del activador del receptor de NF-κB [*receptor activator of NF-κB*, RANK], factor inhibidor macrofágico [*macrophage inhibitory factor*, MIP]-1α y factor de necrosis tumoral [*tumor necrosis factor*, TNF]). Sin embargo, la elaboración de estos factores se interrumpe tras la administración de glucocorticoides o interferón (IFN) alfa. Las lesiones óseas son de carácter lítico y rara vez se asocian a formación osteoblástica de hueso nuevo; por ello, la gammagrafía ósea tiene menos valor diagnóstico que las radiografías simples. La osteólisis provoca una cuantiosa movilización del calcio óseo, y el cuadro clínico puede estar dominado por las graves complicaciones de la hipercalcemia aguda y crónica (véase más adelante en este capítulo). Las lesiones óseas localizadas pueden aumentar de tamaño hasta el punto de aparecer masas tumorales palpables, especialmente en el cráneo (fig. 98-4), las clavículas y el esternón; los colapsos vertebrales pueden causar síntomas de compresión de la médula espinal.

FIGURA 98-4.



Lesiones óseas del mieloma múltiple. El cráneo muestra las lesiones en sacabocados características del mieloma múltiple. Las imágenes corresponden a lesiones osteolíticas puras con escasa o nula actividad osteoblástica. (Cortesía de la *Dra. Geraldine Schechter.*)

Cuadro 98-1. Patogenia y manifestaciones clínicas del mieloma múltiple

Dato cínico	Causa subyacente	Mecanismo patogénico
Hipercalcemia, fracturas patológicas, compresión de médula espinal, lesiones osteolíticas, osteoporosis, dolores óseos	Destrucción ósea	Expansión tumoral; producción de factores activadores de los osteoclastos (OAF) por las células tumorales
Insuficiencia renal	Proteinuria de cadenas ligeras; hipercalcemia, nefropatía por depósito de urato, glomerulopatía amiloidea (rara)	Acción tóxica de los productos del tumor, OAF, productos de fragmentación del DNA
	Pielonefritis	Hipogammaglobulinemia
Anemia	Mieloptisis, menor producción y mayor destrucción	Expansión tumoral; producción de factores inhibidores y de autoanticuerpos por las células tumorales
Infección	Hipogammaglobulinemia, menor emigración de neutrófilos	Menor producción debida a supresión inducida por el tumor; catabolismo excesivo de la IgG
Síntomas neurológicos	Hiperviscosidad, crioglobulinas, depósito de amiloide	Productos del tumor; propiedades del componente M; cadenas ligeras
	Hipercalcemia, compresión de la médula espinal	OAF
Hemorragias	Interferencia en los factores de la coagulación, lesión amiloidea de los endotelios, disfunción plaquetaria	Productos del tumor; anticuerpos contra los factores de la coagulación; cadenas ligeras; revestimiento de las plaquetas por anticuerpos
Masas tumorales		Expansión del tumor

El siguiente problema clínico que se observa con más frecuencia en los pacientes con mieloma es la predisposición a las infecciones bacterianas. Las más corrientes son la neumonía y la pielonefritis, y los agentes patógenos más habituales son *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* y *Klebsiella pneumoniae* en los pulmones, y *Escherichia coli* y otras bacterias gramnegativas en el aparato urinario. En 25% de los pacientes, las manifestaciones de comienzo son las infecciones recidivantes, y más de 75% de los sujetos padece una infección grave en algún momento de la evolución de la enfermedad. Los factores que favorecen la predisposición a las infecciones son diversos: en primer lugar, los pacientes con mieloma tienen hipogammaglobulinemia difusa si se

excluye el componente M. La hipogammaglobulinemia está relacionada con la menor producción y la mayor destrucción de los anticuerpos normales. Además, algunos pacientes generan una población de células reguladoras circulantes en respuesta al mieloma que son capaces de suprimir la síntesis de los anticuerpos normales. En el caso del mieloma IgG, los anticuerpos IgG normales se destruyen más rápidamente de lo normal porque el catabolismo de los anticuerpos IgG varía directamente con su concentración en el suero. El gran componente M da lugar a tasas catabólicas fraccionadas de 8 a 16% en lugar de 2% normal. Estos pacientes tienen respuestas de anticuerpos muy insuficientes, especialmente frente a los antígenos de tipo polisacárido, como los que existen en las paredes de las células bacterianas. La mayor parte de las pruebas utilizadas para medir la función de las células T son normales en el mieloma, pero puede haber un descenso de un subgrupo de células CD4+. Los granulocitos contienen poca lisozima, y la emigración leucocitaria es más lenta de lo normal en los pacientes con mieloma, probablemente como resultado de algún producto del tumor. También hay varias alteraciones en las funciones del complemento en los pacientes con mieloma. Todos estos factores contribuyen a la deficiencia inmunitaria de estos enfermos.

Aparece insuficiencia renal en 25% de los pacientes con mieloma, y en más de la mitad se descubre alguna afectación renal. Existen muchos factores que la favorecen. La hipercalcemia es la causa más frecuente de insuficiencia renal, pero también contribuyen el depósito de sustancia amiloide en los glomérulos, la hiperuricemia, las infecciones repetidas y, en ocasiones, la infiltración del riñón por las células mielomatosas. También son casi constantes las lesiones tubulares asociadas a la excreción de cadenas ligeras. Normalmente, las cadenas ligeras filtradas por los glomérulos se reabsorben en los túbulos y se catabolizan en ellos. Si la oferta de cadenas ligeras a los túbulos aumenta, la sobrecarga de estas proteínas produce lesiones de las células tubulares, ya sea por acción tóxica directa de las cadenas ligeras o indirectamente por la liberación de enzimas lisosómicas intracelulares. La manifestación más precoz de esta lesión tubular es el síndrome de Fanconi del adulto (una acidosis tubular proximal renal de tipo 2) que cursa con aumento de las pérdidas urinarias de glucosa y aminoácidos, más un defecto de la capacidad del riñón para acidificar y concentrar la orina. La proteinuria no se acompaña de hipertensión, y casi todas las proteínas son cadenas ligeras. En general, la orina contiene poca albúmina, porque la función glomerular suele ser normal. Cuando hay lesiones glomerulares, la proteinuria no es selectiva. Los pacientes con mieloma tienen también un hiato aniónico disminuido [es decir, $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$] porque el componente M es catiónico e induce la retención de cloruro. Esto suele acompañarse de una hiponatremia que se considera de naturaleza artificial (seudohiponatremia) porque cada volumen de suero contiene menos agua como consecuencia de la mayor cantidad de proteínas. Los pacientes con mieloma presentan mayor riesgo de sufrir insuficiencia renal aguda si se deshidratan.

La anemia aparece en alrededor de 80% de los pacientes con mieloma. Suele ser normocítica y normocrómica y está relacionada con la sustitución de los elementos de la médula ósea por las células tumorales en expansión y con la inhibición de la hematopoyesis secundaria a los productos elaborados por el tumor. Además, puede existir una ligera hemólisis que contribuye a la anemia. Un

porcentaje de pacientes mayor del esperado tiene anemia megaloblástica por déficit de folatos o por déficit de vitamina B_{12}. Es muy raro observar granulocitopenia o trombocitopenia. Pueden verse trastornos de la coagulación por falta de funcionamiento correcto de las plaquetas recubiertas de anticuerpos o por la interacción del componente M con los factores de la coagulación I, II, V, VII u VIII. Si el componente M forma crioglobulinas pueden aparecer alteraciones circulatorias y el fenómeno de Raynaud, y dependiendo de las propiedades físicas del componente M (sobre todo con las paraproteínas IgM, IgG3 e IgA) pueden aparecer síndromes de hiperviscosidad. La hiperviscosidad se define en función de la viscosidad relativa del suero en comparación con la del agua. Normalmente, la viscosidad relativa del suero es de 1.8 (es decir, el suero es casi dos veces más viscoso que el agua). Los síntomas de hiperviscosidad aparecen cuando esa cifra llega a cinco o seis, algo que suele ocurrir cuando las concentraciones de paraproteínas son de alrededor de 40 g/L (4 g/100 ml) para la IgM, de 50 g/L (5 g/100 ml) para la IgG3, y de 70 g/L (7 g/100 ml) para la inmunoglobulina A.

Los síntomas neurológicos aparecen en una minoría de pacientes y sus causas son numerosas. La hipercalcemia produce letargo, debilidad, depresión y confusión mental. La hiperviscosidad puede originar cefalea, fatiga, trastornos visuales y retinopatía. Las lesiones y colapsos óseos producen a veces compresión de la médula espinal, dolores radiculares y pérdida del control esfinteriano del ano y la vejiga. La infiltración de los nervios periféricos por la sustancia amiloide puede causar el síndrome del túnel del carpo y otras mononeuropatías y polineuropatías sensitivomotoras.

Gran parte de las manifestaciones clínicas del mieloma, como la compresión medular, las fracturas patológicas, la hiperviscosidad, la sepsis y la hipercalcemia, pueden dar lugar a cuadros de urgencia médica. A pesar de la amplia distribución de las células plasmáticas en el organismo, la expansión del tumor predomina en el hueso y la médula ósea y por razones desconocidas raras veces causa un aumento de tamaño del tejido linfático del bazo, los ganglios linfáticos y el intestino.

Diagnóstico y estadificación

La tríada clásica del mieloma es plasmocitosis medular (>10%), lesiones osteolíticas y un componente M en el suero, la orina, o ambos. Si no hay lesiones óseas, el diagnóstico se puede hacer cuando la plasmocitosis se asocia a un incremento progresivo del componente M con el tiempo y cuando aparecen masas extramedulares. Hay dos variantes importantes del mieloma, el plasmocitoma óseo solitario y el plasmocitoma extramedular. Ambas se acompañan de un componente M en menos de 30% de los casos, pueden afectar a individuos más jóvenes y tienen una mediana de supervivencia de 10 o más años. El plasmocitoma óseo solitario es una lesión osteolítica única sin plasmocitosis medular. Los plasmocitomas extramedulares suelen afectar al tejido linfoide submucoso de la nasofaringe o los senos paranasales sin que exista plasmocitosis medular. Ambas formas del tumor son muy sensibles a la radioterapia local. Si existe un componente M, debe desaparecer después del tratamiento. Los plasmocitomas óseos solitarios pueden recidivar en otros puntos del esqueleto o evolucionar hacia un mieloma. Es raro que los plasmocitomas extramedulares recidiven o progresen hacia este cuadro.

El problema de diagnóstico diferencial más difícil que se plantea en los pacientes con mieloma es diferenciar a los individuos que padecen las llamadas gammapatías monoclonales benignas o de significado incierto (*monoclonal gammopathies of uncertain significance*, MGUS). Las MGUS son muchísimo más frecuentes que el mieloma, apareciendo en 1% de la población de más de 50 años y en 10% de las personas mayores de 75 años. Los pacientes con MGUS suelen tener <10% de células plasmáticas en la médula ósea; <30 g/L (3 g/100 ml) de componente M; ausencia de proteína de Bence Jones en la orina; y ausencia de anemia, insuficiencia renal, lesiones osteolíticas e hipercalcemia. Cuando las células de la médula ósea se ponen en contacto con timidina radiactiva con el fin de contar las células que se dividen, los pacientes con MGUS siempre tienen un índice de células marcadas <1%, mientras que los pacientes con mieloma tienen constantemente un índice >1%. Durante el seguimiento a largo plazo, alrededor de 1% anual de los pacientes con MGUS acaba presentando un mieloma. Normalmente, los pacientes con MGUS no requieren tratamiento. Su supervivencia es de unos dos años menos que la de los controles de la misma edad sin gammapatías monoclonales benignas o de significado incierto.

La evaluación clínica de los pacientes con mieloma incluye una exploración física cuidadosa en busca de dolor de huesos (a la palpación) y tumefacciones. Solamente un número pequeño de enfermos muestra esplenomegalia y linfadenomegalia, y el bazo y los ganglios linfáticos son los sitios fisiológicos de producción de anticuerpos. Las radiografías de tórax y huesos pueden indicar la presencia de lesiones líticas u osteopenia difusa. La resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*, MRI) es un método sensible para corroborar la compresión de médula o raíces nerviosas en pacientes con síndromes dolorosos. En los recuentos sanguíneos completos puede encontrarse anemia y la tasa de eritrosedimentación está elevada. Un número muy escaso (casi 2%) de pacientes tiene leucemia de células plasmáticas, con más de 2 000 células/μl. Esto ocurre con una frecuencia desproporcionadamente alta en los mielomas IgD (12%) e IgE (25%). Puede haber niveles séricos altos de calcio, nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico. La electroforesis de las proteínas y la medición de las inmunoglobulinas séricas sirven para detectar y caracterizar los picos M, junto con la inmunoelectroforesis, que es especialmente sensible para identificar las concentraciones bajas de los componentes M que no se descubren con la electroforesis de las proteínas. Es necesario analizar una muestra de orina de 24 h para medir la excreción de proteínas y se utiliza una parte alícuota de orina concentrada para la electroforesis y tipificación inmunitaria del componente M. La fosfatasa alcalina sérica suele ser normal a pesar de la extensa afectación ósea, debido a la falta de actividad osteoblástica. También es importante cuantificar la β_2-microglobulina sérica (véase más adelante en este capítulo). Los niveles solubles en suero del receptor de la IL-6 y de la proteína C reactiva pueden ser paralelos a las concentraciones de IL-6 del paciente.

El componente M del suero es IgG en 53% de pacientes, IgA en 25% e IgD en 1% de los casos; 20% de los pacientes sólo tiene cadenas ligeras en el suero y la orina. Las tiras reactivas para detectar la proteinuria no sirven para identificar las cadenas ligeras, y la prueba del calor para

detectar la proteína de Bence Jones es falsamente negativa en 50% de los pacientes con mieloma de cadenas ligeras. En menos de 1% de los casos no se encuentra componente M; suelen ser pacientes con mielomas de cadenas ligeras, pero sin que haya excreción de esas cadenas en la orina por haberse catabolizado en el riñón. El mieloma IgD también puede manifestarse como un mieloma de cadenas ligeras. Hay dos tercios de pacientes con componente M en el suero que tienen también cadenas ligeras en la orina. El isotipo de las cadenas ligeras puede influir en la supervivencia del paciente. Los enfermos que secretan cadenas ligeras lambda tienen una supervivencia total significativamente más breve que quienes secretan cadenas ligeras kappa. No se sabe si esto se debe a algún determinante de la proliferación celular genéticamente importante o a que las cadenas ligeras lambda producen tal vez lesiones renales y sustancia amiloide con más frecuencia que las cadenas ligeras kappa. El isotipo de las cadenas pesadas puede influir también en el tratamiento del paciente. Alrededor de 50% de los casos con paraproteína IgM tienen hiperviscosidad, algo que sólo ocurre en 2 a 4% de los pacientes con componentes M de tipo IgA e IgG. Entre los mielomas IgG, la variedad IgG3 es la que tiene más tendencia a formar agregados dependientes de la concentración y la temperatura, motivo por el cual produce hiperviscosidad y crioaglutinación con concentraciones séricas menores.

La estadificación de los pacientes con mieloma es un sistema de tipo funcional que trata de pronosticar la supervivencia y se basa en una serie de datos clínicos y de laboratorio, a diferencia de los sistemas anatómicos de estadificación que se usan en los tumores sólidos. Sus detalles se ofrecen en el cuadro 98-2. Según la hemoglobina, el calcio, el componente M y el grado de afectación esquelética, se calcula si la masa tumoral de todo el cuerpo es baja (estadio I, $<0.6 \times 10^{12}$ células/m^2), intermedia (estadio II, 0.6 a 1.2×10^{12} células/m^2) o alta (estadio III, $>1.2 \times 10^{12}$ células/m^2). A continuación se clasifican los estadios según el estado de la función renal [A, si la creatinina sérica <177 mol/L (<2 mg/100 ml); B, si es >177 mol/L (>2 mg/100 ml)]. Los pacientes en estadio IA tienen una mediana de supervivencia superior a cinco años y los del estadio IIIB de unos 15 meses. La β_2-microglobulina es una proteína de peso molecular de 11 000 que tiene homología con la región constante de las inmunoglobulinas y que representa a la cadena ligera de los antígenos del complejo principal de histocompatibilidad de clase I (HLA-A, HLA-B, HLA-C) que se encuentran en la superficie de todas las células. La β_2-microglobulina sérica es el índice más valioso para pronosticar la supervivencia y puede sustituir a la estadificación. Los pacientes con concentraciones de β_2-microglobulina menores de 0.004 g/L tienen una mediana de supervivencia de 43 meses y los que tienen concentraciones mayores de esta cifra sólo viven 12 meses. También se cree que una vez confirmado el diagnóstico de mieloma, los rasgos de atipia histológica influyen en el pronóstico. La IL-6 puede ser un factor de crecimiento autocrino, paracrino, o de ambos tipos, para las células del mieloma; la elevación de sus niveles se asocia a una forma más agresiva de la enfermedad. También se asocian a peor pronóstico un elevado índice de marcado celular con timidina y unos niveles elevados de lactato deshidrogenasa y de timidincinasa.

Cuadro 98-2. Sistema de estadificación del mieloma

Estadio	Criterios	Masa tumoral estimada x 10^{12} células/m^2
I	Todos los siguientes:	<0.6 (baja)
	1. Hemoglobina >100 g/L (>10 g/100 ml)	
	2. Calcio sérico <3 mmol/L (<12 mg/100 ml)	
	3. Radiología ósea normal o lesión solitaria	
	4. Producción escasa de componente M	
	a. IgG <50 g/L (<5 g/100 ml)	
	b. IgA <30 g/L (<3 g/100 ml)	
	c. Cadenas ligeras en orina <4 g/24 h	
II	No cumplen los criterios de los estadios I ni III	0.6-1.20 (intermedia)
III	Uno o más de los siguientes:	>1.20 (alta)
	1. Hemoglobina <85 g/L (<8.5 g/100 ml)	
	2. Calcio sérico >3 mmol/L (>12 mg/100 ml)	
	3. Lesiones osteolíticas intensas	
	4. Producción intensa de componente M	
	a. IgG >70 g/L (>7 g/100 ml)	
	b. IgA >50 g/L (>5 g/100 ml)	
	c. Cadenas ligeras en orina >12 g/24 h	

Nivel	Estadio	Supervivencia media, en meses
SUBDIVISIÓN BASADA EN LOS NIVELES SÉRICOS DE CREATININA		
A <177 μmol/L (<2 mg/100 ml)	IA	61
B >177 μmol/L (>2 mg/100 ml)	IIA, B	55
	IIIA	30
	IIIB	15
SUBDIVISIÓN BASADA EN LOS NIVELES SÉRICOS DE CREATININA		
<0.004 g/L (<4 μg/ml)	I	43
>0.004 g/L (>4 μg/ml)	II	12

Otros factores que a veces influyen en el pronóstico son el número de anormalidades citogenéticas, deleción del cromosoma 3q, porcentaje de plasmacitos en la médula y de plasmacitos circulantes, estado funcional general y niveles séricos de IL-6, receptores solubles de IL-6, proteína C-reactiva, factor de crecimiento de hepatocitos, telopéptido con enlace cruzado en la terminación C de colágena I, TGF-β y sindecán-1.

Tratamiento

Alrededor de 10% de los pacientes con mieloma tiene una enfermedad de curso indolente que progresa de forma muy lenta a lo largo de muchos años. Estos pacientes sólo requieren tratamiento antitumoral cuando la concentración sérica de las proteínas de mieloma supera los 50 g/L (5 g/100 ml) o cuando aparecen lesiones óseas progresivas. En los pacientes con mieloma solitario o plasmocitomas extramedulares cabe esperar que disfruten de una supervivencia prolongada libre de enfermedad después de una radioterapia local con unos 40 Gy. En los pacientes con mieloma óseo solitario existe una incidencia baja de afectación oculta de la médula ósea. Generalmente, a estos pacientes se les diagnostica porque su componente M desciende poco a poco o desaparece al principio para volver a elevarse pocos meses después. En ellos se observa una buena respuesta a la quimioterapia sistémica.

La inmensa mayoría de los pacientes con mieloma necesita tratamiento. En general se distinguen dos clases de tratamiento: la quimioterapia sistémica para controlar la progresión del proceso y los cuidados sintomáticos o de sostén para evitar la intensa morbilidad derivada de las complicaciones de la enfermedad. Todos los pacientes pertenecientes a los estadios II o III, y los del estadio I que tienen proteinuria de Bence Jones, lesiones osteolíticas progresivas, fracturas por compresión vertebral, infecciones repetidas o un componente M que se eleva en el suero, deben tratarse con quimioterapia de combinación. El tratamiento puede prolongar y mejorar la calidad de la vida de los pacientes con mieloma.

El tratamiento convencional ha consistido en pulsos intermitentes de un fármaco alquilante [mostaza de L-fenilalanina (–*L-phenylalanine mustard*, L-PAM–, melfalán), ciclofosfamida o clorambucilo] y prednisona administrados durante cuatro a siete días cada cuatro a seis semanas. Los agentes alquilantes parecen tener la misma eficacia en términos generales, pero la resistencia a uno de ellos se acompaña con frecuencia de resistencia a los demás. Las dosis habituales son las siguientes: melfalán, 8 mg/m^2 de superficie corporal al día; ciclofosfamida, 200 mg/m^2/día; clorambucilo, 8 mg/m^2/día; prednisona, 25 a 60 mg/m^2/día. El melfalán se emplea con más frecuencia, pero nosotros preferimos como alquilante la ciclofosfamida por la eficacia casi equivalente de su acción antitumoral, por ser menos tóxica para las células madre de la médula ósea y por su menor incidencia de aparición de síndromes mielodisplásicos en comparación con los demás alquilantes. Puede ser preciso ajustar las dosis según la tolerancia de la médula ósea. Por otra parte, hay pocas limitaciones a las dosis de esteroides en forma de emboladas, y parece que las dosis altas son mejores. Generalmente, los pacientes que responden al tratamiento tienen una disminución rápida y satisfactoria de los dolores óseos, la hipercalcemia y la anemia y, a menudo, sufren menos infecciones. El descenso del componente sérico M se retrasa bastante más que la mejoría de los síntomas, con frecuencia unas cuatro a seis semanas. Ese descenso depende de la velocidad de destrucción del tumor y de la tasa catabólica fraccionada de las inmunoglobulinas, lo que a su vez depende de sus niveles séricos (en el caso de la IgG). La excreción de cadenas ligeras, cuya semivida funcional es de unas 6 h, puede disminuir en la primera semana del tratamiento. Sin

embargo, como los niveles urinarios de cadenas ligeras pueden tener relación con la función tubular renal, su concentración en la orina no es un índice fidedigno de la destrucción de las células tumorales. El cálculo de la destrucción del tumor se efectúa extrapolando la concentración del componente M del suero y se basa principalmente en la suposición de que todas las células tumorales producen inmunoglobulinas a una velocidad constante. Alrededor de 60% de los pacientes consigue al menos una reducción de 75% de la concentración del componente M en el suero y de la masa de células tumorales en respuesta a la administración de un alquilante más prednisona. Aunque esto supone una reducción menor de una unidad exponencial, la mejoría clínica puede durar muchos meses. Lo importante del nivel de proteína M no es la forma ni la rapidez con que desciende, sino la velocidad con que vuelve a elevarse después del tratamiento. Para aumentar la fracción de pacientes que responden al tratamiento y la magnitud de la mejoría se ha intentado añadir otros quimioterapéuticos al programa terapéutico. Los pacientes cuya enfermedad está en fase avanzada pueden mejorar más con esta estrategia. La administración de dosis altas de hemocitoblastos con fines de apoyo prolonga moderadamente la supervivencia global y sin avance de la enfermedad, aunque son muy pocos, si acaso, los pacientes que curan. El tratamiento secuencial con pautas de quimioterapia de combinación seguidas de dos ciclos sucesivos con melfalán en dosis altas, cada uno de ellos asociado a un trasplante de células madre recogidas en la circulación periférica, ha logrado respuestas completas en 50% de los pacientes tratados dentro del primer año del diagnóstico. Las respuestas completas son raras (<10%) con el tratamiento convencional. Todavía no se dispone de datos sobre el seguimiento a largo plazo. Los trasplantes alogénicos también pueden conseguir elevadas tasas de respuesta, pero la mortalidad asociada al tratamiento puede ser de hasta 40%. Está en fase de valoración el trasplante alogénico no mieloablativo, para disminuir las reacciones tóxicas y al mismo tiempo permitir un efecto de "injerto" inmunitario contra el tumor.

No se conoce con precisión la duración ideal del tratamiento. La mayoría de los médicos lo aplican cada cuatro a seis semanas durante uno a dos años. Si el tratamiento se interrumpe se produce una recidiva, generalmente en el mismo año. Al reanudarlo se obtienen respuestas hasta en 80% de los pacientes. El tratamiento de mantenimiento (p. ej., con IFN-□) puede prolongar la duración de la respuesta, pero esta pauta se acompaña de efectos tóxicos y no suele prolongar la supervivencia. La prednisona por vía oral como fármaco de sostén parece prolongar la duración de la respuesta y la supervivencia. La velocidad con que vuelve a crecer el tumor durante la recidiva se acelera con cada una de ellas. Esta observación sugiere que la resistencia cinética al tratamiento (es decir, el aumento del número de células que se dividen) es quizá más importante que la resistencia a los fármacos controlada por la expresión de mdr-l. Con frecuencia, los pacientes mejoran con el tratamiento, pero la duración de la respuesta disminuye progresivamente. Los pacientes que muestran resistencia primaria al tratamiento inicial tienen una mediana de supervivencia de menos de un año. En estos pacientes se pueden conseguir resultados paliativos administrando aisladamente pulsos de esteroides en dosis altas (200 mg de prednisona en días alternos, o 1 g/m^2/día de metilprednisolona durante cinco días) o la quimioterapia combinada con

VAD (vincristina, 0.4 mg/día en goteo continuo de cuatro días; doxorrubicina, 9 mg/m^2/día en goteo continuo de cuatro días; dexametasona, 40 mg/día durante cuatro días por semana, durante tres semanas). El melfalán en dosis elevadas tiene actividad en los pacientes con enfermedad resistente. La talidomida, que inhibe la angiogénesis, también consigue respuestas en los casos rebeldes, pero con dosis que pueden causar somnolencia. Los agentes nuevos, como los derivados inmunomoduladores de talidomida (IMID) y el inhibidor de proteasoma PS-341, no sólo se fijan en la célula tumoral sino que también dirigen su acción a la interacción entre célula neoplásica y médula ósea y a la producción de factores de crecimiento de mieloma, supervivencia, resistencia a fármacos y migración. Con los agentes en cuestión se obtienen respuestas en casos de enfermedad refractaria y recidivante, y está en fase de evaluación su eficacia en etapas más tempranas de la enfermedad.

Alrededor de 15% de los pacientes fallecen en los tres primeros meses que siguen al diagnóstico; mueren 15% más cada año. La enfermedad sigue habitualmente un curso crónico durante dos a cinco años antes de que aparezca la fase terminal, marcada generalmente por el desarrollo de pancitopenia y una médula ósea resistente al tratamiento. Se observa entonces infiltración extensa de los órganos por las células del mieloma y una supervivencia inferior a los seis meses. Alrededor de 46% de los pacientes mueren en la fase crónica de la enfermedad debida al mieloma progresivo (16%) y a insuficiencia renal (10%), a sepsis (14%), o a ambas (6%). La muerte en la fase terminal aguda (26%) se debe principalmente al mieloma progresivo (13%) y a sepsis (9%). Hasta 5% de pacientes mueren por leucemia aguda, mieloblástica o monocítica y, aunque se ha discutido si esto tiene relación con la enfermedad primaria, parece más probable que sea una consecuencia del tratamiento prolongado con alquilantes. Cerca de 23% de los pacientes muere por infarto de miocardio, enfermedad pulmonar crónica, diabetes o ictus; estos procesos intercurrentes están relacionados más con la edad del paciente que con el tumor.

Los cuidados de sostén dirigidos a combatir las complicaciones previsibles de la enfermedad pueden ser tan importantes como las medidas antitumorales. La hipercalcemia responde generalmente a los glucocorticoides, la hidratación y la natriuresis. La calcitonina puede sumarse al efecto inhibidor de los esteroides sobre la resorción ósea. Los bisfosfonatos (p. ej., pamidronato, 90 mg o zoledronato, 4 mg una vez al mes) disminuyen la resorción ósea osteoclástica y mantienen el estado funcional y la calidad de la vida del paciente; también es posible que ejerzan un efecto antitumoral. Se ha sugerido el empleo de fármacos dirigidos a fortalecer el esqueleto, como los fluoruros, el calcio y la vitamina D, con o sin andrógenos, pero su eficacia no está probada. El empeoramiento yatrogénico de la función renal puede impedirse utilizando alopurinol durante la quimioterapia para evitar la nefropatía por uratos y manteniendo un aporte elevado de líquidos para impedir la deshidratación y ayudar a la eliminación de las cadenas ligeras y del calcio. En caso de insuficiencia renal aguda, la plasmaféresis es unas 10 veces más eficaz para depurar las cadenas ligeras que la diálisis peritoneal, y la disminución intensa de la sobrecarga de proteínas consigue a veces una mejoría funcional. Hay que vigilar la aparición de infecciones urinarias para combatirlas precozmente. No se

debe realizar diálisis crónica en los pacientes que no han respondido al tratamiento antitumoral. La plasmaféresis puede ser el tratamiento de elección de los síndromes de hiperviscosidad. Aunque el neumococo es un agente temible en los pacientes con mieloma, las vacunas de polisacáridos del neu-mococo no desencadenan a veces la formación de anticuerpos. En las infecciones graves y recurrentes se utilizan con fines profilácticos los preparados de gammaglobulina intravenosa. Quizá no se justifique la administración a largo plazo de antibióticos orales con fines profilácticos. Los pacientes que terminan por mostrar síntomas neurológicos en extremidades pélvicas, dorsalgia intensa y localizada o problemas de control del recto y la vejiga (incontinencia) necesitan a veces mielografía de urgencia y radioterapia con fines paliativos. Casi todas las lesiones óseas mejoran con los analgésicos y quimioterapéuticos, pero algunas de las dolorosas pueden reaccionar más rápidamente a la radiación bien delimitada. La anemia crónica mejora a veces con los hematínicos (hierro, folato, cobalamina) y algunos sujetos han mejorado con andrógenos. Es importante definir la patogenia de la anemia y emprender tratamiento específico en la medida de lo posible. En caso de haber nefropatías y niveles séricos bajos de eritropoyetina, esta última será útil para mejorar la masa eritrocítica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Macroglobulinemia de Waldenström

En 1948, Waldenström describió una neoplasia maligna de células linfoplasmocitoides que secretaban IgM. A diferencia del mieloma, esta enfermedad se asociaba a adenopatías y esplenomegalia, pero la principal manifestación clínica era el síndrome de hiperviscosidad. Este proceso se parece a otras enfermedades afines, como la leucemia linfocítica crónica, el mieloma y el linfoma linfocítico. La macroglobulinemia de Waldenström y el mieloma IgM tienen una evolución clínica similar. El diagnóstico de mieloma IgM suele reservarse para los pacientes que presentan lesiones osteolíticas y su importancia radica únicamente en el riesgo de fracturas patológicas.

La causa de la macroglobulinemia es desconocida. Esta enfermedad se parece al mieloma en el hecho de que es algo más frecuente en los varones y en que su incidencia aumenta con la edad (mediana de 64 años). En ciertos artículos se ha descrito que la IgM de algunos pacientes con macroglobulinemia puede tener especificidad para la glucoproteína asociada a la mielina (*myelin-associated glycoprotein*, MAG), proteína que está asociada a los procesos desmielinizantes del sistema nervioso periférico y que puede perderse más pronto y en mayor cuantía que otra proteína mejor conocida, la proteína básica de la mielina, en los pacientes afectados por la esclerosis múltiple. Algunos pacientes con macroglobulinemia experimentan una neuropatía periférica antes de que aparezca la neoplasia. Se especula acerca de la posibilidad de que todo el proceso comience por una infección vírica capaz de despertar la formación de unos anticuerpos que presentan reactividad cruzada con algún componente de los tejidos normales.

Al igual que el mieloma, la enfermedad afecta a la médula ósea, pero a diferencia de aquél, no produce lesiones óseas ni hipercalcemia. Existe, como en el mieloma, un componente M en el suero de más de 30 g/L (3 g/100 ml) pero, en contraste con el mieloma, la paraproteína IgM no se excreta por el riñón debido a su elevado peso molecular, y sólo hay 20% de pacientes que excreta cadenas ligeras. Por tanto, no es frecuente la nefropatía asociada. El isotipo de las cadenas ligeras es kappa en 80% de los casos. Los pacientes consultan por debilidad, fatiga e infecciones de repetición, como los enfermos con mieloma, pero otros síntomas como epistaxis, trastornos visuales y síntomas neurológicos del tipo de la neuropatía periférica, mareos, cefalea y paresias transitorias son mucho más frecuentes en la macroglobulinemia. La exploración física revela adenopatías y esplenomegalia; en la oftalmoscopia se descubren segmentaciones vasculares con dilatación de las venas retinianas, signos característicos de los estados de hiperviscosidad. Los pacientes pueden tener una anemia normocrómica normocítica, pero la presencia de eritrocitos en pilas de monedas

(*rouleaux*) y la positividad de la prueba de Coombs son mucho más frecuentes que en el mieloma. En la sangre periférica suelen encontrarse los linfocitos malignos. Alrededor de 10% de las macroglobulinas son crioglobulinas. Éstas son componentes M puros, no las crioglobulinas mixtas que se observan en la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias. Las crioglobulinas mixtas están formadas por complejos de IgM o de IgA con IgG, para los cuales son específicas. En ambos casos puede aparecer fenómeno de Raynaud y síntomas vasculares graves desencadenados por el frío, pero las crioglobulinas mixtas no suelen asociarse a procesos malignos. Cuando se sospecha por la historia y la exploración física que un paciente tiene crioglobulinas se debe extraer sangre en una jeringa templada y llevarla al laboratorio en un recipiente con agua caliente para evitar errores en la determinación de la crioglobulina.

Tratamiento

Las manifestaciones graves de hiperviscosidad, como las alteraciones de la conciencia o las paresias se pueden contrarrestar rápidamente mediante la plasmaféresis, debido a que 80% de la paraproteína IgM es intravascular. La fludarabina (25 mg/m^2/día durante cinco días cada cuatro semanas) o la cladribina (0.1 mg/kg/día durante siete días cada cuatro semanas) son muy eficaces en monoterapia. Alrededor de 80% de los pacientes mejora con la quimioterapia y tiene una mediana de supervivencia de más de tres años. Se logran respuestas con rituximab solo (anti-CD20) o combinado con quimioterapéuticos. Si no surgen otras reacciones tóxicas graves de órganos se incrementa la esperanza de vida de los individuos con macroglobulinemia, en comparación con los que tienen mieloma.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Síndrome POEMS

Las manifestaciones de este síndrome son *polineuropatía*, *organomegalias*, *endocrinopatías*, *mieloma* múltiple y lesiones cutáneas (*skin changes*). Los pacientes suelen presentar una neuropatía sensitivomotora grave y progresiva asociada a lesiones osteoescleróticas mielomatosas. La polineuropatía se observa en alrededor de 1.4% de los mielomas, pero el síndrome POEMS es solamente una rara variedad de ese grupo. A diferencia del mieloma típico, hay hepatomegalia en dos tercios aproximadamente de los pacientes y se observa esplenomegalia en un tercio. Con frecuencia, las adenopatías se parecen histológicamente a las de la enfermedad de Castleman, un proceso relacionado con la sobreproducción de IL-6. Las manifestaciones endocrinas consisten en amenorrea en la mujer e impotencia y ginecomastia en el varón. La hiperprolactinemia debida a pérdida del control inhibidor normal ejercido por el hipotálamo puede asociarse a otras manifestaciones del sistema nervioso central, como el edema de papila y el aumento de presión y del contenido de proteínas del líquido cefalorraquídeo. Se observa diabetes mellitus de tipo 2 en un tercio de los pacientes. En ocasiones se advierten signos de hipotiroidismo y de insuficiencia suprarrenal. Los cambios cutáneos son variados: hiperpigmentación, hipertricosis, engrosamiento de la piel y acropaquias. Otras manifestaciones consisten en edema periférico, ascitis, derrames pleurales, fiebre y trombocitosis.

La patogenia de la enfermedad no está clara, pero se ha comprobado la existencia de niveles elevados de citocinas proinflamatorias en la circulación, como IL-1, IL-6, VEGF y TNF, mientras que las concentraciones de la citocina inhibidora factor de crecimiento transformador beta (*transforming growth factor*, TGF-β) son menores de lo esperado. El tratamiento del mieloma puede ir seguido de mejoría de las otras manifestaciones de la enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Enfermedades por cadenas pesadas

Las enfermedades por cadenas pesadas son neoplasias linfoplasmocitarias raras. Sus manifestaciones clínicas varían según el isotipo de la cadena pesada. Los pacientes secretan una cadena pesada defectuosa que suele tener un fragmento Fc intacto y una deleción de la región Fd. Se han descrito enfermedades de las cadenas pesadas gamma, alfa y mu, pero no ha aparecido ninguna descripción sobre enfermedades de las cadenas pesadas delta ni épsilon. El análisis de biología molecular de estos tumores ha puesto de manifiesto la existencia de defectos estructurales genéticos que pueden explicar la secreción de cadenas anómalas.

Enfermedad por cadenas pesadas gamma (enfermedad de Franklin)

Este proceso afecta a personas de muy diversos grupos de edad y países. Se caracteriza por adenopatías, fiebre, anemia, malestar, hepatoesplenomegalia y debilidad. El síntoma más característico es el edema del paladar, debido a la afectación ganglionar del anillo de Waldeyer, y cuyo empeoramiento puede acabar afectando a la respiración. El diagnóstico se basa en demostrar el componente M en el suero [a menudo <20 g/L (<2 g/100 ml)] que reacciona con un anticuerpo anti-IgG, pero no con los reactivos anticadenas ligeras. *El componente M se encuentra de forma característica en el suero y la orina.* La mayor parte de las paraproteínas detectadas son de tipo $gamma_1$, pero también se han observado de otros tipos. Puede verse trombocitopenia, eosinofilia y una médula ósea sin valor diagnóstico. La evolución de estos pacientes suele caracterizarse por un empeoramiento rápido que acaba en la muerte por infección; sin embargo, algunos enfermos han vivido cinco años gracias a la quimioterapia.

Enfermedad por cadenas pesadas alfa (enfermedad de Seligmann)

Es la enfermedad de cadenas pesadas más frecuente. Está íntimamente relacionada con una neoplasia conocida como *linfoma mediterráneo,* un proceso que afecta a personas jóvenes residentes del área mediterránea, Asia y Sudamérica, donde abundan los parásitos intestinales. Este proceso se caracteriza por una infiltración de la lámina propia del intestino delgado constituida por células linfoplasmocitoides que secretan fragmentos de cadenas alfa. Es difícil demostrar las cadenas alfa por su tendencia a polimerizarse y a formar más bien una capa fina que un pico en el perfil electroforético. A pesar de la polimerización, la hiperviscosidad no es un problema frecuente de la enfermedad de cadenas pesadas alfa. Sin la dimerización facilitada por las cadenas J, la viscosidad no aumenta demasiado. Tampoco hay cadenas ligeras en suero ni orina. Los pacientes

presentan diarrea crónica, pérdida de peso y malabsorción, así como extensas adenopatías mesentéricas y paraaórticas. Rara vez se afectan las vías respiratorias. La evolución clínica puede ser muy variable de un paciente a otro. Algunos casos presentan el cuadro histológico agresivo y difuso de un linfoma maligno. La quimioterapia consigue a veces remisiones prolongadas. Son raros los pacientes que han mejorado con la administración de antibióticos, lo que plantea la cuestión del papel etiológico de una estimulación antigénica provocada por alguna infección intestinal crónica. La administración conjunta de antibióticos y quimioterapia puede ser más eficaz que la quimioterapia sola.

Enfermedad por cadenas pesadas mu

La secreción exclusiva de cadenas pesadas mu en el suero parece ocurrir en un subgrupo muy raro de pacientes con leucemia linfocítica crónica. Las únicas manifestaciones que permiten distinguir a los pacientes con enfermedad de cadenas pesadas mu son la existencia de vacuolas en los linfocitos malignos y la excreción de cadenas ligeras kappa por la orina. Para el diagnóstico es preciso acudir a la ultracentrifugación o a la filtración en gel, confirmando de ese modo la ausencia de reactividad de la paraproteína con los reactivos de las cadenas ligeras, debida a que algunas macroglobulinas intactas no reaccionan con esos sueros. Las células tumorales parecen tener algún defecto para ensamblar las cadenas ligeras y las cadenas pesadas, ya que en su citoplasma se encuentran ambas clases de cadenas. No existen pruebas de que haya que tratar a estos pacientes de forma distinta a quienes padecen una leucemia linfocítica crónica (cap. 97).

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Attal M et al: A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. N Engl J Med 335:91, 1996 [PMID: 8649495]

Barlogie B et al: Treatment of myeloma. Blood 103:20, 2004 [PMID: 12969978]

Berenson JR et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol 20:3719, 2002 [PMID: 12202673]

Berenson JR et al: Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. N Engl J Med 334:488, 1996 [PMID: 8559201]

Berenson JR et al: Maintenance therapy with alternate-day prednisone improves survival in multiple myeloma patients. Blood 99:3163, 2002 [PMID: 11964279]

Cunningham D et al: High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma. J Clin Oncol 12:759, 1994 [PMID: 8151319]

Gahrton G et al: Progress in allogeneic bone marrow and peripheral blood stem cell transplantation for multiple myeloma: A comparison between transplants performed 1983-93 and 1994-8 at European Group for Blood and Marrow Transplantation centers. Br J Haematol 113:209, 2001 [PMID: 11360893]

Ghobrial IM et al: Waldenstrom macroglobulinaemia. Lancet Oncol 4:679, 2003 [PMID: 14602248]

Griepp PR: Prognosis in myeloma. Mayo Clin Proc 69:895, 1994

Hahn T et al: The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of multiple myeloma: An evidence-based review. Biol Blood Marrow Transplant 9:4, 2003. [PMID: 12533739]

Hideshima T, Anderson KC: Novel therapeutic approaches for multiple myeloma. Nature Rev Cancer 2:927, 2002 [PMID: 12459731]

Holland J et al: Plasmacytoma. Treatment results and conversion to myeloma. Cancer 69:1513, 1992 [PMID: 1540888]

Kuehl WM, Bergsagel PL: Multiple myeloma: Evolving genetic events and host interactions. Nature Rev Cancer 2:175, 2002 [PMID: 11990854]

Kumar A: Management of multiple myeloma: A systematic review and critical appraisal of published studies. Lancet Oncol. 4:293, 2003 [PMID: 12732167]

Kyle RA et al: A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med 346:564, 2002 [PMID: 11856795]

Kyle RA et al: Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 78:21, 2003 [PMID: 12528874]

Ludwig H et al: Inteferon-alpha for induction and maintenance in multiple myeloma: Results of two multicenter randomized trials and summary of other studies. Ann Oncol 6:467, 1995 [PMID: 7669712]

Lust JA: Role of cytokines in the pathogenesis of monoclonal gammopathies. Mayo Clin Proc 69:691, 1994 [PMID: 8015336]

Nordic Myeloma Study Group: Interferon-2b added to melphalan-prednisone for initial and maintenance therapy in multiple myeloma. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 124:212, 1996

Soubrier MJ et al: POEMS syndrome: A study of 25 cases and a review of the literature. Am J Med 97:543, 1994 [PMID: 7985714]

Wahner-Roedler DL et al: Gamma-heavy chain disease: review of 23 cases. Medicine 82:236, 2003 [PMID: 12861101]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Antígenos y anticuerpos de los grupos sanguíneos

El estudio de los antígenos y de los anticuerpos eritrocitarios constituye el fundamento de la medicina transfusional. Al principio, estos antígenos se caracterizaron mediante estudios serológicos, pero actualmente se conoce la composición molecular y la estructura de muchos de ellos. Estos antígenos, tanto hidratos de carbono como proteínas, se asignan a un sistema de grupo sanguíneo en función de la estructura y semejanza de los epítopos determinantes. Hay otros elementos celulares de la sangre y proteínas del plasma que también son antigénicos y que pueden dar lugar a una *aloinmunización,* es decir, a la producción de anticuerpos dirigidos contra los antígenos del grupo sanguíneo de otra persona. Estos anticuerpos se denominan *aloanticuerpos.*

Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos eritrocitarios pueden aparecer como consecuencia de una exposición "natural", especialmente a los hidratos de carbono que se asemejan a algunos antígenos de los grupos sanguíneos. Estos anticuerpos inducidos por estímulos naturales se suelen formar a través de una respuesta independiente de las células T (sin generar memoria, por tanto) y pertenecen al isotipo IgM. Los *autoanticuerpos* (anticuerpos dirigidos contra antígenos de grupo sanguíneo autógeno) se forman espontáneamente o son la secuela de una infección (p. ej., por *Mycoplasma pneumoniae*) y también suelen ser anticuerpos IgM. Estos anticuerpos con frecuencia carecen de importancia clínica dada su escasa afinidad por el antígeno a la temperatura corporal. Sin embargo, los anticuerpos IgM pueden activar la cascada del complemento y provocar hemólisis. Los anticuerpos que se forman como consecuencia de una exposición alogénica, como durante una transfusión o un embarazo, suelen ser IgG. Habitualmente, los anticuerpos IgG se unen al anticuerpo a temperaturas más elevadas y pueden hemolizar a los eritrocitos. A diferencia de los anticuerpos IgM, los anticuerpos IgG atraviesan la placenta, se unen a los eritrocitos fetales que llevan el antígeno correspondiente, y provocan la enfermedad hemolítica del recién nacido o *hidropesía fetal.*

La aloinmunización frente a los leucocitos, las plaquetas y las proteínas plasmáticas también puede dar lugar a complicaciones de la transfusión, como fiebre y urticaria, pero generalmente no da lugar a hemólisis. Estos aloanticuerpos no se analizan de forma sistemática, pero se pueden detectar mediante análisis especiales.

Antígenos y anticuerpos del sistema ABO

El primer sistema de antígenos de los grupos sanguíneos, identificado en el año 1900, fue el

llamado ABO, el más importante en la medicina de las transfusiones. Los principales grupos sanguíneos de este sistema son: A, B, AB y O. Los eritrocitos del tipo O carecen de los antígenos A o B. Estos antígenos son hidratos de carbono fijados a un armazón precursor, se pueden encontrar en la membrana celular bien como glucoesfingolípidos o como glucoproteínas, y se secretan al plasma y a los líquidos corporales en forma de glucoproteínas. La sustancia H es el precursor inmediato al que se unen los antígenos A y B. La sustancia H está formada por la unión de fucosa a un armazón básico de glucolípido o glucoproteína. La ulterior adición de *N*-acetilgalactosamina da lugar al antígeno A, mientras que la adición de galactosa produce el antígeno B.

Los genes que determinan los fenotipos A y B se encuentran en el cromosoma 9p y se expresan de forma mendeliana codominante. Los productos de estos genes son glucosil transferasas que confieren capacidad enzimática para unir el hidrato de carbono antigénico específico. Las personas que carecen de las transferasas "A" y "B" corresponden al fenotipo "O", mientras que quienes heredan las dos transferasas pertenecen al grupo "AB". Son poco frecuentes las personas que carecen del gen H que codifica a la fucosa transferasa, y que no pueden formar la sustancia H. Estas personas son homocigotas para el alelo silencioso h (hh) y tienen el fenotipo Bombay (O_h).

El grupo sanguíneo ABO es importante porque prácticamente todas las personas producen anticuerpos contra el antígeno hidrato de carbono ABH del que carecen. Los anticuerpos anti-A y anti-B que aparecen de forma natural se denominan *isoaglutininas.* Así, las personas del grupo A producen anti-B, mientras que las personas del grupo B producen anti-A. Las personas del grupo AB no forman ninguna clase de isoaglutininas, mientras que las del grupo O producen ambas clases, anti-A y anti-B. Por este motivo, las personas del grupo AB son "receptores universales", ya que no tienen ningún anticuerpo contra el fenotipo ABO, mientras que las personas del grupo O pueden donar su sangre prácticamente a cualquier receptor, porque sus eritrocitos no son reconocidos por ninguna de las aglutininas del sistema ABO. Las personas del fenotipo Bombay poco frecuente producen anticuerpos contra la sustancia H (que se encuentra en todos los eritrocitos salvo en los del fenotipo hh) y contra los antígenos A y B y, por lo tanto, son compatibles únicamente con otros donantes hh.

En la mayoría de las personas, los antígenos A y B se secretan por las células y se encuentran en la circulación. Las personas no secretoras son susceptibles a diversas infecciones (p. ej., por *Candida albicans, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae*) debido a que muchos microorganismos tienen capacidad de unirse a los polisacáridos de la superficie de las células; los antígenos solubles de los grupos sanguíneos pueden bloquear esa unión.

Sistema rH

El sistema de grupos sanguíneos Rh ocupa el segundo lugar por orden de importancia en las pruebas previas a la transfusión. Los antígenos Rh se encuentran en una proteína de membrana eritrocitaria de 30 a 32 kDa que carece de función definida. Aunque se han descrito más de 40 antígenos distintos en el sistema Rh, hay cinco determinantes que representan la inmensa mayoría

de los fenotipos. El antígeno D confiere la "positividad" Rh, mientras que las personas que carecen del antígeno D son Rh-negativas. También se han encontrado en la proteína Rh dos pares de antígenos alélicos, E/e y C/c. Los tres genes del Rh: E/e, D y C/c están dispuestos en tándem en el cromosoma 1 y se heredan como un haplotipo, es decir, cDE o Cde. Dos haplotipos pueden dar lugar a la expresión fenotípica de dos a cinco antígenos Rh.

El antígeno D es un potente aloantígeno. Alrededor de 15% de las personas no tiene este antígeno. El contacto de la sangre de una persona Rh-negativa incluso con un pequeño número de células Rh-positivas, ya sea por una transfusión o por un embarazo, puede dar lugar a la formación de aloanticuerpos anti-D.

Otros sistemas de grupos sanguíneos y aloanticuerpos

Se conocen más de 100 sistemas de grupos sanguíneos, formados por más de 500 antígenos. La presencia o ausencia de algunos de ellos se ha asociado a diversas enfermedades y anomalías; los antígenos actúan además como receptores de los agentes infecciosos. En el cuadro 99-1 se citan los aloanticuerpos más importantes en la práctica clínica habitual.

Cuadro 99-1. Sistemas de grupos sanguíneos de los eritrocitos y sus aloantígenos

Sistema del grupo	Antígeno	Aloanticuerpo	Importancia clínica
Rh (D, C/c, E/e)	Proteína eritrocitaria	IgG	HTR, HDN
Lewis (Le,^{a} Le^{b})	Oligosacárido	IgM/IgG	Rara HTR
Kell (K/k)	Proteína eritrocitaria	IgG	HTR, HDN
Duffy (Fy^{a}/Fy^{b})	Proteína eritrocitaria	IgG	HTR, HDN
Kidd (Jk,^{a} Jk^{b})	Proteína eritrocitaria	IgG	HTR (a menudo tardía), HDN (leve)
I/i	Hidrato de carbono	IgM	Ninguna
MNSsU	Proteína eritrocitaria	IgM/IgG	HDN rara anti-M; HDN-anti-S, anti-s y anti-U; HTR

Nota: HTR, reacción transfusional hemolítica (*hemolytic transfusion reaction*); HDN, enfermedad hemolítica del recién nacido (*hemolytic disease of the newborn*).

Los anticuerpos frente a los antígenos de tipo hidrato de carbono del *sistema Lewis* son la causa más frecuente de incompatibilidad en las pruebas de detección sistemática que se realizan antes de la transfusión. El producto del gen Lewis es una fucosil transferasa y está situado en el cromosoma 19. El antígeno no forma parte integrante de la membrana, sino que se absorbe desde el plasma por la membrana de los eritrocitos. Los anticuerpos frente a los antígenos Lewis suelen ser de tipo IgM y no atraviesan la placenta. Los antígenos Lewis pueden absorberse en las células tumorales y

actuar como dianas.

Los antígenos del *sistema I* son también oligosacáridos relacionados con los antígenos H, A, B y Le. Los antígenos I e i no son pares de alelos sino antígenos de tipo hidratos de carbono que sólo se distinguen por su grado de ramificación. El antígeno i es una cadena no ramificada que se convierte por acción del producto del gen I, una glucosiltransferasa, en una cadena ramificada. El proceso de la ramificación afecta a todos los antígenos ABH, que se ramifican cada vez más durante los dos primeros años de la vida. Algunos pacientes que padecen linfomas o enfermedad por crioaglutininas pueden formar autoanticuerpos anti-I que provocan la destrucción de los eritrocitos. En ocasiones, un paciente con mononucleosis o con neumonía por *Mycoplasma* puede producir crioaglutininas con especificidad anti-I o anti-i. En la mayoría de los adultos no hay expresión de i; por tanto, no es difícil encontrar un donante para los pacientes anti-i. Aunque la mayoría de los adultos expresa el antígeno I, la unión suele ser escasa a la temperatura corporal. Por este motivo, la administración de sangre templada evita la isoaglutinación.

El *sistema P* es otro grupo de antígenos de tipo hidratos de carbono que está controlado por glucosiltransferasas específicas. Tiene importancia clínica en los raros casos de sífilis e infecciones víricas que dan lugar a criohemoglobinuria paroxística. En esos pacientes se forma un raro auto-anticuerpo contra el antígeno P que se adhiere a los eritrocitos en frío y fija el complemento al calentarse. Los anticuerpos que poseen estas propiedades bifásicas se llaman *anticuerpos de Donath-Landsteiner.* El antígeno P es el receptor celular del parvovirus B19 y también puede serlo de *Escherichia coli* que se fija a células del endotelio de vías urinarias.

El *sistema MNSsU* está regulado por genes localizados en el cromosoma 4. Los determinantes de la glucoforina A (una proteína de la membrana de los hematíes) son M y N, y los determinantes de la glucoforina B son S y s. En el curso de un embarazo o una transfusión pueden formarse anticuerpos IgG anti-S y anti-s que den lugar a hemólisis. Los anticuerpos anti-U son poco frecuentes, pero generan una situación en la que prácticamente todos los donantes son incompatibles, ya que casi todas las personas expresan U.

La proteína *Kell* es de gran tamaño (720 aminoácidos) y su estructura secundaria contiene muchos epítopos antigénicos distintos. La inmunogenicidad del sistema Kell es la tercera por orden de importancia, después de los sistemas ABO y Rh. La ausencia de la proteína precursora del antígeno Kell (controlada por un gen situado en el cromosoma X) se asocia a acantocitosis, reducción de la vida de los eritrocitos y a una forma progresiva de distrofia muscular que se acompaña de defectos cardíacos. Este proceso poco frecuente se conoce como *fenotipo McLeod.* El gen K_X está unido a la NADPH oxidasa, un componente de 91 kDa situado en el cromosoma X cuya pérdida o mutación es responsable de 60% de los casos de enfermedad granulomatosa crónica.

Los antígenos *Duffy* son alelos codominantes: Fy^a y Fy^b, y funcionan también como receptores de *Plasmodium vivax.* Más de 70% de las personas que habitan en áreas de paludismo endémico carecen de estos antígenos, probablemente por influencias de la selección natural ante la infección

de la población.

Los antígenos *Kidd,* Jk^a y Jk^b, también estimulan transitoriamente la producción de anticuerpos. Cuando aparece una reacción tardía de hemólisis postransfusional después de demostrarse compatibilidad en las pruebas previas, la causa más frecuente es la aparición tardía de anticuerpos anti-Jk^a.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Pruebas previas a la transfusión

Las pruebas que se efectúan al posible receptor de una transfusión consisten en la determinación del grupo sanguíneo y en la detección sistemática. El grupo sanguíneo "directo" permite conocer el fenotipo ABO y Rh del receptor, y se practica con antisueros que reaccionan con los antígenos A, B y D. El "grupo sanguíneo inverso" sirve para detectar las isoaglutininas que existen en el suero del paciente, y debe corresponderse con el fenotipo ABO o grupo "directo".

Las pruebas de detección sistemática de aloanticuerpos permiten averiguar si existen anticuerpos dirigidos contra otros antígenos de los eritrocitos. La detección sistemática de los aloanticuerpos se efectúa mezclando suero del paciente con eritrocitos del grupo O que contienen los antígenos principales de la mayor parte de los sistemas de grupos sanguíneos y cuyo fenotipo ampliado ya se conoce. La especificidad del aloanticuerpo se identifica correlacionando la existencia o ausencia del antígeno con los resultados de la aglutinación.

Las pruebas cruzadas se realizan cuando hay muchas probabilidades de que el paciente necesite una transfusión de concentrado de eritrocitos (*packed red blood cell*, PRBC). La sangre seleccionada para las pruebas cruzadas debe ser compatible dentro del sistema ABO y debe carecer de antígenos que puedan reaccionar con los aloanticuerpos de importancia clínica que pueda tener el paciente. Cuando no se produce esa reacción en las pruebas cruzadas queda confirmada la ausencia de cualquier incompatibilidad importante y se puede guardar esa unidad de sangre para usarla en el paciente.

En los pacientes Rh-negativos se pondrán todos los medios posibles para conseguir componentes sanguíneos Rh-negativos que impidan la aloinmunización al antígeno D. Ante un caso urgente, se puede transfundir sangre Rh-positiva sin riesgos a un paciente Rh-negativo que carece de anticuerpos anti-D; sin embargo, el receptor adquiere desde entonces el riesgo de quedar aloinmunizado al haber formado anticuerpos anti-D. Las mujeres Rh-negativas en edad de procrear a las que se han transfundido indebidamente productos que contienen eritrocitos Rh-positivos deben recibir una inmunización pasiva con anticuerpos anti-D (RhoGam o WinRho) para disminuir o impedir la sensibilización.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Componentes sanguíneos

Los productos sanguíneos destinados a la transfusión se recogen habitualmente como sangre entera (450 ml) con diversos anticoagulantes. La mayoría de la sangre donada se separa en sus componentes: concentrados de eritrocitos (PRBC), plaquetas y plasma fresco congelado (*fresh-frozen plasma*, FFP) o crioprecipitado (cuadro 99-2). Por centrifugación lenta de la sangre entera se obtienen dos productos: PRBC y plasma enriquecido en plaquetas. A continuación, el plasma enriquecido en plaquetas se centrifuga a gran velocidad para obtener una unidad de plaquetas de donante aleatorio (*random donor*, RD) y una unidad de FFP. El crioprecipitado se obtiene a partir del FFP después de una descongelación lenta para precipitar las proteínas del plasma, las cuales se separan a continuación por centrifugación.

Cuadro 99-2. Características de los distintos componentes sanguíneos

Componente	Volumen, ml	Contenido	Respuesta clínica
PRBC	180-200	Eritrocitos con un número variable de leucocitos y pequeñas cantidades de plasma	Aumento de hemoglobina 10 g/L y de un 3% del hematócrito
Plaquetas	50-70	5.5×10^{10}/U de RD	Aumento del número de plaquetas: 5 000 a 10 000/μl
	200-400	$\geq 3.0 \times 10^{11}$/producto de SDAP	CCI $\geq 10 \times 10^9$/L en 1 h y $\geq 7.5 \times 10^9$/L en las 24 h consecutivas a la transfusión
FFP	200-250	Proteínas plasmáticas: factores de la coagulación, proteínas C y S, antitrombina	Aumento aproximado de un 2% de los factores de la coagulación
Crioprecipitados	10-15	Proteínas plasmáticas insolubles en frío, fibrinógeno, factor VIII y vWF	Derivado adhesivo de fibrina y 80 UI de factor VIII

Nota: PRBC, concentrado de eritrocitos; RD, donante aleatorio; SDAP, plaquetas obtenidas por aféresis a partir de un solo donante; CCI, incremento del recuento corregido (*corrected count increment*); FFP, plasma fresco congelado; vWF, factor de von Willebrand.

Las técnicas de aféresis se emplean para recoger muchas unidades de plaquetas de un solo

donante. Estas plaquetas obtenidas por aféresis a partir de un solo donante (*single-donor apheresis platelets*, SDAP) equivalen como mínimo a seis unidades de RD y suelen estar menos contaminadas por los leucocitos que las plaquetas de donante aleatorio.

El plasma también puede recogerse por aféresis. A partir de los fondos comunes de grandes cantidades de plasma se obtienen varios derivados como albúmina, inmunoglobulinas para uso intravenoso, antitrombina y concentrados de los factores de la coagulación, que se tratan para eliminar los agentes infecciosos.

Sangre entera

La sangre entera sirve para aumentar la capacidad de transporte del oxígeno y para expandir el volumen. Es el producto ideal para los pacientes que han sufrido una hemorragia aguda con pérdida de 25% o más de volumen sanguíneo. La sangre entera se conserva a 4°C para mantener viables a los eritrocitos, pero esto produce disfunción plaquetaria y degradación de algunos factores de la coagulación. Además, la concentración de 2,3-bisfosfoglicerato desciende con el tiempo, causando una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y una menor capacidad para ceder el oxígeno a los tejidos, un problema constante con todos los eritrocitos conservados. No es fácil disponer de sangre entera, dado su procesamiento habitual en sus diversos componentes.

Concentrado de eritrocitos

Este producto aumenta la capacidad de transporte de oxígeno en los pacientes anémicos. Se puede mantener una oxigenación suficiente cuando la cantidad de hemoglobina es de 70 g/L y el paciente tiene una volemia normal y no presenta cardiopatía; sin embargo, la presencia de otros factores patológicos obliga a que la transfusión se realice a un umbral superior. La decisión de transfundir depende de la situación clínica y no de una determinada cifra de laboratorio. En los cuadros agudos, la aplicación liberal de las transfusiones para mantener la concentración de hemoglobina dentro de la normalidad puede dar lugar a efectos negativos e inesperados sobre la supervivencia. En la mayoría de los pacientes que requieren transfusiones, una concentración de hemoglobina de 100 g/L es suficiente para mantener el aporte de oxígeno por encima del nivel crítico.

Los eritrocitos concentrados (paquete globular) (PRBC) pueden ser modificados para evitar algunas reacciones adversas. Se ha vuelto cada vez más frecuente el uso de la "reducción" leucocítica en hemoderivados celulares y se ha recomendado unánimemente emplearla antes del almacenamiento. La filtración antes de almacenar los productos al parecer es mejor que la que se hace en forma directa en el enfermo, dado que en el producto almacenado se genera una cantidad menor de citocinas. Las unidades de PRBC contienen $<5 \times 10^6$ leucocitos del donante y su uso aminora la incidencia de fiebre postransfusional, infecciones por citomegalovirus (CMV) y aloinmunización. Otros beneficios teóricos comprenden una menor inmunosupresión en el receptor y el riesgo más pequeño de infecciones. El plasma (que puede causar reacciones alérgicas) puede ser eliminado de los componentes celulares de la sangre, por lavado.

Plaquetas

La trombocitopenia es un factor de riesgo para las hemorragias, y se ha comprobado que la transfusión de plaquetas disminuye la incidencia de hemorragias. El umbral para la transfusión profiláctica de plaquetas es de 10 000 células/μl. En los pacientes sin fiebre ni infecciones, 5 000 plaquetas/μl son suficientes para impedir las hemorragias espontáneas. Sin embargo, cuando hay que realizar técnicas invasoras se acepta habitualmente un umbral mínimo de 50 000/microlitro.

Las plaquetas se administran a partir de los fondos comunes recogidos de cinco a ocho RD o bien de las SDAP de un solo donante. En los pacientes sin sensibilizar que no presentan un consumo aumentado de plaquetas [esplenomegalia, fiebre, coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC)] se reúnen y transfunden 6 a 8 U de plaquetas de RD (cada unidad por 10 kg de peso corporal), pudiéndose prever que cada unidad eleve la cifra de plaquetas en 5 000 a 10 000/μl. Los pacientes que han recibido muchas transfusiones pueden estar aloinmunizados frente a muchos antígenos leucocitarios humanos (*human leukocyte antigen*, HLA) y específicos de las plaquetas y no presentan, o lo hacen poco, un aumento del recuento de plaquetas tras la transfusión. Cuando se prevé que un paciente va a necesitar numerosas transfusiones es preferible utilizar SDAP y componentes sanguíneos con pocos leucocitos para disminuir el riesgo de aloinmunización.

La refractariedad a la transfusión de plaquetas se puede evaluar utilizando el incremento del recuento de plaquetas corregido (*corrected count increment*, CCI):

$$CCI = \frac{\text{Recuento postransfusional} - \text{Recuento pretransfusional}}{\text{Número de plaquetas transfundidas} \times 10^{11}} \times \text{BSA}$$

donde BSA es la superficie corporal (*body surface area*) en metros cuadrados. El recuento postransfusional se realiza 1 h después de la transfusión y se considera aceptable si el CCI es 10 x 10^9/ml, y al cabo de 18 a 24 h se espera un incremento de 7.5 x 10^9/ml. Cuando se obtienen respuestas inferiores a lo esperado es probable que el paciente haya recibido numerosas transfusiones y tenga anticuerpos dirigidos contra los antígenos HLA de la clase I. Se puede estudiar la refractariedad detectando los anticuerpos anti-HLA en el suero del receptor. Con frecuencia, los pacientes que están sensibilizados reaccionan con 100% de los linfocitos que se utilizan en las pruebas de detección sistemática de los anticuerpos anti-HLA, por lo que deben considerarse las SDAP compatibles con los HLA para los pacientes que precisan una transfusión. Las SDAP HLA-compatibles del mismo grupo ABO son las que tienen más probabilidades de elevar el recuento de plaquetas, pero es difícil encontrar esta clase de productos, ya que la compatibilidad de plaquetas sólo se realiza en algunos centros. Otros procesos patológicos que producen CCI bajos de plaquetas son: fiebre, hemorragias, esplenomegalia, DIC o consumo de medicamentos por el receptor.

Plasma fresco congelado

El FFP contiene factores procoagulantes y proteínas plasmáticas que se mantienen estables: fibrinógeno, antitrombina, albúmina, así como las proteínas C y S. Las indicaciones para transfundir FFP son: corregir las coagulopatías, como la rápida reversión de las dicumarinas; aportar proteínas plasmáticas deficitarias, y tratar la púrpura trombótica trombocitopénica. El FFP no debe usarse de forma sistemática como expansor del volumen sanguíneo. El FFP es un producto desprovisto de células y por lo tanto no transmite agentes infecciosos intracelulares, como el citomegalovirus. Los pacientes con déficit de IgA y que necesitan plasma deben tratarse con FFP obtenido de donantes deficientes en IgA para prevenir la anafilaxis (véase más adelante en este capítulo).

Crioprecipitados

Los crioprecipitados contienen fibrinógeno, factor VIII y factor de von Willebrand (*von Willebrand factor*, vWF). Son ideales para aportar fibrinógeno a los pacientes sensibles al aumento de la volemia. Cuando no se dispone de concentrados de factor VIII se pueden usar crioprecipitados, ya que cada unidad contiene aproximadamente 80 U de factor VIII. También se pueden suministrar crioprecipitados como fuente de vWF a los pacientes con una enfermedad de von Willebrand disfuncional (tipo II) o ausente (tipo III).

Derivados del plasma

Se puede formar un fondo común con el plasma de miles de donantes para obtener concentrados de determinadas proteínas, como albúmina, inmunoglobulina para su administración intravenosa, antitrombina y factores de la coagulación. Además, los donantes que tienen títulos elevados de anticuerpos frente a ciertos agentes o antígenos proporcionan globulinas hiperinmunitarias como la anti-D (RhoGam, WinRho) y antisueros para el virus de la hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV), el virus de la varicela-zoster, CMV y otros agentes infecciosos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Reacciones adversas a la transfusión sanguínea

A pesar de múltiples pruebas, inspecciones y controles, a veces se producen reacciones adversas en la transfusión de componentes sanguíneos. Afortunadamente, las reacciones más frecuentes no ponen en peligro la vida del paciente, aunque las reacciones graves pueden manifestarse con síntomas y signos leves. Algunas reacciones se pueden evitar o atenuar usando componentes sanguíneos manipulados (filtrados, lavados o irradiados). Cuando se sospecha una reacción adversa, la transfusión debe interrumpirse y hay que informar al banco de sangre para que la estudie.

Las reacciones transfusionales pueden producirse por un mecanismo inmunitario o no. Las reacciones de tipo inmunitario suelen deberse a anticuerpos preformados en el donante o el receptor; sin embargo, los elementos celulares también pueden producir efectos adversos. Las causas no inmunitarias de las reacciones se deben a las propiedades físicas o químicas de los componentes sanguíneos almacenados y a sus aditivos.

Se han vuelto cada vez más raras las infecciones víricas transmitidas en productos de transfusión, al mejorar la selección de los donantes y las pruebas de detección. Al aminorar el peligro de infección por virus también ha aumentado el riesgo relativo de otras reacciones como las transfusionales hemolíticas y la sepsis por componentes contaminados por bacterias. Se orientan más esfuerzos a mejorar la buena calidad previa a la transfusión, y así lograr mayor seguridad en la transfusoterapia. Hay que señalar a los encargados del banco de sangre la presencia de infecciones, en forma similar a como se haría con cualquier reacción transfusional adversa, para emprender las investigaciones apropiadas (cuadro 99-3).

Cuadro 99-3. Riesgo de complicaciones de la transfusión

	Frecuencia, episodios: unidad
Reacciones	
Febriles (FNHTR)	1-4:100
Alérgicas	1-4:100
Hemolíticas tardías	1:1 000
TRALI	1:5 000
Hemolíticas agudas	1:12 000
Hemolíticas fatales	1:100 000
Anafilácticas	1:150 000
Infecciones[a]	
Hepatitis B	1:63 000
Hepatitis C	1:1 600 000
VIH-1	1:1 960 000
VIH-2	No publicada
HTLV-I y II	1:641 000
Paludismo	1:4 000 000
Otras complicaciones	
Alosensibilización a los eritrocitos	1:100
Alosensibilización HLA	1:10
Enfermedad del injerto contra hospedador	Rara

[a] Los agentes infecciosos asociados a las transfusiones o teóricamente posibles cuyo riesgo se desconoce son: virus de hepatitis A, parvovirus B-19, *Babesia microti* (babesiosis), *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) y *Treponema pallidum*, herpesvirus humano-8 y virus de la hepatitis G.

Abreviaturas: FNHTR, reacción transfusional febril no hemolítica; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HTLV, virus linfotrópico de células T humanas; TRALI, lesión pulmonar aguda por transfusión (*transfusion-related acute lung injury*).

Reacciones de tipo inmunitario

Reacciones transfusionales hemolíticas agudas

La hemólisis de tipo inmunitario aparece cuando el receptor posee anticuerpos preformados que lisan a los eritrocitos del donante. Las isoaglutininas ABO son las responsables de la mayoría de estas reacciones, aunque en ocasiones, son los aloanticuerpos dirigidos contra otros antígenos eritrocitarios, es decir, de los grupos Rh, Kell y Duffy, los que provocan la hemólisis.

Las reacciones hemolíticas agudas pueden manifestarse por hipotensión, taquipnea, taquicardia, fiebre, escalofríos, hemoglobinemia, hemoglobinuria, dolor torácico o en un flanco, y molestias

locales en el lugar de infusión. Es importante mantener vigiladas las constantes vitales del paciente antes y durante la transfusión para identificar estas reacciones inmediatamente. Cuando se sospecha una hemólisis aguda hay que interrumpir de inmediato la transfusión, mantener permeable una vía intravenosa, e informar al banco de sangre. Se debe enviar al banco una muestra postransfusional de la sangre del paciente y otra muestra de la sangre aún no transfundida (debidamente etiquetadas ambas) para su estudio. El estudio de la hemólisis en el laboratorio consiste en medir la concentración de haptoglobina, deshidrogenasa de lactato (*lactate dehydrogenase*, LDH) y bilirrubina indirecta en el suero del receptor.

Los inmunocomplejos que dan lugar a la lisis de los hematíes pueden comprometer la función renal y causar insuficiencia renal. Se debe estimular la diuresis con furosemida o manitol más líquidos intravenosos. Los factores hísticos liberados por los eritrocitos lisados pueden poner en marcha una DIC. Los estudios de coagulación a monitorizar en los pacientes que han sufrido una reacción hemolítica transfusional son: tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT), tiempo de tromboplastina parcial activada (*activated partial thromboplastin time*, aPTT), fibrinógeno y recuentos de plaquetas.

La mayoría de estas reacciones se debe a errores a la cabecera del paciente, como el etiquetado erróneo de las muestras o la transfusión a un paciente equivocado. El estudio de estas reacciones en el banco de sangre consiste en examinar las muestras previas y posteriores a la transfusión en busca de hemólisis; repetir la determinación del grupo sanguíneo del paciente; realizar la prueba directa de antiglobulinas (*direct antiglobulin test*, DAT), denominada también prueba de Coombs directa, con la sangre postransfusional; repetir las pruebas cruzadas de los componentes sanguíneos; e inspeccionar todos los datos escritos en busca de errores de etiquetado. La DAT permite averiguar si existen anticuerpos o complemento unidos a los eritrocitos *in vivo.*

Reacciones postransfusionales hemolíticas y serológicas tardías

Las reacciones transfusionales hemolíticas tardías (*delayed hemolytic transfusion reactions*, DHTR) no pueden prevenirse por completo. Estas reacciones aparecen en los pacientes previamente sensibilizados a los aloantígenos eritrocitarios que muestran una detección sistemática de aloanticuerpos negativa debido a la escasa concentración sérica de esos anticuerpos. Cuando el paciente recibe una transfusión de sangre positiva al antígeno, se produce una respuesta anamnésica que da lugar a la producción precoz de aloanticuerpos que se unen a los eritrocitos del donante. El aloanticuerpo puede detectarse una a dos semanas después de la transfusión y la DAT postransfusional puede volverse positiva debido a que los eritrocitos circulantes del donante están recubiertos de anticuerpos o de complemento. Los eritrocitos rodeados por aloanticuerpos que se administran en una transfusión son eliminados por el sistema reticuloendotelial extravascular. Con mayor frecuencia estas reacciones se descubren en el banco de sangre cuando se analiza una muestra posterior del paciente enviada frecuentemente para unas nuevas pruebas cruzadas y se advierte la positividad de las pruebas de detección sistemática de aloanticuerpos, o bien aparece un nuevo aloanticuerpo en un receptor recientemente transfundido.

No es preciso ningún tratamiento especial, aunque pueden necesitarse otras transfusiones de eritrocitos. Las reacciones postransfusionales de tipo serológico tardío son similares a las DHTR, ya que la DAT es positiva y se detectan aloanticuerpos; sin embargo, no existen pruebas de que haya depuración de los eritrocitos.

Reacciones transfusionales febriles no hemolíticas

La reacción más frecuente que se asocia a una transfusión de elementos formes de la sangre es la reacción transfusional febril no hemolítica (*febrile nonhemolytic transfusion reaction*, FNHTR), que se caracteriza por escalofríos y una elevación térmica de 1°C o más. Dado que el diagnóstico de la FNHTR se hace principalmente por exclusión, es importante descartar otras causas de fiebre en el paciente sometido a una transfusión. Los anticuerpos dirigidos contra los leucocitos del donante y los antígenos HLA actúan como mediadores de estas reacciones, por lo que se supone que los pacientes politransfundidos y las mujeres multíparas presentan mayor riesgo de desarrollarlas. Aunque a veces se pueden demostrar los anticuerpos en el suero del receptor, esto no se realiza habitualmente dado el carácter leve de la mayoría de las FNHTR. El empleo de hemoderivados con leucocitos residuales escasos puede evitar o retrasar la sensibilización a los antígenos leucocitarios y reducir por tanto la incidencia de estos episodios febriles. Las citocinas liberadas por los elementos celulares de la sangre conservada pueden mediar la FNHTR, lo que indica la conveniencia de utilizar la leucorreducción antes de almacenar la sangre para evitar estas reacciones. Su incidencia y gravedad se pueden atenuar administrando previamente paracetamol u otros antipiréticos, si bien esto debe reservarse únicamente para los pacientes que han tenido reacciones repetidas.

Reacciones alérgicas

Las reacciones con urticaria se deben a las proteínas del plasma transfundidas. Las reacciones leves pueden tratarse sintomáticamente deteniendo de manera transitoria la transfusión y administrando antihistamínicos (difenhidramina, 50 mg por vía oral o por vía intramuscular). Una vez que desaparecen los signos y síntomas se puede reanudar la transfusión. Cuando el paciente tiene antecedentes de reacciones alérgicas a la transfusión debe tratarse previamente con un antihistamínico. Si se trata de pacientes extraordinariamente sensibilizados se pueden lavar las células sanguíneas para eliminar el plasma restante.

Reacción anafiláctica

Esta reacción es grave y aparece después de transfundir solamente unos mililitros del producto sanguíneo. Los síntomas y signos consisten en dificultad para respirar, tos, náuseas y vómitos, hipotensión, broncoespasmo, paro respiratorio, choque y pérdida de la conciencia. El tratamiento consiste en suspender la transfusión, mantener una vía intravenosa permeable y administrar adrenalina (0.5 a 1 ml de la solución a 1:1 000 por vía subcutánea). En casos graves pueden ser necesarios los glucocorticoides.

Los pacientes que padecen déficit de IgA pueden estar sensibilizados a esta clase de Ig y están expuestos a sufrir reacciones anafilácticas cuando reciben una transfusión de plasma. Por lo tanto, las personas con déficit graves de IgA únicamente deben ser transfundidas con plasma sin IgA o células sanguíneas lavadas. Cualquier paciente que presente repetidas reacciones alérgicas o anafilácticas a los hemoderivados debe ser estudiado para descartar que padezca un déficit de inmunoglobulina A.

Enfermedad del injerto contra hospedador

La enfermedad del injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*, GVHD) es una complicación frecuente del trasplante alogénico de la médula ósea, en la que atacan los linfocitos viables procedentes de la médula del donante y no pueden ser destruidos por un hospedador que padece inmunodeficiencia. La GVHD relacionada con la transfusión está mediada por los linfocitos T del donante, los cuales reconocen como extraños a los antígenos HLA del hospedador y ponen en marcha una respuesta inmunitaria que se manifiesta clínicamente por fiebre, una erupción cutánea característica, diarrea y alteraciones funcionales hepáticas. La GVHD también aparece cuando los hemoderivados que contienen linfocitos T viables se transfunden a receptores inmunodeficientes o a receptores inmunocompetentes que tienen antígenos HLA comunes con el donante (p. ej., en el caso de familiares). Además de las manifestaciones clínicas citadas, la GVHD asociada a la transfusión (*transfusion-associated GVHD*, TA-GVHD) se caracteriza además por aplasia medular y pancitopenia. A diferencia de la GVHD que aparece en el caso de un trasplante de médula alogénica, la TA-GVHD es notoriamente resistente al tratamiento con agentes inmunodepresores, como los glucocorticoides, la ciclosporina, la globulina antitimocito y al tratamiento ablativo seguido del trasplante alogénico de médula ósea. Las manifestaciones clínicas aparecen en ocho a 10 días, y la muerte se produce tres a cuatro semanas después de la transfusión.

La TA-GVHD se puede evitar irradiando los elementos celulares (mínimo, 2 500 cGy) antes de transfundirlos a los pacientes de riesgo. Hasta ahora, pertenecen a este grupo los fetos que han recibido transfusiones intraútero, los receptores inmunodeprimidos o inmunocompetentes seleccionados (p. ej., pacientes con linfomas), los receptores de unidades de donantes que se sabe que proceden de un pariente consanguíneo y los receptores que han recibido un trasplante de médula. Se deben desaconsejar las donaciones procedentes de familiares directos (no es cierto que tengan menos probabilidades de transmitir infecciones); a falta de otras alternativas hay que irradiar siempre los hemoderivados obtenidos de los familiares.

Lesión pulmonar aguda relacionada con la transfusión

Esta reacción, poco frecuente, se debe a la transfusión de plasma de donantes que contiene un título elevado de anticuerpos anti-HLA, los cuales se unen a los leucocitos del receptor. Los leucocitos forman agregados en los vasos pulmonares y liberan mediadores que aumentan la permeabilidad capilar. El receptor presenta síntomas de compromiso respiratorio y signos de edema pulmonar no cardiógeno, como infiltrados intersticiales bilaterales visibles en la radiografía de tórax.

Se trata con medidas de sostén y los pacientes suelen recuperarse sin secuelas. El diagnóstico puede confirmarse buscando en el plasma del donante los anticuerpos anti-HLA. Los donantes implicados son muchas veces mujeres multíparas y debe evitarse el empleo de sus componentes plasmáticos para realizar una transfusión.

Púrpura postransfusional

Esta reacción se manifiesta por trombocitopenia siete a 10 días después de una transfusión de plaquetas y se observa preferentemente en las mujeres. En el suero del receptor se encuentran anticuerpos antiplaquetarios específicos y el antígeno que más a menudo se identifica es el HPA-1a, que se encuentra en el receptor plaquetario de la glucoproteína IIIa. La trombocitopenia tardía se debe a la formación de anticuerpos que reaccionan tanto con las plaquetas del donante como con las del receptor. Una nueva transfusión de plaquetas puede empeorar la trombocitopenia y, por tanto, debe evitarse. El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa es capaz de neutralizar los anticuerpos nocivos y también se puede emplear la plasmaféresis para eliminar los anticuerpos siempre que sea preciso tratar esta complicación.

Aloinmunización

Las células sanguíneas y las proteínas plasmáticas poseen varios antígenos frente a los que el receptor puede quedar aloinmunizado. Los aloanticuerpos contra los antígenos eritrocitarios se detectan al realizar las pruebas previas a la transfusión, y su presencia puede retrasar el hallazgo de productos compatibles sin antígeno para la transfusión. Las mujeres en edad de procrear que están sensibilizadas a ciertos antígenos eritrocitarios (p. ej., D, c, E, Kell o Duffy) presentan el riesgo de que su hijo sufra la enfermedad hemolítica del recién nacido. La compatibilidad para el antígeno D es la única prueba selectiva previa a la transfusión para evitar la aloinmunización de los eritrocitos.

La aloinmunización frente a los antígenos de los leucocitos y las plaquetas puede producir refractariedad a las transfusiones de plaquetas. Una vez ocurrida la aloinmunización, puede ser difícil encontrar plaquetas con compatibilidad HLA obtenidas de donantes con antígenos parecidos a los del receptor. Por lo tanto, la conducta más prudente al realizar transfusiones es evitar la sensibilización utilizando componentes celulares sometidos a leucorreducción, así como limitar la exposición a los antígenos mediante el uso juicioso de las transfusiones y de plaquetas obtenidas por aféresis a partir de un solo donante.

Reacciones no inmunológicas

Sobrecarga de líquidos

Los componentes de la sangre son excelentes expansores de la volemia y una transfusión puede inducir rápidamente una sobrecarga de volumen. Este problema se reduce al mínimo controlando la velocidad y volumen de la transfusión, y utilizando diuréticos.

Hipotermia

Los componentes sanguíneos que se conservan refrigerados (4°C) o congelados (−18°C o menos) pueden causar hipotermia si se administran rápidamente. Pueden aparecer arritmias cardíacas si el nódulo sinoauricular queda expuesto a un líquido frío. Esta complicación se evita intercalando un calentador.

Efectos tóxicos de los electrólitos

Las pérdidas de los eritrocitos durante su almacenamiento aumentan la concentración de potasio en el plasma de la unidad. Los recién nacidos y los pacientes con insuficiencia renal están expuestos a sufrir hiperpotasemia. En las transfusiones a los recién nacidos están justificadas las medidas preventivas, como el empleo de eritrocitos recientes o eritrocitos lavados, ya que esta complicación puede ser mortal.

El citrato, que suele usarse como anticoagulante en los productos sanguíneos, produce quelación del calcio y por ese mecanismo inhibe la cascada de la coagulación. La hipocalcemia, que se manifiesta por entumecimiento peribucal y sensación de hormigueo en los dedos de las manos y los pies, puede aparecer después de transfusiones numerosas y rápidas. Como el citrato se metaboliza rápidamente a bicarbonato, rara vez es necesario administrar suplementos de calcio en esta situación. Si se necesita a la vez un goteo intravenoso de calcio y de alguna otra sustancia deben administrarse por separado, en distintas venas o en goteos independientes.

Sobrecarga de hierro

Cada unidad de eritrocitos contiene 200 a 250 mg de hierro. Suelen aparecer síntomas y signos de sobrecarga de hierro que afectan a las funciones endocrina, hepática y cardiaca cuando se han transfundido 100 U de eritrocitos (hierro corporal total de 20 g). Es preferible y más rentable evitar esta complicación utilizando otros recursos terapéuticos (p. ej., eritropoyetina) y usando con prudencia las transfusiones. Se pueden usar desferroxiamina y otros agentes quelantes, pero la respuesta es inferior a lo deseable.

Reacciones de hipotensión

Se pueden observar reacciones transitorias de hipotensión en los pacientes transfundidos que toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE). Debido a que los hemoderivados contienen bradicinina, que normalmente es degradada por la ACE, los pacientes que toman inhibidores de la ACE pueden presentar un aumento de la concentración de bradicinina con la consiguiente hipotensión. Característicamente, la presión sanguínea se normaliza sin ninguna intervención.

Inmunomodulación

La transfusión de sangre alogénica es inmunosupresora. Las personas que reciben múltiples transfusiones y un riñón en trasplante tienen menor posibilidad de rechazarlo, y las transfusiones pueden generar resultados más inadecuados en cancerosos y agravar el peligro de infecciones. Se considera que los leucocitos en transfusión son los que median la inmunosupresión. Los

hemoderivados sin leucocitos pueden originar inmunosupresión menor, aunque no se han obtenido datos de estudios comparativos, y pocas veces se contará con ellos a medida que unánimemente se eliminen los leucocitos de los abastos de sangre en los bancos.

Complicaciones infecciosas

Desde 1999 se han utilizado pruebas de amplificación de ácido nucleico (*nucleic acid amplification testing*, NAT) para la evaluación selectiva de la sangre donada en busca de VIH y el RNA del virus de hepatitis C.

Infecciones víricas

Virus de hepatitis C (HCV)

Se ha observado que menos de 150 donantes mostraban RNA de HCV sin que tuvieran anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, y en la actualidad el riesgo de contagio de dicho virus por transfusiones es de un caso por 1 600 000 U de hemoderivados. La infección por HCV puede ser asintomática u originar hepatitis activa crónica, cirrosis e insuficiencia hepática.

Virus de la inmunodeficiencia humana de tipo 1

El perfeccionamiento de los estudios de detección y de la evaluación de donantes (NAT) ha disminuido en grado extraordinario el peligro de infección por VIH-1, en sangre de transfusión. En la sangre donada se busca el antígeno p24 de VIH-1. Se ha demostrado que sólo ocho donantes seronegativos tuvieron RNA de VIH. El riesgo de infección por VIH-1 por cada transfusión es de un caso en 1.9 millones. En la sangre donada también se miden los anticuerpos contra VIH-2. Desde 1992 en Estados Unidos no se han notificado casos de infección por dicho virus.

Virus de hepatitis B

Se practican métodos de búsqueda de virus de hepatitis B (*hepatitis B virus*, HBV) en toda sangre donada, para lo cual se utilizan técnicas de detección del antígeno de superficie de hepatitis B (*hepatitis B surface antigen*, HbsAg). El método NAT no es práctico, porque la réplica vírica es lenta y la viremia no es grande. El riesgo de infección por HBV postransfusional es de un caso en 63 000 U, 20 veces mayor que con HCV. La vacunación de personas que necesitan por largo tiempo transfusiones puede evitar tal complicación.

Otros virus de hepatitis

El virus de hepatitis A rara vez es transmitido por transfusiones, y de manera típica la enfermedad es asintomática y no culmina en infección crónica. El virus de hepatitis G, llamado ahora GBV-C, junto con otros dos virus de transmisión transfusional, TTV y SEN-V, no causa hepatitis crónica ni otros cuadros patológicos. En estos casos no parece justificada la práctica sistemática de algunas pruebas.

Citomegalovirus

Este virus, de enorme distribución, infecta 50% o más de la población general, y se transmite por leucocitos "pasajeros" infectados que están en los hemoderivados de transfusión o componentes plaquetarios. Los componentes celulares en que se ha hecho eliminación de leucocitos muestran un menor peligro de transmitir CMV, sea cual sea el estado serológico del donante. Entre los grupos en peligro de mostrar infecciones por CMV están los pacientes inmunosuprimidos, los receptores de trasplantes seronegativos en cuanto a CMV, y los neonatos; estos pacientes deben recibir componentes sin leucocitos o productos seronegativos respecto a citomegalovirus.

Virus linfotrópico de células t humanas (HTLV) de tipo I

En el momento presente se realizan pruebas para detectar la presencia de Virus linfotrópico de células T humanas de tipo I (*human T lymphotropic virus type 1*, HTLV-I) y -II en toda la sangre donada. El HTLV-I se asocia a la leucemia/linfoma de células T del adulto y a la paraparesia espástica tropical en un pequeño porcentaje de las personas infectadas (cap. 172). Se ha observado que el riesgo de infección por HTLV-I a través de la transfusión es de un caso por cada 641 000 transfusiones. El HTLV-II no está asociado con claridad a alguna enfermedad.

Parvovirus B-19

Los componentes sanguíneos y los productos derivados de la mezcla de plasmas pueden transmitir este virus, que es el agente etiológico del eritema infeccioso también denominado quinta enfermedad en los niños. El parvovirus B-19 tiene afinidad por los precursores eritroides e inhibe tanto la producción como la maduración de los eritrocitos. La aplasia pura de eritrocitos, que se manifiesta como una crisis aplásica aguda o como una anemia crónica con reducción de la vida de los eritrocitos, puede aparecer en las personas que padecen un proceso hematológico subyacente, como drepanocitosis o talasemia (cap. 94). El feto de una mujer seronegativa está expuesto a padecer hidropesía fetal si resulta infectada por este virus. La prueba NAT ha reducido el riesgo de transmisión por transfusiones.

Contaminación bacteriana

La mayor parte de las bacterias no crecen bien a temperaturas bajas; por ello, es poco frecuente que los PRBC o el FFP sean una fuente de contaminación bacteriana. Sin embargo, algunas bacterias gramnegativas, especialmente las especies *Yersinia* y *Pseudomonas,* pueden crecer entre 1 y 6°C. Los concentrados de plaquetas que se almacenan a temperatura ambiente tienen mayor probabilidad de contaminarse con los microorganismos grampositivos que residen habitualmente en la piel, entre ellos los estafilococos coagulasanegativos.

Quienes reciben transfusiones contaminadas con bacterias pueden presentar fiebre y escalofríos, que a veces se agravan hasta acabar en choque séptico y DIC. Estas reacciones pueden aparecer bruscamente, a los pocos minutos de iniciar la transfusión o al cabo de varias horas. Lo característico es que el comienzo de los signos y síntomas sea brusco e incluso fulminante, lo cual ayuda a distinguirlo de una contaminación bacteriana debida a FNHTR. Las reacciones, especialmente las relacionadas con los contaminantes gramnegativos, se deben a las endotoxinas

infundidas que se han formado en el componente contaminado que se ha almacenado.

Cuando se sospecha que una transfusión está contaminada (es decir, cuando aparece bruscamente un cuadro de choque), la transfusión debe interrumpirse de inmediato. El tratamiento consiste en mantener la presión arterial, el gasto cardíaco, la oxigenación, administrarle oxígeno y la función renal del receptor. El estudio de laboratorio comprende la realización de cultivos a partir de cualquier componente no transfundido todavía, además de la inspección sistemática del etiquetado del banco de sangre y pruebas serológicas. Debe iniciarse inmediatamente un tratamiento con antibióticos de amplio espectro, que se ajustará según corresponda cuando se conozcan los resultados de los cultivos y el antibiograma.

Otros agentes infecciosos

La transfusión de sangre puede transmitir infrecuentemente diversos parásitos entre ellos los que causan el paludismo, la babesiosis y el agente de la enfermedad de Chagas. Los viajes y emigraciones de los donantes pueden modificar la incidencia de estas infecciones poco frecuentes. El virus del Nilo Occidental puede ser transmitido por transfusión. Otros agentes que al parecer se transmiten también por esta vía son los de las enfermedades de Lyme y de Creutzfeld-Jakob (variante). Las infecciones pueden causar la muerte, posibilidad que debe considerarse aun en el paciente que recibe transfusión en el entorno clínico apropiado.

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16079368]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16079376]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16079369]

Selección del editor: véase artículo relacionado. [PMID: 16204161]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Alternativas a la transfusión

Son muy atrayentes las posibles alternativas o las transfusiones sanguíneas alogénicas para evitar las exposiciones de los donantes homólogos con los consiguientes riesgos inmunológicos e infecciosos. La sangre autóloga constituye la mejor opción cuando se prevé una transfusión. No obstante, la rentabilidad económica de la transfusión autóloga es baja. Ninguna transfusión tiene un riesgo cero; los errores de identificación de las muestras y la contaminación bacteriana constituyen complicaciones potenciales incluso en las situaciones de transfusión autóloga. Otros métodos adicionales de transfusión autóloga en el paciente quirúrgico son la hemodilución prequirúrgica, la recuperación de la sangre vertida en zonas quirúrgicas estériles y la recogida del drenaje sanguíneo posquirúrgico. La donación programada de familiares o amigos del receptor potencial no ha demostrado ser más segura que la transfusión de donantes anónimos. Estas donaciones programadas pueden, en realidad, aumentar el riesgo de complicaciones como la GVHD y la aloinmunización.

Los sustitutos de la sangre con capacidad para el transporte de oxígeno, como los perfluorocarbonos y la solución de hemoglobina agregada, están en el momento actual en diferentes fases de ensayo clínico. Los factores estimulantes de colonias de granulocitos y de granulocitos-macrófagos son útiles clínicamente para facilitar la recuperación leucocitaria en los pacientes con leucopenia secundaria a las dosis elevadas de quimioterapia. La eritropoyetina estimula la producción de eritrocitos en los pacientes con anemia por insuficiencia renal crónica u otros procesos, lo que evita o reduce la necesidad de transfusiones. Esta hormona también puede estimular la eritropoyesis en el donante autólogo para incrementar su donación. La trombopoyetina, una citocina que induce la proliferación y maduración de los megacariocitos, está siendo estudiada para comprobar si permite disminuir las necesidades de transfusión de plaquetas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

http://www.aabb.org

http://www.fda.gov/cber

http://www.redcross.org

Agre P, Cartron JP: Molecular biology of the Rh antigens. Blood 78:551, 1991 [PMID: 1907207]

Anderson KC, Ness PM (eds): *Scientific Basis of Transfusion Medicine, Implications for Clinical Practice.* Philadelphia, Saunders, 2000

Baron JF et al: The effect of universal leukodepletion of packed red blood cells on postoperative infections in high-risk patients undergoing abdominal aortic surgery. Anesth Analg 94:529, 2002 [PMID: 11867370]

Brecher ME et al: *The Technical Manual*, 14th ed. Arlington, VA, American Association of Blood Banks, 2002

Carson JL et al: Mortality and morbidity in patients with very low postoperative hemoglobin levels who decline blood transfusion. Transfusion 42:812, 2002 [PMID: 12375651]

Carson JL et al: Perioperative blood transfusion and postoperative mortality. JAMA 279:199, 1998 [PMID: 9438739]

Claridge JA et al: Blood transfusions correlate with infections in trauma patients in a dose-dependent manner. Am Surg 68:566, 2002 [PMID: 12132734]

Dodd RY et al: Current prevalence and incidence of infectious disease markers and estimated window-period risk in the American Red Cross blood donor population. Transfusion 42:975, 2002 [PMID: 12385406]

Downes KA et al: Advances in pretransfusion infectious disease testing: Ensuring the safety of transfusion therapy. Clin Lab Med 22:475, 2002 [PMID: 12134472]

Dzieczkowski JS et al: Characterization of reactions after exclusive transfusion of white cell–reduced cellular blood components. Transfusion 35:20, 1995 [PMID: 7998063]

Dzik WH et al: Patient safety and blood tranfusion: New solutions. Transfus Med Rev 17:169, 2003 [PMID: 12881778]

Etchson J et al: The cost effectiveness of preoperative autologous blood donations. N Engl J Med 332:719, 1995

Goodnough LT: Risks of blood transfusion. Crit Care Med 31(12 Suppl):5678, 2003

Hebert PC et al: A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. N Engl J Med 340:409, 1999 [PMID: 9971864]

Kaushansky K: Thrombopoietin: The primary regulator of platelet production. Blood 86:419, 1995 [PMID: 7605981]

Kuter DJ et al: Platelet growth factors: Potential impact on transfusion medicine. Transfusion 39:321, 1999 [PMID: 10204598]

Pisciotto PT et al: Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients. Transfusion 35:498, 1995 [PMID: 7770901]

Rubella P et al: A multicenter randomized study of the threshold for prophylactic platelet transfusions in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 337:1870, 1997

Sagmeister M et al: A restrictive platelet transfusion policy allowing long-term support of outpatients with severe aplastic anemia. Blood 93:3124, 1999 [PMID: 10216111]

Schreiber GB et al: The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 334:1685, 1996 [PMID: 8637512]

Shulman IA: Parasitic infections and their impact on blood donor selection and testing. Arch Pathol Lab Med 118:366, 1994 [PMID: 8166586]

Tabor E et al: NAT screening of blood and plasma donations: Evolution of technology and regulatory policy. Transfusion 42:1230, 2002 [PMID: 12430684]

Yamamoto F et al: Molecular genetic basis of the histo-blood group ABO system. Nature 345:229, 1990 [PMID: 2333095]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trasplante de células hematopoyéticas: introducción

Aunque *trasplante de médula ósea* fue el nombre que se dio originalmente a la obtención y trasplante de hemocitoblastos, la demostración reciente de que los citoblastos pueden obtenerse de sangre periférica y del cordón umbilical ha llevado a dar a este método el nombre genérico de *trasplante de células hematopoyéticas*. Habitualmente, el procedimiento se lleva a cabo con alguno de los dos objetivos siguientes: 1) sustituir un sistema linfohematopoyético patológico benigno por uno de un donante normal, o bien 2) tratar un proceso maligno con dosis de terapia mielosupresora mucho mayores de lo que sería posible de otra manera. La realización del trasplante de médula ósea se lleva a cabo cada vez con mayor frecuencia debido a su eficacia demostrada en enfermedades concretas y debido a la creciente disponibilidad de donantes. Según los datos del International Bone Marrow Transplant Registry *(http://www.ibmtr.org),* cada año se realizan en Estados Unidos alrededor de 50 000 trasplantes.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

La célula madre hematopoyética

Diversas características de la célula madre hematopoyética hacen que sea posible desde el punto de vista clínico su trasplante, como su importante capacidad de regeneración, su capacidad para alojarse en el espacio medular tras la inyección intravenosa y sus posibilidades de mantenimiento mediante criopreservación. El trasplante de una única célula madre puede reemplazar a todo el sistema linfohematopoyético en el ratón adulto. En el ser humano, el trasplante de un pequeño porcentaje del volumen de la médula ósea del donante permite habitualmente la sustitución completa y mantenida del sistema linfohematopoyético del receptor, incluyendo los eritrocitos, granulocitos, linfocitos B y T, y plaquetas, así como también de las células que constituyen la población fija de macrófagos como las células de Kupffer en el hígado, los macrófagos alveolares pulmonares, los osteoclastos, las células de Langerhans de la piel y las células de la microglia del cerebro. La capacidad de la célula madre hematopoyética para alojarse en la médula ósea tras su inyección intravenosa se produce, al menos en parte, por la interacción de moléculas celulares específicas denominadas *selectinas,* que existen en las células endoteliales medulares, con sus ligandos exclusivos denominados *integrinas* situados en las células hematopoyéticas más primitivas. Las células madre hematopoyéticas del ser humano pueden sobrevivir a la congelación y descongelación con pocas o ninguna alteraciones, lo que hace posible extraer y almacenar parte de la médula ósea del propio paciente para su reinfusión más adelante después de que el paciente haya recibido un tratamiento mielotóxico con dosis elevadas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Categorías de trasplante de células hematopoyéticas

El trasplante de células hematopoyéticas se puede describir según la relación que existe entre el paciente y el donante, y también según el origen anatómico de las células madre. En aproximadamente 1% de los casos, los pacientes tienen algún hermano gemelo idéntico que puede servir como donante. Los donantes singénicos representan la mejor posibilidad para obtener células madre; a diferencia de los donantes alogénicos, no existe riesgo de enfermedad del injerto contra hospedador (*graft-versus-host disease*, GVHD) y, a diferencia también de las situaciones en las que se utiliza médula autóloga, no existe riesgo de que las células madre aparezcan contaminadas con células tumorales.

El *trasplante alogénico* se realiza entre un donante y un receptor que no son inmunológicamente idénticos. Tras el trasplante alogénico, las células inmunitarias trasplantadas con el tejido medular o que se originan a partir del mismo pueden reaccionar frente a antígenos del paciente, causando una GVHD. De manera alternativa, si el régimen inmunosupresor utilizado para tratar al paciente antes del trasplante no es el adecuado, las células inmunocompetentes del propio paciente pueden dar lugar al rechazo del injerto. Los riesgos de estas complicaciones están muy influidos por el grado de identidad entre el donante y el receptor en relación con los antígenos codificados por los genes del complejo principal de histocompatibilidad.

Las moléculas del sistema de antígenos leucocitarios humanos (*human leukocyte antigen*, HLA) son las responsables de unirse a las proteínas antigénicas y presentarlas a las células T. Los antígenos presentados por las moléculas HLA pueden tener una procedencia exógena (p. ej., durante las infecciones activas) o bien pueden ser proteínas endógenas producidas por la célula. Cuando el donante y el receptor no son compatibles respecto a las moléculas HLA, las células T de uno de ellos reaccionarán intensamente con las moléculas HLA no compatibles, o "antígenos principales", del otro. Incluso en las situaciones en las que existe compatibilidad HLA, las células T del donante pueden reaccionar frente a antígenos endógenos, o "antígenos menores" presentados por las moléculas HLA del receptor. Las reacciones frente a los antígenos menores suelen ser menos intensas. Los genes de mayor relevancia en el trasplante son los HLA-A, -B, -C y -D; están muy relacionados entre sí y, por tanto, se suelen heredar como haplotipos, siendo infrecuentes los entrecruzamientos entre ellos. Así, la probabilidad de que un hermano presente identidad con un paciente es de 0.25, y la de que el paciente tenga un hermano HLA idéntico es $1 - (0.75)^n$, donde n representa el número de hermanos.

Con las técnicas actuales, tras el trasplante entre hermanos con HLA idénticos el riesgo de rechazo del injerto es de 1 a 3%, y el riesgo de GVHD aguda, grave y posiblemente mortal de aproximadamente 15%. La incidencia de rechazo del injerto y de GVHD aumentan de manera progresiva con el uso de donaciones de familiares no idénticos respecto a uno, dos o tres antígenos. Aunque la supervivencia tras el trasplante no idéntico respecto a un antígeno no se modifica de manera sustancial, cuando el trasplante se hace con un tejido en el que existe falta de identidad respecto a dos o tres antígenos la supervivencia disminuye significativamente, y estos trasplantes sólo se deben realizar en el contexto de ensayos clínicos.

La constitución del National Marrow Donor Program ha permitido para muchos pacientes la identificación de donantes con HLA idénticos sin relación familiar con los receptores. Los genes que codifican los antígenos HLA son muy polimórficos y, por tanto, la probabilidad de que dos personas que no son familiares presenten identidad HLA es extremadamente baja, menor de 1:10 000. Sin embargo, mediante la identificación y tipificación de más de siete millones de donantes voluntarios, en la actualidad es posible encontrar donantes con identidad HLA en aproximadamente 50% de los pacientes en los que se realiza esta búsqueda. La búsqueda, la programación y el comienzo de un trasplante de un donante no emparentado suele completarse en tres a cuatro meses. Hasta el momento, los resultados obtenidos indican que con estos donantes la GVHD presenta una incidencia ligeramente mayor y la supervivencia es algo menor, en comparación con los donantes con HLA idénticos y que son hermanos de los pacientes.

El *trasplante autólogo* (o autotrasplante) consiste en la recogida y el almacenamiento de las propias células madre del paciente, con la reinfusión posterior después de que el propio paciente haya recibido tratamiento mielosupresor con dosis elevadas. A diferencia del trasplante alogénico, no existe riesgo de GVHD ni de rechazo del injerto. Por otra parte, el trasplante autólogo no se acompaña de un efecto del injerto contra el tumor (*graft-versus-tumor*, GVT), y las células madre autólogas pueden contaminarse con las células tumorales con posibilidad de recidiva del tumor. Se han desarrollado varias técnicas para "limpiar" los productos autólogos de las células tumorales. En algunas de ellas se usan anticuerpos dirigidos contra los antígenos asociados al tumor más el complemento, anticuerpos unidos a toxinas o anticuerpos conjugados con partículas inmunomagnéticas. La incubación *in vitro* con algunos fármacos quimioterápicos como la 4-hidroperoxiciclofosfamida y el cultivo a largo plazo son técnicas que también han permitido disminuir el número de células tumorales en los preparados de células madre. Otra técnica es la selección positiva de células madre mediante anticuerpos frente a CD34, con la aplicación posterior de procedimientos de adherencia en columna o técnicas de flujo para seleccionar las células madre normales, dejando aparte las células tumorales. Todas estas técnicas permiten reducir el número de células tumorales entre 1 000 y 10 000 veces, y son factibles desde el punto de vista clínico; sin embargo, hasta el momento no se han realizado ensayos clínicos aleatorizados en los que se haya demostrado que alguno de estos abordajes dé lugar a una disminución en la tasa de recidiva o a un incremento de la supervivencia sin la enfermedad o de supervivencia global.

La médula ósea obtenida de la parte posterior y anterior de las crestas ilíacas ha constituido tradicionalmente el origen de las células madre hematopoyéticas para el trasplante. Característicamente, para el trasplante alogénico se recogen entre 1.5 y 5 x 10^8 células medulares nucleadas por kilogramo de peso corporal. En varios estudios recientes se ha observado un aumento de la supervivencia cuando se realiza el trasplante de un número mayor de células de médula ósea, en el contexto del trasplante entre hermanos idénticos y entre personas sin relación familiar.

Las células madre hematopoyéticas circulan en la sangre periférica, pero en concentraciones muy bajas. Tras la administración de diversos factores de crecimiento hematopoyéticos, como el factor estimulante de colonias de granulocitos (*granulocyte colony-stimulating factor*, G-CSF) o el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor,* GM-CSF), y también durante la fase de recuperación tras una quimioterapia intensiva, aumenta de manera importante la concentración de células progenitoras hematopoyéticas en la sangre medidas por medio de las unidades formadoras de colonias o mediante la expresión del antígeno CD34. Este hecho permite recoger un número adecuado de células madre para el trasplante a partir de la sangre periférica. Habitualmente, los donantes se tratan durante cuatro o cinco días con un factor de crecimiento hematopoyético, tras lo cual se recogen las células madre en una o dos sesiones de aféresis de 4 h. En el contexto autólogo, el trasplante de >2.5 x 10^6 células CD34/kg de peso, que es un número que se recoge fácilmente en la mayor parte de las circunstancias, da lugar a un injerto rápido y mantenido en la práctica totalidad de los casos. En comparación con la utilización de médula autóloga, el uso de células madre de la sangre periférica permite una recuperación hematopoyética más rápida, de manera que los granulocitos se recuperan hasta 500/μl hacia el día 12 y las plaquetas se recuperan hasta 20 000/μl hacia el día 14. Aunque esta recuperación más rápida disminuye la morbilidad del trasplante, en ninguno de los estudios efectuados se ha demostrado un aumento de la supervivencia.

Las dudas que se plantearon sobre el uso de células madre de sangre periférica en el trasplante alogénico se debieron a que los productos de las células madre de sangre periférica contienen un número de células T exponencialmente mayor que el contenido en las recogidas medulares típicas; en modelos animales, la incidencia de GVHD está relacionada con el número de células T trasplantadas. Sin embargo, en ensayos clínicos en fase II y, actualmente, en fase III se ha demostrado que la utilización de las células madre de sangre periférica movilizadas mediante factor de crecimiento y procedentes de personas con HLA idénticos y con una relación familiar con el receptor permite un injerto más rápido sin un aumento de la incidencia de GVHD aguda. La GVHD crónica puede presentar una mayor incidencia cuando se utilizan las células madre de la sangre periférica, pero en los ensayos clínicos efectuados hasta el momento este efecto ha quedado más que contrarrestado por las disminuciones de las tasas de recidiva y de la mortalidad independiente de la recidiva; además, al utilizar las células madre de la sangre periférica se ha obtenido una mayor supervivencia global.

La sangre del cordón umbilical contiene una elevada concentración de células progenitoras hematopoyéticas, lo que permite su uso como fuente de células madre para el trasplante. El trasplante de sangre del cordón procedente de personas relacionadas familiarmente con el donante se ha estudiado en situaciones en las que la inmediata necesidad del trasplante impide la espera de aproximadamente nueve meses que suele ser necesaria para que el recién nacido tenga una maduración suficiente que le permita donar tejido medular. En estos contextos, el uso de sangre del cordón umbilical da lugar a un injerto más lento del que se consigue con la médula, pero con una incidencia baja de GVHD lo que quizá refleja el escaso número de células T en la sangre del cordón umbilical. Más recientemente, se han organizado bancos para recoger y almacenar sangre del cordón para su posible trasplante a personas sin relación familiar con el donante, a partir de un material que de otra manera hubiera sido desechado. En un análisis de los 562 primeros trasplantes efectuados con células madre de sangre de cordón umbilical a personas sin relación familiar con los donantes, realizado en el New York Blood Center, se observó supervivencia del injerto en aproximadamente 85% de los pacientes, aunque con una velocidad menor que la observada con la médula. Aproximadamente 23% de los pacientes presentó GVHD grave. El riesgo de fracaso del injerto estuvo en relación con la cantidad de células transfundidas por kg de peso corporal. El bajo contenido celular en la mayor parte de las muestras de sangre de cordón umbilical ha limitado este abordaje como fuente de células madre para los pacientes adultos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Régimen de preparación para el trasplante

El régimen que se administra a los pacientes inmediatamente antes del trasplante persigue el objetivo de erradicar la enfermedad subyacente del paciente y, en el contexto del trasplante alogénico, conseguir una inmunosupresión adecuada del paciente para impedir el rechazo de la médula trasplantada. Por tanto, el régimen adecuado depende de la enfermedad subyacente y del origen del tejido medular. Por ejemplo, cuando el trasplante se realiza como tratamiento de la inmunodeficiencia combinada grave y el donante es un hermano histocompatible, no es necesario ningún tratamiento debido a que no hace falta erradicar células del hospedador y a que el paciente ya es suficientemente inmunocompetente como para rechazar el tejido medular trasplantado. En lo que se refiere a la médula aplásica, no es necesario eliminar una gran población celular por lo que la ciclofosfamida en dosis altas más globulina antitimocito constituye un régimen suficiente para inmunosuprimir adecuadamente al paciente que va a recibir el injerto de tejido medular. En el contexto de la talasemia y de la anemia drepanocítica, a menudo se añaden dosis elevadas de busulfán a la ciclofosfamida para erradicar la hematopoyesis hiperplásica del hospedador. Para el tratamiento de los procesos malignos se han diseñado diferentes regímenes terapéuticos. En la mayor parte de ellos se incluyen fármacos con actividad elevada frente al tumor en cuestión a dosis convencionales, y su principal toxicidad con limitación de la dosis es la mielosupresión. Por tanto, en estos regímenes se usan habitualmente busulfán, ciclofosfamida, melfalán, tiotepa, carmustina, etopósido e irradiación corporal total, en diversas combinaciones.

En forma típica se han usado regímenes de altas dosis de fármacos en los procedimientos de trasplante, pero dado que gran parte del efecto antineoplásico de esta técnica proviene de una respuesta GVT mediada por mecanismos inmunológicos, los investigadores se han preguntado si regímenes menos intensivos "no mieloablativos" serían eficaces y más tolerables. Los datos del efecto de GVT provienen de estudios que demostraron que las tasas de recidiva postrasplante eran las más bajas en sujetos que presentaron GVHD aguda y crónica, mayores que los observados sin que apareciera GVHD y aún mayores en quienes recibieron médula alogénica o singénica de la que se habían eliminado los linfocitos T. La demostración de que es posible lograr remisiones completas en muchos enfermos que recaen después del trasplante, con la simple administración de linfocitos viables obtenidos del donante original, fue un punto que reforzó el argumento de un potente efecto GVT. Sobre tal base, se han estudiado diversos regímenes no mieloablativos menos intensivos, cuya intensidad varió desde el mínimo necesario para obtener la "aceptación del injerto" (como

fludarabina y 200 cGy de radiación de todo el cuerpo) hasta regímenes de mayor intensidad inmediata (como fludarabina y melfalán). Los estudios corroboran que es fácil lograr la aceptación del injerto, con reacciones tóxicas menores que las observadas con el trasplante convencional. En muchos enfermos se han corroborado respuestas completas y sostenidas, particularmente en aquéllos con los cánceres más indolentes de la sangre. Sin embargo, no se ha definido con certeza la utilidad exacta de los trasplantes no mieloablativos en todas las categorías particulares de enfermedad.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Procedimiento del trasplante

Habitualmente, la médula se obtiene de la cresta ilíaca posterior, y a veces anterior, del donante, bajo anestesia general o epidural. Se suelen aspirar 10 a 15 ml/kg de médula que se colocan en un medio con heparina y se filtran a través de filtros de 0.3 o 0.2mm para eliminar el tejido adiposo y las partículas óseas. Más tarde, la médula obtenida se procesa según la situación clínica, con eliminación de los eritrocitos para evitar la hemólisis en trasplantes con incompatibilidad ABO, eliminación de las células T del donante para evitar la GVHD, e intento de eliminar las posibles células tumorales contaminantes en los trasplantes autólogos. La donación de médula es un procedimiento seguro en el que sólo de manera infrecuente se han observado complicaciones.

Las células madre de sangre periférica se obtienen mediante leucoféresis después de que el donante haya sido tratado con factores de crecimiento hematopoyéticos o bien, en el contexto del trasplante autólogo, tras el tratamiento con una combinación de quimioterapia y factores de crecimiento. Generalmente, las células madre destinadas al trasplante se infunden a través de un catéter venoso central de gran calibre. Estas infusiones suelen tolerarse bien, aunque algunos pacientes presentan fiebre, tos o disnea. Lo habitual es que estos síntomas desaparezcan al disminuir la velocidad de la infusión. Cuando el preparado de células madre se ha criopreservado con dimetilsulfóxido, los pacientes presentan más a menudo náuseas o vómitos de corta duración debido al olor y sabor del crioprotector.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical
Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system
The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Injerto

Generalmente, los recuentos de la sangre periférica alcanzan su nivel más bajo al cabo de varios días o una semana después del trasplante, como consecuencia del régimen de preparación; más tarde, empiezan a aparecer en sangre periférica las células producidas por las células madre trasplantadas. La velocidad de recuperación depende del origen de las células madre, del uso de factores de crecimiento después del trasplante y del tipo de profilaxis utilizada frente a la GVHD. Cuando el origen de las células madre es la médula, la recuperación hasta 100 granulocitos/μl se produce hacia el día 16, y hasta 500/μl hacia el día 22. El uso de las células madre de la sangre periférica movilizadas mediante G-CSF aumenta la velocidad de recuperación en aproximadamente una semana, en comparación con la médula. El uso de factores de crecimiento mieloides (G-CSF o GM-CSF) después del trasplante puede acelerar todavía más la recuperación en tres a cinco días, mientras que la administración de metotrexato para prevenir la GVHD retrasa el injerto en un período similar. Cuando se realiza un trasplante alogénico, el injerto se puede documentar mediante hibridación fluorescente *in situ* de los cromosomas sexuales si el donante y el receptor son de sexo diferente, mediante tipaje HLA si no son HLA idénticos, o mediante análisis de polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción cuando presentan identidad sexual y antígeno leucocitario humano.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

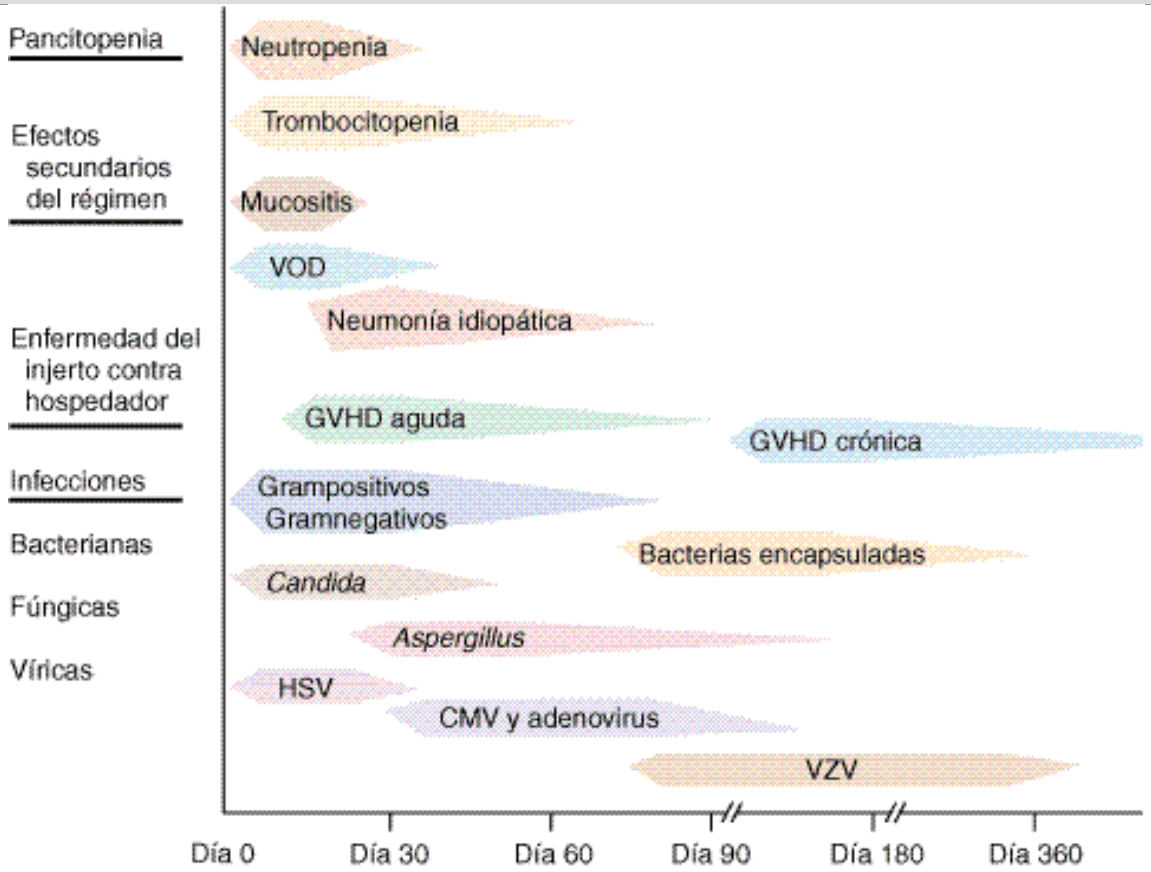
Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Complicaciones tras el trasplante de médula ósea

Quimiorradiotoxicidad directa precoz

Los regímenes de preparación para el trasplante que se utilizan con mayor frecuencia dan lugar a un espectro de efectos secundarios agudos que está en relación con el régimen específico utilizado pero que a menudo incluye náuseas, vómitos y eritema cutáneo leve (fig. 100-1). Los regímenes que contienen ciclofosfamida en dosis elevadas pueden producir una cistitis hemorrágica, que habitualmente se puede evitar mediante la irrigación vesical o la administración del compuesto sulfhidrilo mercaptoetanesulfonato (MESNA); de manera infrecuente, se puede observar una carditis hemorrágica aguda. La mayor parte de los regímenes de preparación dan lugar a mucositis bucal que aparece característicamente a los cinco a siete días del trasplante y que a menudo requiere analgesia con opiáceos. El uso de una bomba analgésica controlada por el paciente conlleva una gran satisfacción para el mismo y permite disminuir la dosis acumulada de estos fármacos. Los pacientes comienzan a perder el pelo a los cinco a seis días del trasplante, y al cabo de una semana suelen presentar una pancitopenia intensa.

FIGURA 100-1.



Principales síndromes que aparecen como complicación del trasplante de médula ósea. VOD, enfermedad venooclusiva (*venooclusive disease*); GVHD, enfermedad del injerto contra hospedador; HSV, virus del herpes simple (*herpes simplex virus*); CMV, citomegalovirus; VZV, virus varicela zoster (*varicella-zoster virus*). El tamaño del recuadro refleja de manera dura el riesgo de la complicación.

Aproximadamente 10% de los pacientes presentarán una enfermedad venooclusiva del hígado, un cuadro que se debe a la lesión citotóxica directa del endotelio medular y sinusoidal hepático, con depósito de fibrina y aparición de un estado de hipercoagulabilidad local. Esta cadena de acontecimientos es la causa de la sintomatología clínica de una hepatomegalia dolorosa, ascitis, ictericia y retención de líquidos. Estos síntomas pueden aparecer en cualquier momento durante el primer mes tras el trasplante, aunque su incidencia máxima se produce hacia el día 16. La mortalidad de la enfermedad venooclusiva es de aproximadamente 30%, y en estos casos la insuficiencia hepática progresiva finaliza en un cuadro hepatorrenal terminal. Para su tratamiento se han valorado los agentes trombolíticos y los antitrombóticos, como el activador hístico del plasminógeno, la heparina y la prostaglandina E, pero ninguno de ellos ha dado lugar a resultados uniformes en ensayos clínicos con control, y todos ellos se han acompañado de efectos secundarios importantes. Los primeros resultados obtenidos con defibrotida, un polidesoxirribonucleótido, parecen alentadores.

Aunque la mayor parte de los cuadros de neumonía que se observan después del trasplante se deben a agentes infecciosos, en aproximadamente 5% de los pacientes aparece una neumonía intersticial difusa que parece deberse a la toxicidad directa del régimen de preparación. En el lavado broncoalveolar se suele observar una hemorragia alveolar y las biopsias se caracterizan por un daño alveolar difuso, aunque en algunos casos puede existir un patrón intersticial más claro. A menudo,

se utilizan como tratamiento dosis elevadas de glucocorticoides, aunque no se han efectuado ensayos clínicos aleatorizados para comprobar su utilidad.

Quimiorradiotoxicidad directa tardía

Las complicaciones tardías del régimen de preparación son la disminución de la velocidad de crecimiento en los niños junto con el retraso en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. Estas complicaciones se pueden aliviar en parte mediante el régimen sustitutivo adecuado con hormona de crecimiento y hormonas sexuales. La mayor parte de los varones presenta azoospermia, y en la mayor parte de las mujeres en edad fértil se produce insuficiencia ovárica, que debe tratarse. En ocasiones, se observa disfunción tiroidea, habitualmente bien compensada. Entre 10 y 20% de los pacientes presenta cataratas, que son más frecuentes en los pacientes tratados con radiación de todo el cuerpo y en aquellos que reciben glucocorticoides después del trasplante como tratamiento de la GVHD. Se observa necrosis aséptica de la cabeza femoral en 10% de los pacientes, y esta complicación es especialmente frecuente en los que reciben tratamiento crónico con glucocorticoides.

Enfermedad del injerto contra hospedador

La GVHD es el resultado de la acción de las células T alogénicas que se transfirieron con el inóculo de células madre del donante o que se desarrollaron a partir del mismo, y que reaccionan con antígenos de las células hospedador. La GVHD que aparece durante los tres primeros meses después del trasplante se denomina *GVHD aguda*, mientras que la que aparece después de este período o persiste más allá de los tres meses después del trasplante se denomina *GVHD crónica*. La GVHD aguda suele iniciarse a las dos a cuatro semanas del trasplante y se caracteriza por una erupción cutánea maculopapular eritematosa; anorexia o diarrea persistentes; y hepatopatía con aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina, alanina y aspartato aminotransferasa y fosfatasa alcalina. Debido a que existen muchos procesos patológicos que pueden simular una GVHD aguda, el diagnóstico requiere habitualmente una biopsia cutánea, hepática o endoscópica para su confirmación. En todos estos órganos, se observa una lesión endotelial e infiltrados linfocitarios. En la piel, existe lesión de la epidermis y de los folículos pilosos; en el hígado, los conductillos biliares muestran alteraciones de carácter segmentario, y en el intestino se puede observar la destrucción de las criptas y ulceración mucosa. En el cuadro 100-1 se recoge un sistema de valoración de la GVHD aguda que se usa con frecuencia. La GVHD de grado I suele tener poca significación clínica, no influye en la supervivencia y no requiere tratamiento. Por el contrario, los cuadros de GVHD de grados II a IV se acompañan de sintomatología importante y de disminución de la supervivencia, y requieren un tratamiento activo. La incidencia de GVHD aguda es mayor en los receptores de células madre procedentes de donantes no idénticos o no relacionados familiarmente, y también en los pacientes de edad avanzada y en aquellos en los que no es posible administrar las dosis adecuadas de los fármacos utilizados para evitar la enfermedad.

Cuadro 100-1. Estadio clínico y grado de la enfermedad aguda del injerto contra hospedador

Estadio clínico	Piel	Hígado-bilirrubina, μmol/L (mg/100 ml)	Intestino
1	Eritema <25% superficie corporal	34-51 (2-3)	Diarrea, 500 a 1 000 ml/día
2	Eritema 25 a 50% superficie corporal	51-103 (3-6)	Diarrea, 1 000 a 1 500 ml/día
3	Eritrodermia generalizada	103-257 (6-15)	Diarrea, >1 500 ml/día
4	Descamación y ampollas	>257 (>15)	Íleo

Grado clínico global	Estadio cutáneo	Estadio hepático	Estadio intestinal
I	1-2	0	0
II	1-3	1	1
III	1-3	2-3	2-3
IV	2-4	2-4	2-4

Un abordaje genérico para la prevención de la GVHD es la administración de fármacos inmunosupresores inmediatamente tras el trasplante. Los regímenes más eficaces y más utilizados son diversas combinaciones de metotrexato y de ciclosporina o tacrolimo. También se han utilizado o están en fase de estudio diversas combinaciones de prednisona, anticuerpos contra las células T, mofetilmicofenolato y otros agentes inmunosupresores. Un segundo abordaje genérico para la prevención de la GVHD es la eliminación de las células T en el inóculo de las células madre. Aunque esta medida es eficaz en la prevención de la GVHD, la eliminación de las células T se acompaña de un aumento de la incidencia de fracaso del injerto y de recidiva tumoral tras el trasplante; hasta el momento, existen pocos datos que sugieran que este abordaje mejore las tasas de curación en cualquier contexto específico.

A pesar de la profilaxis, aparece una GVHD aguda significativa en aproximadamente 30% de los receptores de células madre procedentes de hermanos idénticos, y en hasta 60% de los pacientes que reciben células madre de donantes con los que no tienen relación familiar. Generalmente, la enfermedad se trata con glucocorticoides, globulina antitimocito o anticuerpos monoclonales dirigidos contra las células T o diversos subgrupos de las mismas.

Aparece GVHD crónica en 20 a 50% de los pacientes con una supervivencia mayor de seis meses tras el trasplante alogénico. La enfermedad es más frecuente en los pacientes de edad avanzada, en los receptores de células madre procedentes de donantes no idénticos o con los que no tienen relación familiar, y en aquellos pacientes que han presentado un episodio anterior de GVHD aguda. El cuadro es similar a un trastorno autoinmunitario con eritema facial, síndrome seco, artritis, bronquiolitis obliterante y degeneración de los conductillos biliares con colestasis. En el momento

actual, el régimen terapéutico habitual es la administración de prednisona o ciclosporina como agente único, aunque se están realizando ensayos clínicos con otros agentes como la talidomida. En la mayoría de los pacientes, la GVHD crónica llega a desaparecer, pero puede requerir la administración de tratamiento inmunosupresor durante uno a tres años antes de que sea posible interrumpir estos fármacos sin que recidive la enfermedad. Debido a que los pacientes con GVHD crónica son susceptibles a las infecciones graves, deben recibir trimetoprim-sulfametoxazol de manera profiláctica, y siempre que se sospeche una infección se debe estudiar y tratar de manera activa.

Fracaso del injerto

Aunque el injerto completo y mantenido es lo habitual después del trasplante, en ocasiones no se recupera la función de la médula o bien, tras un breve período, se pierde el injerto. El fracaso del injerto tras el trasplante autólogo puede deberse al número insuficiente de células madre trasplantadas, a la lesión de las mismas durante el tratamiento *ex vivo* o durante su almacenamiento, o bien a la exposición del paciente a los fármacos mielotóxicos después del trasplante. La pérdida de la función medular también se ha asociado a infecciones por citomegalovirus (CMV) o virus del herpes humano de tipo 6. El fracaso del injerto tras un trasplante alogénico también puede deberse a un rechazo inmunológico del injerto por células inmunocompetentes del hospedador. El rechazo del injerto por causa inmunológica es más frecuente cuando se usan regímenes de preparación de carácter menos inmunosupresor, en los receptores de preparados de células madre en los que se han eliminado las células T, y en los pacientes que reciben un injerto procedente de donantes HLA no idénticos.

El tratamiento del fracaso del injerto implica habitualmente la eliminación de todos los fármacos potencialmente mielotóxicos del régimen terapéutico del paciente, y la administración de un ciclo corto de factor de crecimiento mieloide. La persistencia de linfocitos del hospedador en los receptores de trasplante alogénico con fracaso del injerto indica un rechazo inmunológico. En estos pacientes, la reinfusión de las células madre del donante no suele tener éxito a menos que vaya precedida de la administración de un segundo régimen inmunosupresor de preparación. Habitualmente, los regímenes de preparación convencionales se toleran mal cuando se administran durante los 100 primeros días tras el primer trasplante, debido a la toxicidad acumulada. No obstante, la utilización de regímenes de combinación, por ejemplo, anticuerpos anti-CD3 con glucocorticoides en dosis elevadas, ha conseguido que prendiera el injerto en más de 50% de los pacientes.

Infección

Los pacientes que han recibido un trasplante, especialmente en lo que se refiere al trasplante alogénico, requieren un enfoque terapéutico individualizado para el problema de la infección. Al poco tiempo del trasplante, estos pacientes presentan una neutropenia intensa y, debido a que el riesgo de infección bacteriana es tan elevado, en la mayor parte de los centros se inicia el tratamiento antibiótico una vez que el recuento de granulocitos disminuye por debajo de 500/μl. La

profilaxis con fluconazol en dosis de 200 a 400 mg/kg/día reduce el riesgo de infecciones candidiásicas. Los pacientes con seropositividad para herpes simple deben recibir profilaxis con aciclovir. En el cuadro 100-2 se recoge una de las posibilidades de profilaxis frente a los distintos tipos de infección. A pesar de estas medidas profilácticas, la mayoría de los pacientes presenta fiebre y signos de infección después del trasplante. El tratamiento de los pacientes febriles a pesar de la profilaxis bacteriana y fúngica constituye un problema difícil y está guiado por los aspectos individuales del paciente y por la experiencia que exista en la institución. → ***El problema general de la infección en el paciente inmunodeficiente se trata en el capítulo 117.***

Cuadro 100-2. Abordaje terapéutico profiláctico de la infección en los receptores de trasplante alogénico

Microorganismo		Enfoque terapéutico
Bacterias	Ceftazidima	2 g IV cada 8 h, mientras exista neutropenia
Hongos	Fluconazol	400 mg PO al día hasta el día 75 postrasplante
Pneumocystis carinii	Trimetoprim-sulfametoxazol	Un comprimido reforzado dos veces al día PO dos días a la semana hasta el día 180 o hasta que desaparezca la inmunosupresión
Virus		
Herpes simple	Aciclovir	800 mg PO dos veces al día hasta el día 30
Varicela zoster	Aciclovir	800 mg PO dos veces al día hasta el día 365
Citomegalovirus	Ganciclovir	5 mg/kg IV dos veces al día durante siete días, después 5 mg/kg/día, cinco días/semana hasta el día 100

Una vez que ha prendido el injerto, disminuye la incidencia de infección bacteriana; no obstante, los pacientes siguen presentando un riesgo importante de infección, especialmente los receptores de trasplante alogénico. Durante el período que va desde el prendimiento hasta aproximadamente tres meses después del trasplante, las causas más frecuentes de infección son las bacterias grampositivas, los hongos (particularmente, *Aspergillus*) y los virus como el CMV. La infección por CMV, que en épocas anteriores era frecuente y a menudo mortal, se puede evitar en los pacientes seronegativos mediante el uso de hemoderivados seronegativos. La administración de ganciclovir, como profilaxis inmediatamente después del injerto o cuando se observa la primera recidiva del CMV por el desarrollo de antigenemia, puede reducir de manera significativa el riesgo de enfermedad por CMV en los pacientes seropositivos. El foscarnet es eficaz en algunos pacientes con antigenemia o infección por CMV a pesar de la administración de ganciclovir, y también en aquellos que no pueden tolerar el fármaco.

La neumonía por *Pneumocystis carinii*, que anteriormente se observaba en 5 a 10% de los pacientes, se puede evitar mediante la administración oral de trimetoprim-sulfametoxazol durante una semana antes del trasplante, retomando este tratamiento una vez que se ha producido el

injerto.

El riesgo de infección disminuye considerablemente después de transcurridos tres meses del trasplante, a menos que aparezca una GVHD crónica que requiera inmunosupresión continua. En la mayor parte de los centros en los que se realizan trasplantes se recomienda la continuación de la profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol mientras que los pacientes reciban cualquier fármaco inmunosupresor, y también se recomienda el seguimiento cuidadoso por la posible reactivación tardía del CMV. Además, en la mayor parte de estos centros también se recomienda la profilaxis frente a la varicela zoster mediante aciclovir hasta transcurrido un año del trasplante.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento de las enfermedades específicas en las que se utiliza el trasplante de células hematopoyéticas

Enfermedades no malignas

Inmunodeficiencias

Al sustituir las células madre patológicas por células procedentes de un donante normal, el trasplante medular permite la curación de los pacientes con diversos cuadros de inmunodeficiencia, como la inmunodeficiencia combinada severa, el síndrome de Wiskott-Aldrich y el síndrome de Chédiak-Higashi. La inmunodeficiencia combinada grave es el proceso en el que existe mayor experiencia, y se obtienen tasas de curación de 90% cuando el donante es HLA idéntico, así como buenos resultados en 50 a 70% cuando el donante es uno de los progenitores con haplotipo no idéntico (cuadro 100-3).

Cuadro 100-3. Tasas de supervivencia estimadas a los cinco años tras el trasplante[a]

Enfermedad	Alogénico, %	Autólogo, %
Inmunodeficiencia combinada severa	90	NA
Anemia aplásica	90	NA
Talasemias	90	NA
Leucemia mieloide aguda		
Primera remisión	55-60	50
Segunda remisión	40	30
Leucemia linfoblástica aguda		
Primera remisión	50	40
Segunda remisión	40	30
Leucemia mieloide crónica		
Fase crónica	70	ID
Fase acelerada	40	ID
Crisis blástica	15	ID
Leucemia linfoblástica crónica	50	ID

Mielodisplasia	45	ID
Mieloma múltiple	30	35
Linfoma no hodgkiniano		
Primera recidiva/segunda remisión	40	40
Enfermedad de Hodgkin		
Primera recidiva/segunda remisión	40	50
Cáncer de mama		
Estadio II de alto riesgo	NA	70
Estadio IV	NA	15

[a] Estas estimaciones están basadas en datos publicados por el International Bone Marrow Transplant Registry. El análisis no ha sido revisado por el Advisory Committee.

Nota: NA, no aplicable; ID, datos insuficientes (*insufficient data*).

Anemia aplásica

El trasplante procedente de un hermano idéntico y tras la administración de un régimen de preparación con ciclofosfamida en dosis altas y globulina antitimocito permite la curación de hasta 90% de los pacientes menores de 40 años de edad con anemia aplásica grave. Los resultados obtenidos en los pacientes de mayor edad y en los receptores de tejido medular procedente de un familiar no idéntico o de una persona sin relación familiar son menos favorables; por ello, generalmente se recomienda un ciclo de tratamiento inmunosupresor en estos pacientes, antes de considerar el trasplante. El trasplante es eficaz en todas las formas de anemia aplásica incluyendo, por ejemplo, los síndromes asociados a la hemoglobinuria paroxística nocturna y a la anemia de Fanconi. Los pacientes con anemia de Fanconi presentan una sensibilidad anómala frente a los efectos tóxicos de los agentes alquilantes, por lo que en su tratamiento se deben utilizar regímenes de preparación menos intensivos (cap. 94).

Hemoglobinopatías

El trasplante medular cuando el donante es un hermano HLA idéntico y tras un régimen de preparación con busulfán y ciclofosfamida permite la curación de 70 a 90% de los pacientes con talasemia mayor. Los mejores resultados se obtienen cuando los pacientes reciben el trasplante antes de que se produzca hepatomegalia o fibrosis portal, y cuando han recibido un tratamiento adecuado de quelación del hierro. En estos pacientes, las probabilidades de supervivencia a los cinco años y de supervivencia sin la enfermedad también a los cinco años son de 95 y 90%, respectivamente. Aunque el tratamiento de quelación activo permite una supervivencia prolongada, el único tratamiento curativo de la talasemia es el trasplante. El trasplante también se está estudiando para la curación de los pacientes con anemia drepanocítica. Se han observado tasas de supervivencia y de supervivencia sin enfermedad a los dos años de 90 y 80%, respectivamente, en el trasplante procedente de hermano con HLA idéntico. Las decisiones relativas a la selección de los

pacientes y al momento más adecuado para efectuar el trasplante son difíciles, pero el trasplante parece constituir una opción razonable en los pacientes más jóvenes que sufren crisis repetidas u otras complicaciones importantes, y que no han respondido a otras formas de intervención (cap. 91).

Otras enfermedades no malignas

Teóricamente, el trasplante de células hematopoyéticas podría facilitar la curación de cualquier enfermedad debida a un error innato del sistema linfohematopoyético. El trasplante se ha utilizado con buenos resultados en el tratamiento de trastornos congénitos de los leucocitos como el síndrome de Kostmann, la enfermedad granulomatosa crónica y la deficiencia de adhesión leucocitaria. Las anemias congénitas como la anemia de Blackfan-Diamond también se pueden curar con el trasplante. La osteopetrosis infantil maligna se debe a la incapacidad del osteoclasto para resorber el hueso y, debido a que los osteoclastos proceden de la médula, el trasplante puede curar esta enfermedad hereditaria poco frecuente.

El trasplante medular se ha utilizado en el tratamiento de diversas enfermedades por almacenamiento secundarias a déficit enzimáticos, como la enfermedad de Gaucher, el síndrome de Hurler, el síndrome de Hunter y la leucodistrofia metacromática infantil. En estas enfermedades, el trasplante no ha dado lugar a buenos resultados en todos los casos, pero cuando se realiza en las fases iniciales de las mismas, antes de que se produzcan lesiones irreversibles en órganos extramedulares, aumentan las posibilidades de éxito.

Se está estudiando el trasplante como posibilidad terapéutica en los trastornos autoinmunitarios adquiridos. Los ensayos clínicos están fundamentados en los estudios en los que se demuestra que el trasplante puede revertir los trastornos autoinmunitarios en modelos animales, y también en la observación de que algunos pacientes con trastornos autoinmunitarios y neoplasias hematológicas se han curado de ambos procesos con el trasplante.

Neoplasias malignas

Leucemia aguda

El trasplante alogénico de médula cura a 15 a 20% de los pacientes que no alcanzan una respuesta completa con la quimioterapia de inducción en la leucemia mieloide aguda (*acute myeloid leukemia*, AML) y representa la única forma de tratamiento que permite alcanzar la curación en estos pacientes. Se obtienen tasas de curación de 30 a 35% cuando los pacientes son trasplantados en la segunda remisión o en la primera recidiva. Los mejores resultados con el trasplante alogénico se alcanzan cuando se realiza durante la primera remisión, con tasas de supervivencia sin enfermedad de 55 a 60%. La quimioterapia de manera aislada cura a una parte de los pacientes con AML, por lo que se sigue discutiendo sobre los méritos relativos de trasplantar a todos los pacientes durante la primera remisión o bien efectuar el trasplante sólo en los pacientes de riesgo muy elevado y en aquellos que recidivan. El trasplante autólogo también permite la curación de un porcentaje de pacientes con AML. Las tasas de recidiva de la enfermedad con el trasplante autólogo son mayores

que las que se observan con el trasplante alogénico, y las tasas de curación son generalmente algo menores.

De la misma forma que en los pacientes con AML, los adultos con leucemia linfoblástica aguda que no alcanzan una respuesta completa con la quimioterapia de inducción pueden curarse en 15 a 20% de los casos cuando se realiza un trasplante medular inmediato. Las tasas de curación mejoran hasta 30 a 50% durante la segunda remisión y, por tanto, el trasplante se puede recomendar en los adultos con enfermedad persistente tras la quimioterapia de inducción y también en aquéllos con recidiva subsiguiente. El trasplante durante la primera remisión se acompaña de una tasa de curación de más o menos 55%. Aunque el trasplante parece ser claramente mejor que la quimioterapia en los pacientes con enfermedad de riesgo elevado, como los que presentan un proceso con positividad para el cromosoma Filadelfia, todavía se debate si los adultos con enfermedad de riesgo convencional deben trasplantarse durante la primera remisión o bien si el trasplante se debe reservar hasta que aparezca la recidiva. El trasplante autólogo se acompaña de una mayor tasa de recidiva, pero su riesgo de mortalidad no relacionada con la recidiva es ligeramente menor que en el trasplante alogénico. En resumen, la mayoría de los expertos recomiendan el trasplante con células madre alogénicas siempre que exista el donante apropiado.

Leucemia crónica

El trasplante de hemoblastos alogénicos es el único tratamiento que cura a una proporción importante de enfermos de leucemia mieloide crónica (*chronic myeloid leukemia*, CML). Los índices quinquenales de supervivencia sin enfermedad son de 15 a 20% en sujetos que han recibido trasplantes contra una crisis blástica; de 25 a 50% para quienes están en la fase acelerada y de 60 a 70% para personas en fase crónica, y en algunos centros en particular los índices de cura han llegado a 80%. El lapso que media desde el diagnóstico hasta el trasplante influye en los resultados y se obtienen los mejores en personas en quienes el trasplante se hizo en término de 12 meses del diagnóstico. El empleo de donantes no emparentados originó un número mayor de GVHD y una supervivencia levemente menor que en el caso de contar con hermanos histocompatibles, aunque en algunos grandes centros los índices de supervivencia trienal sin enfermedad han sido de 70%. Se han estudiado los trasplantes autólogos; sin embargo, son pocos los datos que sugieren que esta estrategia tenga capacidad curativa en la enfermedad en cuestión. El momento apropiado para realizar el trasplante en la CML ha cambiado con la introducción del mesilato de imatimib, un agente relativamente tóxico muy eficaz, que se usa por vía oral. En términos generales este fármaco no produce remisión molecular completa, por lo cual muchos sostienen que el trasplante alogénico sigue siendo el tratamiento más indicado de enfermos jóvenes con donantes histocompatibles. En pacientes ancianos y en los que tienen donantes histoincompatibles conviene un lapso de prueba con imatinib (cap. 96).

El trasplante alogénico se ha realizado sólo de manera limitada en los casos de leucemia linfocítica crónica, debido en gran parte a la naturaleza crónica de esta enfermedad y debido también al perfil de edad de los pacientes. Con el trasplante alogénico se han conseguido remisiones completas en la

mayoría de los pacientes, con tasas de supervivencia sin enfermedad a los tres años de aproximadamente 50%. No obstante, la mortalidad relacionada con el tratamiento ha sido elevada, y es necesario un mayor refinamiento del proceso terapéutico. La experiencia con el trasplante autólogo en esta enfermedad es todavía menor.

Mielodisplasia

Entre 40 y 50% de los pacientes con mielodisplasia presenta curación con el trasplante alogénico de médula ósea. Los resultados son mejores en los pacientes jóvenes y en aquellos que presentan un estadio menos avanzado de la enfermedad. No obstante, algunos pacientes con mielodisplasia pueden presentar una supervivencia prolongada sin intervención terapéutica, de manera que el trasplante sólo se recomienda en aquellos pacientes cuya enfermedad se clasifica como de riesgo intermedio I o mayor según el International Prognostic Scoring System (cap. 94).

Linfoma

Los pacientes con linfoma no hodgkiniano diseminado de grado intermedio o alto que no han alcanzado la remisión mediante quimioterapia de primera línea y a los que se trasplanta en su primera recidiva o en la segunda remisión alcanzan una tasa de curación de 40 a 50%. Este resultado es claramente mejor que el obtenido con la quimioterapia de rescate. No se ha establecido si los pacientes con enfermedad de alto riesgo deben recibir el trasplante durante la primera remisión. La mayoría de los expertos prefiere el trasplante autólogo más que el alogénico en los pacientes con linfoma no hodgkiniano debido a que presenta menos complicaciones con una supervivencia equivalente. No se ha definido el papel que desempeña el trasplante en los pacientes con linfoma no hodgkiniano de bajo grado. Se pueden conseguir remisiones a largo plazo en muchos pacientes con una toxicidad aceptable, y los resultados del trasplante en los pacientes con enfermedad recurrente generalmente son mejores que los obtenidos con la quimioterapia a dosis convencionales. No obstante, tras el trasplante se observan recidivas tardías, y en ningún estudio aleatorizado se ha confirmado su superioridad como medida terapéutica.

El cometido que desempeña el trasplante en la enfermedad de Hodgkin es similar al que representa en los linfomas no hodgkinianos. Con el trasplante, la supervivencia sin enfermedad a los cinco años oscila entre 20 y 30% en los pacientes que no alcanzan una primera remisión con la quimioterapia estándar, y llega hasta 60% en los pacientes que reciben el trasplante durante la segunda remisión. El trasplante no tiene ningún cometido definido en la primera remisión de los pacientes con enfermedad de Hodgkin.

Mieloma

Los pacientes con mieloma que han recibido tratamiento de primera línea pueden conseguir buenos resultados con el trasplante alogénico o autólogo. El trasplante autólogo se ha estudiado como parte del tratamiento inicial de estos pacientes y, en ensayos clínicos aleatorizados; se ha observado un aumento de la supervivencia sin enfermedad y de la supervivencia global mediante

este enfoque terapéutico. La estrategia de trasplante autólogo, seguido de trasplante alogénico no mieloablativo, ha generado resultados alentadores.

Tumores sólidos

En las mujeres con cáncer de mama metastásico se han obtenido tasas de supervivencia sin enfermedad a los tres años de 15 a 20%, y los mejores resultados se observan en los pacientes más jóvenes que han presentado respuesta completa frente al tratamiento con dosis convencionales antes del trasplante. En ensayos clínicos aleatorizados no se ha demostrado una mayor supervivencia en las pacientes con enfermedad metastásica tratadas mediante quimioterapia en dosis altas y trasplante de células madre. En este momento se están realizando ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el trasplante como tratamiento del cáncer de mama primario, pero todavía no se dispone de los resultados definitivos.

Los pacientes con cáncer testicular en los que fracasa la quimioterapia de primera línea se han tratado con trasplante autólogo. Aproximadamente 10 a 20% de estos pacientes presenta curación mediante este abordaje terapéutico.

La administración de quimioterapia en dosis altas junto con la realización de autotrasplante autólogo de células madre está siendo estudiada en otros tumores sólidos como el cáncer ovárico, el carcinoma pulmonar microcítico, el neuroblastoma y los sarcomas pediátricos. Como ocurre en casi todos los demás casos, los mejores resultados se han obtenido en los pacientes con una enfermedad de evolución limitada y en aquellos en los que el tumor restante retiene la sensibilidad frente a la quimioterapia con dosis convencionales. Sólo han finalizado unos pocos ensayos clínicos aleatorizados relativos al trasplante en estas enfermedades.

Se han señalado respuestas parciales y completas después de trasplante alogénico no mieloablativo en el caso de algunos tumores sólidos, predominantemente carcinoma de células renales. Los resultados sugieren que el efecto de GVT, perfectamente corroborado en el tratamiento de cánceres de la sangre, se observaría también en ciertos tumores sólidos en circunstancias propicias.

Recidiva postrasplante

Los pacientes que presentan recidiva después del trasplante autólogo responden en ocasiones a un nuevo ciclo de quimioterapia, especialmente si la remisión tras el trasplante fue prolongada. Son mayores las opciones en los pacientes que recidivan tras un trasplante alogénico. Tiene un interés particular la tasa de respuesta que se observa tras la infusión de linfocitos del donante no irradiados. Se han señalado tasas de respuesta completa de hasta 75% en los pacientes con leucemia mieloide crónica, 40% en la mielodisplasia, 25% en la AML y 15% en el mieloma. Las principales complicaciones de la infusión de linfocitos del donante son la mielosupresión transitoria y la aparición de GVHD. Las complicaciones mencionadas al parecer dependen del número de linfocitos del donante administrados y el plan cronológico de las venoclisis, y con esquemas fraccionados de menores dosis se observa una menor frecuencia de enfermedad de injerto contra hospedador.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Appelbaum FR: Haematopoietic cell transplantation as immunotherapy. Nature 411:385, 2001 [PMID: 11357147]

Bensinger WI et al: Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. N Engl J Med 344:175, 2001 [PMID: 11172139]

Childs R et al: Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. N Engl J Med 343:750, 2000 [PMID: 10984562]

Fischer A: Thirty years of bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency (editorial). N Engl J Med 340:559, 1999 [PMID: 10021479]

Hansen JA et al: Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 338:962, 1998 [PMID: 9521984]

Philip T et al: Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 333:1540, 1995 [PMID: 7477169]

Rowlings PA et al: Factors correlated with progression-free survival after high-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer. JAMA 282:1335, 1999 [PMID: 10527180]

Rubinstein P et al: Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. N Engl J Med 339:1565, 1998 [PMID: 9828244]

Walters MC et al: Bone marrow transplantation for sickle cell disease. N Engl J Med 335:369, 1996 [PMID: 8663884]

Zittoun RA et al: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. N Engl J Med 332:217, 1995 [PMID: 7808487]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de las plaquetas y de la pared vascular: introducción

Los pacientes con trastornos de las plaquetas o de la pared vascular presentan hemorragias superficiales de la piel y las mucosas, o sangran por los aparatos genitourinario o digestivo. Las hemorragias comienzan inmediatamente después de un traumatismo y responden bien a medidas sencillas como el taponamiento o la compresión local, o bien exigen un tratamiento general con glucocorticoides, desmopresina, fracciones del plasma o concentrados de plaquetas. Los trastornos que más a menudo afectan a las plaquetas o la pared vascular son: 1) diversas formas de trombocitopenia, 2) la enfermedad de von Willebrand (*von Willebrand disease*, vWD) y 3) las alteraciones funcionales de las plaquetas inducidas por los fármacos. En este capítulo se revisan el diagnóstico y el tratamiento de los trastornos cuantitativos y cualitativos de las plaquetas, así como los defectos de la pared vascular que producen hemorragias. → ***Para una exposición más detallada de la fisiología de la hemostasia normal y de las manifestaciones cardinales de las hemorragias debidas a trastornos de la hemostasia, véase el capítulo 53.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de las plaquetas

Las plaquetas se originan por la fragmentación de los megacariocitos, que son células poliploides muy grandes de la médula ósea que se forman por un proceso de endomitosis. Estas células sufren de tres a cinco ciclos de duplicación cromosómica sin división del citoplasma. Tras abandonar la médula ósea, cerca de un tercio de las plaquetas es secuestrado por el bazo, mientras que los dos tercios restantes circulan durante siete a 10 días. Normalmente, sólo una pequeña parte de la masa total de las plaquetas se consume en el proceso de la hemostasia, de tal forma que la mayor parte de las plaquetas circulan hasta que envejecen y son eliminadas por los fagocitos. El recuento normal de plaquetas es de 150 000 a 450 000/μl. Cuando disminuye el recuento de plaquetas se estimula el número, tamaño y ploidía de los megacariocitos, que liberan más plaquetas a la circulación. Este proceso está regulado por la unión de la trombopoyetina (TPO) a su receptor megacariocítico, un protooncogén denominado c-mpl. La TPO, llamada también ligando del c-mpl, se secreta continuamente en bajas concentraciones y se une con firmeza a las plaquetas circulantes. La reducción del número de plaquetas aumenta la concentración de TPO libre y de esta forma estimula la formación de megacariocitos y plaquetas.

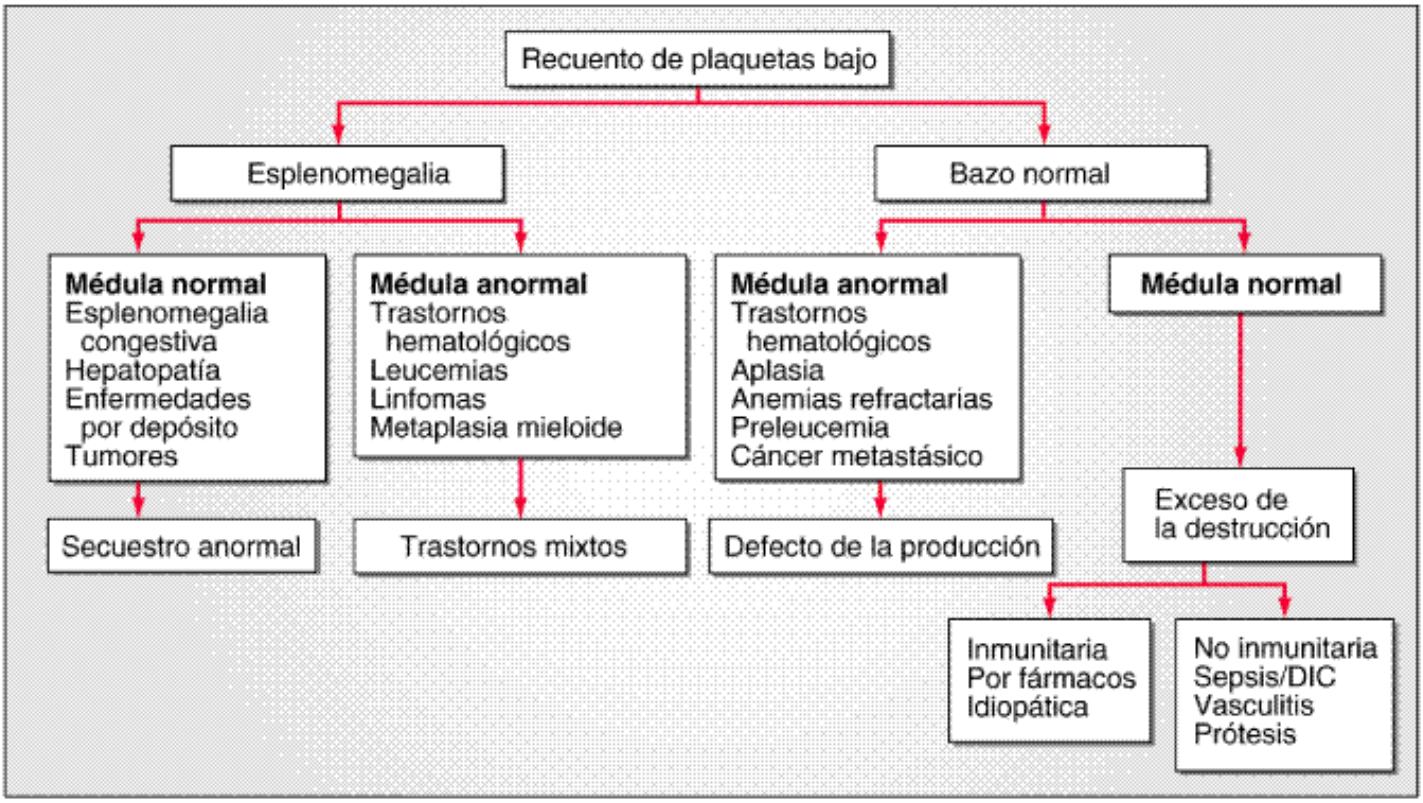
El recuento de plaquetas varía durante el ciclo menstrual, se eleva después de la ovulación y desciende al comenzar la menstruación. También está influido por el estado nutricional del paciente y puede disminuir en las carencias graves de hierro, ácido fólico y vitamina B_{12}. Las plaquetas son reactantes de fase aguda, y los pacientes con procesos inflamatorios, tumores, hemorragias y carencias leves de hierro pueden tener recuentos de plaquetas elevados, un proceso benigno denominado *trombocitosis secundaria* o *reactiva.* Las citocinas interleucina (IL)-3, IL-6 e IL-l1 pueden estimular la formación de plaquetas en los procesos inflamatorios agudos. En estas condiciones, el recuento plaquetario suele ser <1 000 000/μl. En cambio, el aumento del recuento de plaquetas que es característico de procesos mieloproliferativos, como la policitemia vera, la leucemia mieloide crónica, la metaplasia mieloide y la trombocitosis esencial, lo mismo puede cursar con hemorragias serias que con trombosis. En estos pacientes, la producción descontrolada de las plaquetas es secundaria a un trastorno clonal de las células madre que afecta a todos los progenitores de la médula ósea.

Trombocitopenia

La trombocitopenia puede aparecer por tres mecanismos: menor producción en la médula ósea, aumento del secuestro esplénico o destrucción acelerada de las plaquetas. Con el fin de determinar la etiología de la trombocitopenia en cada paciente hay que hacer un examen cuidadoso del frotis de sangre periférica, un estudio de la morfología de la médula obtenida por aspiración o por biopsia, y un cálculo del tamaño del bazo por palpación a la cabecera del paciente complementado si es preciso por ecografía o por tomografía computadorizada (*computed tomography*, CT). De vez en cuando se encuentra a un paciente con "seudotrombocitopenia", un proceso benigno en el que las plaquetas se aglutinan o se adhieren a los leucocitos cuando se utiliza ácido etilendiaminotetraacético (*ethylenediaminetetraacetic acid,* EDTA) como anticoagulante para recoger la sangre. Se trata de un artefacto de laboratorio y el verdadero recuento de plaquetas *in vivo* es normal. En la figura 101-1 se presenta un esquema para clasificar a los pacientes con trombocitopenia basado

en estas observaciones clínicas y en las pruebas de laboratorio.

FIGURA 101-1.



Evaluación clínica de los pacientes con trombocitopenia. [Modificado de *RI Handin, en W Beck (ed), Hematology, 4th ed, Cambridge, MA, MIT, Press, 1985.*]

Disminución de la producción

Los procesos que alteran las células madre o que impiden su proliferación con frecuencia causan trombocitopenia. Esos procesos suelen afectar a muchas líneas hematopoyéticas, de modo que la trombocitopenia se acompaña de grados variables de anemia y leucopenia. El diagnóstico de un defecto de la producción de las plaquetas se establece fácilmente mediante un examen de la médula obtenida por aspiración o biopsia, donde debe observarse un número escaso de megacariocitos. Las causas más frecuentes de menor producción de plaquetas son la aplasia medular, la fibrosis medular o la infiltración de la médula por células malignas, procesos todos ellos que ocasionan alteraciones medulares muy características. En ocasiones, la trombocitopenia es el primer dato de laboratorio de estos trastornos. Los fármacos citotóxicos deterioran la proliferación y maduración de los megacariocitos y, a menudo, ocasionan trombocitopenia. También existen procesos infrecuentes de la médula ósea, como la hipoplasia amegacariocítica congénita y la *trombocitopenia con ausencia del radio* (síndrome TAR) donde existe una disminución selectiva de la producción de megacariocitos.

Secuestro esplénico

Puesto que normalmente un tercio de la masa de las plaquetas está secuestrada en el bazo, la esplenectomía aumentará un 30% el número de plaquetas. La trombocitosis postesplenectomía es un proceso benigno que desaparece espontáneamente y que no necesita tratamiento específico. En cambio, cuando el bazo aumenta de tamaño se acentúa el secuestro de las plaquetas y entonces su número disminuye. Las causas más frecuentes de esplenomegalia son la hipertensión portal secundaria a las hepatopatías y la infiltración esplénica por células tumorales en los procesos mieloproliferativos o linfoproliferativos (cap. 54). La esplenomegalia como hecho

aislado es rara, y en la mayoría de los pacientes se acompaña de las otras manifestaciones clínicas del proceso subyacente. Muchos pacientes con leucemia, linfoma o síndrome mieloproliferativo tienen a la vez infiltración medular y esplenomegalia, y la trombocitopenia se debe por un lado a la menor producción por la médula ósea y, por otro, al secuestro de las plaquetas en el bazo.

Destrucción acelerada

La existencia de vasos anormales, los trombos intravasculares de fibrina y las prótesis vasculares pueden abreviar la supervivencia de las plaquetas y dar lugar a una trombocitopenia no inmunológica. Por ejemplo, es frecuente que aparezca trombocitopenia en los pacientes con vasculitis, en el síndrome hemolítico-urémico (*hemolytic uremic syndrome*, HUS), en la púrpura trombótica trombocitopénica (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP) o como una manifestación más de la coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC). Además, las plaquetas recubiertas por anticuerpos, por inmunocomplejos, o por el complemento se eliminan rápidamente por los fagocitos mononucleares del bazo u otros órganos, provocando una trombocitopenia inmunológica. Las causas más frecuentes de trombocitopenia inmunológica son las infecciones víricas y bacterianas, los fármacos y un proceso autoinmunitario crónico denominado *púrpura trombocitopénica idiopática* (*idiopathic thrombocytopenic purpura*, ITP). Los pacientes con trombocitopenia inmunológica no suelen tener esplenomegalia y tienen un número mayor de megacariocitos en la médula ósea.

Trombocitopenia inducida por los fármacos

Existen numerosos fármacos de uso habitual que pueden causar trombocitopenia (cuadro 101-1). Como se mencionó antes, los agentes quimioterápicos pueden disminuir la producción de megacariocitos. Del mismo modo, el consumo de grandes cantidades de alcohol tiene un efecto mielosupresor que da lugar a trombocitopenia transitoria, especialmente en las personas que sufren borracheras a menudo. Los diuréticos tiazídicos que se emplean habitualmente para tratar la hipertensión arterial o la insuficiencia cardiaca congestiva reducen la producción de megacariocitos y producen a veces trombocitopenia leve (50 000 a 100 000/μl) que puede persistir durante meses después de suspender el fármaco.

Cuadro 101-1. Fármacos que pueden causar trombocitopenia
1. Agentes quimioterápicos, especialmente el carboplatino, los agentes alquilantes, las antraciclinas, los antimetabolitos
2. Antibióticos como las sulfamidas, las penicilinas, las cefalosporinas
3. Heparinas, la mayor incidencia con los productos no fraccionados
4. Agentes cardiovasculares como los diuréticos tiazídicos y menos frecuentemente los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

La mayor parte de los fármacos causan trombocitopenia al inducir una reacción inmunitaria donde las plaquetas actúan como "espectador inocente". Las plaquetas resultan lesionadas al activarse el complemento una vez que se han formado los complejos fármaco-anticuerpo. Las pruebas actuales de laboratorio son capaces de identificar al agente causal en un 10% de los pacientes con signos clínicos de trombocitopenia inducida por fármacos. La mejor prueba de una etiología inducida por los fármacos es comprobar un ascenso rápido de la cifra de plaquetas al interrumpir la toma del fármaco sospechoso. Los pacientes con destrucción de las plaquetas inducida por los fármacos pueden tener también un aumento secundario del número de megacariocitos sin ninguna otra anomalía de la médula.

Aunque la mayoría de los pacientes se recupera en siete a 10 días y no necesita tratamiento, algún que otro enfermo con recuentos de plaquetas por debajo de 10 000 a 20 000/μl presenta hemorragias graves y puede

necesitar temporalmente un tratamiento de sostén con glucocorticoides, plasmaféresis o transfusión de plaquetas mientras se espera que se produzca una elevación de sus plaquetas. Cuando un paciente se ha recuperado de una trombocitopenia inmunológica inducida por fármacos, hay que aconsejarle que evite el fármaco nocivo en el futuro, ya que bastan cantidades mínimas del mismo para que se pongan en marcha las reacciones inmunitarias. Algunos fármacos, como la fenitoína, provocan trombocitopenias prolongadas porque se eliminan con bastante lentitud de sus depósitos corporales.

La heparina es una causa frecuente de trombocitopenia en los pacientes hospitalizados. Se calcula que entre un 10 y 15% de los pacientes tratados con heparina con dosis terapéuticas presenta trombocitopenia (trombocitopenia inducida por heparina [*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT]), y en ocasiones pueden sufrir hemorragias importantes o una agregación intravascular de las plaquetas con trombosis paradójicas. La trombosis inducida por la heparina, llamada a veces "síndrome del coágulo blanco", puede ser mortal, salvo que se diagnostique inmediatamente. La heparina puede causar trombocitopenia leve al aglutinar de manera directa las plaquetas (HIT I). La forma más grave (HIT II) es consecuencia de una reacción inmunitaria. El antígeno nocivo es un complejo formado de la heparina y el factor plaquetario 4, que es una proteína neutralizante de la heparina proveniente de las plaquetas. La HIT de tipo II es particularmente grave, porque los complejos de heparina-anticuerpo PF-4 se ligan al receptor Fc plaquetario e inducen la activación y la expresión plaquetaria. Actualización--> Suele detectarse el síndrome por una disminución del recuento de plaquetas del 50% o más, respecto al nivel preheparina, que se produce de 5 a 14 días después de empezar con la heparina. Ante el recuento plaquetario en descenso, no es suficiente interrumpir la heparina; también se debe administrar otro anticoagulante. Fármacos aceptables en esta situación son lepirudina 0.15 mg/kg por hora, argatrobán 2 µg/kg por minuto o bivalirudina 0.15 mg/kg por hora. Las heparinas de bajo peso molecular han reducido la incidencia de la HIT; son antitrombóticos eficaces y menos inmunógenas. Por desgracia, del 80 al 90% de los anticuerpos generados contra las heparinas no fraccionadas convencionales presentan reacción cruzada con las heparinas de bajo peso molecular, de manera que no se pueden usar estos productos en el contexto de una HIT. <--Actualización

Púrpura trombocitopénica idiopática

Las trombocitopenias inmunológicas pueden clasificarse según su mecanismo patológico, el agente desencadenante o la duración de la enfermedad. El comienzo explosivo de una trombocitopenia grave después de recuperarse de un exantema viral o una enfermedad de las vías respiratorias superiores *(ITP aguda)* es un hecho frecuente en los niños y representa 90% de los casos infantiles de trombocitopenia inmunitaria. Hasta 60% de estos pacientes se recuperan en cuatro a seis semanas y más de 90% lo hace en tres a seis meses. La trombocitopenia inmunológica transitoria también es una complicación de algunos casos de mononucleosis infecciosa, toxoplasmosis aguda o infección por citomegalovirus, y puede formar parte de la fase prodrómica de la hepatitis vírica y de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La ITP aguda es rara en los adultos y representa menos de 10% de los casos pospuberales de trombocitopenia inmunitaria. La ITP aguda está causada por inmunocomplejos formados por antígenos víricos que se han unido a los receptores Fc de las plaquetas, o por anticuerpos formados contra los antígenos víricos y que presentan reacción cruzada con las plaquetas. Además de los trastornos víricos citados antes, el diagnóstico diferencial debe hacerse con las formas atípicas de la anemia aplásica, las leucemias agudas o los tumores metastásicos. Es esencial realizar un examen de la médula ósea para excluir estos trastornos que, en ocasiones, se parecen a la ITP aguda.

La mayoría de los adultos presenta una forma más insidiosa de trombocitopenia, que puede durar años y que se conoce como *ITP crónica.* Afecta con más frecuencia a mujeres de 20 a 40 años de edad y predomina en los varones en una proporción de tres a uno. Puede comenzar por un descenso brusco de la cifra de plaquetas que

produce hemorragias, de forma parecida a la ITP aguda. No obstante, con frecuencia existen antecedentes previos de sangrado fácil con los roces o de menometrorragias. Estos pacientes presentan un proceso autoinmunitario por anticuerpos que se dirigen contra antígenos situados en el complejo de la glucoproteína (Gp) IIb-IIIa o de la glucoproteína Ib-IX (fig. 53-2). Aunque la mayoría de los anticuerpos actúan como opsoninas y aceleran la eliminación de las plaquetas por las células fagocíticas, algunos anticuerpos se unen a los epítopos situados en regiones críticas de estas glucoproteínas y deterioran las funciones plaquetarias. Se han introducido varias pruebas para medir la IgG asociada a las plaquetas, pero su especificidad constituye un problema. Primero, las plaquetas normales tienen un nivel "basal" elevado de IgG. Y segundo, si aumentan las concentraciones de inmunoglobulinas en el plasma o de los inmunocomplejos circulantes también se eleva inespecíficamente la IgG asociada a las plaquetas. Existen pocas situaciones clínicas en las que sea necesario el estudio de la IgG asociada a las plaquetas.

Una cifra baja de plaquetas puede ser la primera manifestación del lupus eritematoso sistémico (*systemic lupus erythematosus*, SLE) o el primer signo de un proceso hematológico primario. Por este motivo, en todos los pacientes con ITP crónica debe realizarse un examen de la médula ósea y una determinación de anticuerpos antinucleares. Además, los pacientes con aumento de tamaño del hígado o del bazo, con adenopatías o con linfocitos atípicos deben someterse a pruebas serológicas dirigidas a investigar una hepatitis, el virus de Epstein-Barr, *Toxoplasma* y VIH. La infección por el VIH es una causa frecuente de trombocitopenia inmunológica. La trombocitopenia puede ser el primer síntoma de una infección por el VIH o de una complicación del SIDA plenamente desarrollado.

Tratamiento

Al tratar a los pacientes con ITP hay que tener en cuenta la edad, la gravedad de la enfermedad y la evolución natural previsible. Aunque la incidencia de hemorragias intracraneales es mayor en los adultos que en los niños, quizá no se necesite un tratamiento específico salvo que haya menos de 20 000 plaquetas/μl o que ya existan hemorragias difusas. Habitualmente, las hemorragias de los pacientes con ITP aguda o crónica se pueden detener con glucocorticoides, pero en casos poco frecuentes es preciso conseguir un bloqueo temporal de los fagocitos utilizando inmunoglobulina intravenosa (*intravenous immunoglobulin*, IVIG) o anti-RhD (WinRho). Aunque las preparaciones de anticuerpos son eficaces, se trata de un producto caro que debe reservarse para los pacientes con trombocitopenia intensa y hemorragias francas que no responden a otras medidas. La esplenectomía de urgencia suele reservarse para los pacientes con ITP aguda o crónica que están en un estado gravísimo o desesperado y que no han respondido a ninguna de las medidas de tipo médico. El tratamiento de la trombocitopenia con manifestaciones clínicas en los pacientes infectados por el VIH constituye un problema especial, porque la administración de glucocorticoides o la esplenectomía puede aumentar la susceptibilidad a las infecciones oportunistas. La esplenectomía ha resultado eficaz cuando se ha realizado en el curso de la infección por el VIH antes de que aparecieran los síntomas del SIDA. El tratamiento con zidovudina (AZT) y otros agentes antivirales que reducen la carga vírica puede aumentar el recuento de plaquetas en los pacientes con trombocitopenia inducida por el virus de inmunodeficiencia humana.

A los pacientes que presentan síntomas de ITP crónica se les suele tratar con 60 mg/día de prednisona durante cuatro a seis semanas, dosis que luego se disminuye paulatinamente a lo largo de unas cuantas semanas. En un 50% de los pacientes con ITP crónica se consigue normalizar la cifra de plaquetas administrando dosis altas de prednisona. Sin embargo, en la mayoría de ellos volverán a descender las plaquetas después de suspender los esteroides. Los pacientes con ITP crónica que no pueden mantener un recuento normal de plaquetas tras una tanda de prednisona son idóneos para una esplenectomía programada. Estos pacientes sensibles a los esteroides

pero dependientes de ellos suelen responder a la esplenectomía, y un 70% tendrá una cifra normal de plaquetas en la semana siguiente a la intervención. La esplenectomía puede realizarse con técnicas mínimamente cruentas de laparoscopia, que aminoran la morbilidad y acortan la permanencia en el hospital. También hay pacientes que no responden a los glucocorticoides, pero mejoran con la esplenectomía. Uno que otro paciente no responde a la esplenectomía porque no se ha extirpado un bazo accesorio. Otras veces, hay un pequeño bazo accesorio que crece, o bien se forma un nuevo foco esplénico a partir de las células esplénicas diseminadas durante el acto operatorio que provoca que más adelante reaparezca la trombocitopenia. En cualquier caso, la existencia de tejido esplénico se puede diagnosticar buscando en un frotis sanguíneo los cuerpos de Howell-Jolly que aparecen en los eritrocitos de las personas asplénicas. También se puede confirmar la persistencia de tejido esplénico por gammagrafía.

Los pacientes que siguen teniendo trombocitopenia después de la esplenectomía, o que recidivan meses a años después del tratamiento inicial se han tratado con diversos agentes inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida, vincristina, vinblastina y ciclosporina. También se ha utilizado el danazol con cierto éxito. Todos estos fármacos pueden ser beneficiosos, pero es importante usarlos con prudencia debido a sus graves efectos secundarios. La IVIg y la anti-RhD tienen una eficacia transitoria y son bastante caras. La IVIg puede producir meningismo y cefalea, y en algunos lotes se ha detectado la presencia del virus de la hepatitis C. La anti-RhD puede causar hemólisis. Estos fármacos se deben usar temporalmente para elevar la cifra de plaquetas y como medida de sostén antes de las intervenciones quirúrgicas o antes del parto y el alumbramiento; no son sustitutos de la esplenectomía. Si un paciente no está sangrando y mantiene una cifra de plaquetas por encima de 20 000/μl, está indicada la abstención terapéutica, pues hay muchos pacientes con trombocitopenia crónica grave que han convivido con su enfermedad durante dos o tres decenios.

El rituximab, que es un anticuerpo monoclonal contra CD20 utilizado para combatir el linfoma, también ha sido eficaz en ITP y quizá sea preferible a la corticoterapia de larga duración. El fármaco mencionado elimina los linfocitos B normales, incluidos los que producen el anticuerpo antiplaquetario. La depleción de las células B mencionadas es transitoria (dura 12 a 18 meses en circunstancias normales) y, curiosamente, se vincula con muy pocos efectos adversos o reacciones tóxicas.

Trastornos funcionales de las plaquetas

Como se ha descrito en el capítulo 53, la hemostasia normal exige tres reacciones esenciales de las plaquetas: adhesividad, agregación y desgranulación. La aparición de hemorragias francas puede deberse al fallo de cualquiera de estas funciones importantes. En el cuadro 101-2 se recogen los principales trastornos de la función plaquetaria. En el cuadro 101-3 se citan los métodos que existen para evaluar la función plaquetaria.

Cuadro 101-3. Evaluación de la función plaquetaria

Tiempo de hemorragia
Método de Ivy modificado
Incisión cutánea: intervalo hasta la detención de la hemorragia
Pruebas de detección sistemática de la función de las plaquetas en la hemostasis
Análisis del factor de von Willebrand
Ag del vWF: inmunoanálisis de la proteína del vWF total
R:Cof del vWF: bioanálisis del vWF que mide la capacidad del plasma del paciente para mantener la aglutinación de las plaquetas normales en presencia de ristocetina

Factor VIII: análisis de la coagulación con el factor VIII unido y transportado por el vWF del plasma
Agregometría de las plaquetas
Mide la agregación plaquetaria en respuesta a un grupo de agonistas, habitualmente ADP, colágeno, ácido araquidónico y adrenalina
Glucoproteínas de la membrana
La presencia de las glucoproteínas Ib-IX y IIb-IIIa se puede medir mediante anticuerpos monoclonales y citometría de flujo
Contenido de las granulaciones plaquetarias
Granulaciones densas: por microscopia electrónica o captación y retención de serotonina marcada con un isótopo radiactivo
Granulaciones alfa: por microscopio electrónico, por inmunoanálisis de las proteínas asociadas a las plaquetas (vWF, fibrinógeno, factor plaquetario cuarto) o por lo primero y lo segundo

Nota: vWF, factor de von Willebrand; ADP, difosfato de adenosina; Ag, antígeno; R:Cof, cofactor de ristocetina *(ristocetin cofactor)*.

Cuadro 101-2. Clasificación de los trastornos funcionales de las plaquetas

I. Trastornos de la adherencia
A. Hereditarios
1. Síndrome de Bernard-Soulier
2. Enfermedad de von Willebrand (vWD)
B. Adquiridos
1. Hiperazoemia
2. vWD adquirida
II. Trastornos de la agregación
A. Hereditarios
1. Tromboastenia de Glanzmann
2. Afibrinogenemia
B. Adquiridos
1. Inhibición de los productos de degradación de la fibrina
2. Disproteinemias
3. Consumo de fármacos: por ejemplo, triclopidina, inhibidores de Gp IIb-IIIa
III. Trastornos de la liberación de las granulaciones
A. Hereditarios
1. Albinismo oculocutáneo (síndrome de Hermansky-Pudlak)
2. Síndrome de Chédiak-Higashi
3. Déficit aislado de granulaciones densas (delta)
4. Síndrome de la plaqueta gris (déficit mixto de granulaciones alfa y beta)
B. Adquiridos
1. Derivación cardiopulmonar
2. Trastornos mieloproliferativos

3. Fármacos: aspirina y otros antiinflamatorios no esteroideos

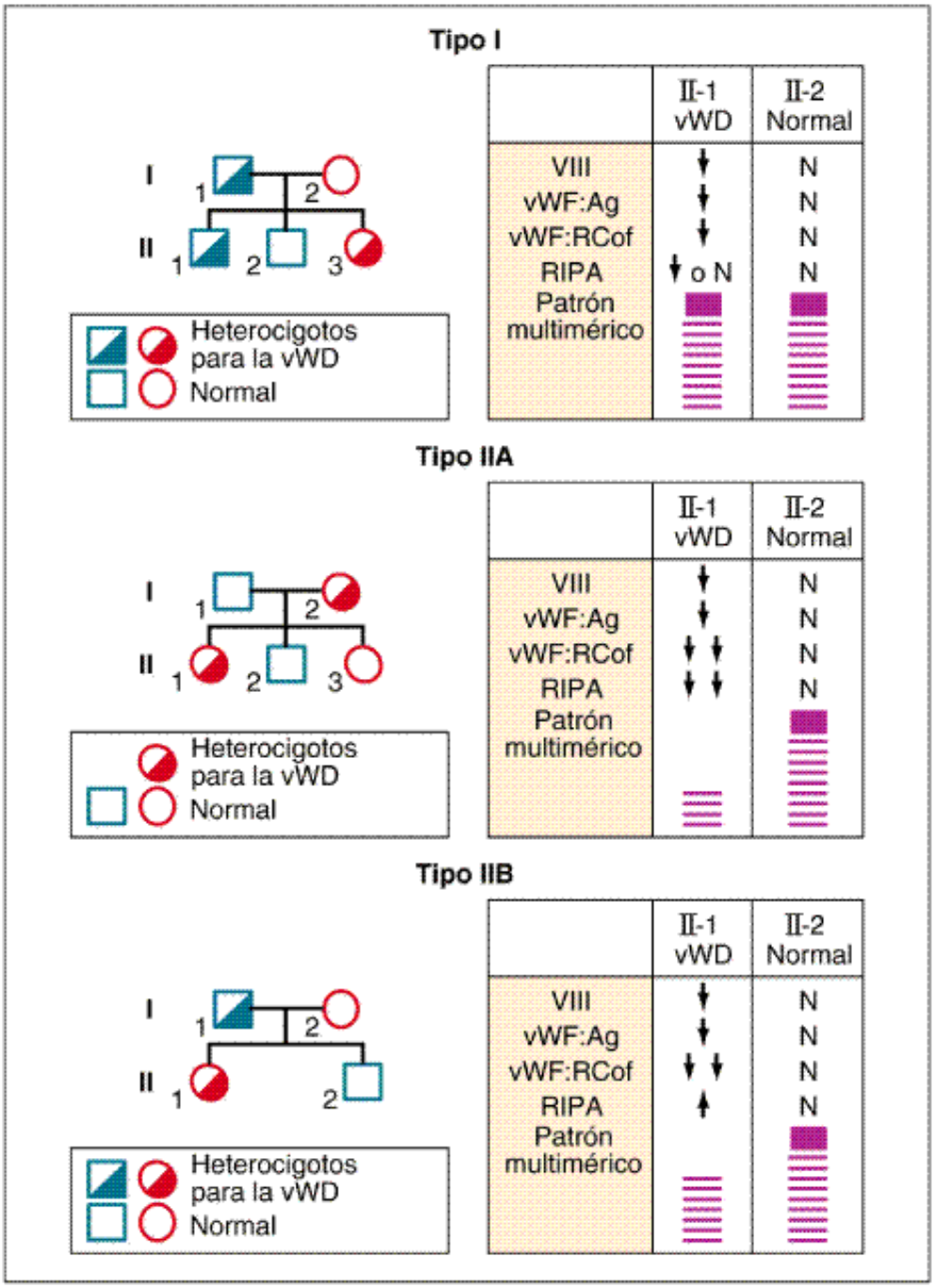
Enfermedad de von Willebrand

La vWD es el proceso hemorrágico hereditario más frecuente, ya que aparece en uno de cada 100 a 500 personas. El factor de von Willebrand (vWF) es una glucoproteína multimérica heterogénea que se encuentra en el plasma y que desempeña dos funciones importantes: 1) la primera tiene lugar en situaciones de estrés causantes de una intensa acción de cizallamiento, donde la adhesividad de las plaquetas se debe a la fijación de los receptores de la membrana plaquetaria al subendotelio vascular; y 2) el vWF actúa como portador del factor VIII, o factor antihemofílico, una proteína esencial para la coagulación de la sangre. Ciertas regiones concretas de cada subunidad del vWF actúan mediando cada una de estas funciones importantes. La concentración normal del vWF en el plasma es de 10 mg/L. La actividad funcional del vWF se halla repartida en diversos multímeros cuyo peso molecular se calcula que oscila entre 400 000 y más de 20 millones. En los megacariocitos y las células endoteliales se sintetiza sólo una gran subunidad del precursor del vWF que, seguidamente, se fragmenta y se ensambla para formar los multímeros unidos por puentes disulfuro que se encuentran en el plasma, las plaquetas y en el subendotelio vascular. Una disminución moderada de la concentración plasmática del vWF o una pérdida selectiva de los multímeros de peso molecular elevado hace disminuir la adhesividad de las plaquetas y produce hemorragias clínicamente evidentes.

Aunque la vWD es heterogénea, hay ciertas manifestaciones clínicas que son comunes a todos los síntomas. A excepción del tipo III de la enfermedad, todas las demás formas se heredan con carácter autosómico dominante y los pacientes afectados son heterocigóticos y tienen un alelo del vWF normal y otro alelo anormal. En los casos leves sólo aparecen hemorragias tras una intervención quirúrgica o un traumatismo. Los pacientes más afectados tienen epistaxis espontáneas o sangran por la mucosa bucal, digestiva o genitourinaria. Los datos de laboratorio son variables. Lo que más valor diagnóstico tiene es la combinación de: 1) un tiempo de hemorragia prolongado, 2) una disminución de la concentración en plasma del vWF, 3) una disminución paralela de su actividad biológica medida con el análisis del cofactor ristocetina y 4) la disminución de la actividad del factor VIII. Los resultados variables de las pruebas de laboratorio dependen del carácter heterogéneo de los defectos de la vWD y del hecho de que las concentraciones en plasma del vWF sufren modificaciones debidas al grupo sanguíneo ABO, a trastornos del sistema nervioso central, a procesos inflamatorios generalizados y al embarazo. Como la vWD es un proceso autosómico dominante, el alelo normal restante produce cierta cantidad de vWF. Por eso, los pacientes con defectos leves tienen a veces valores de laboratorio que fluctúan con el tiempo y que están, en ocasiones, dentro de los límites normales.

Hay tres clases principales de vWD, cuyo modo de herencia y datos de laboratorio se resumen en la figura 101-2. Los pacientes pertenecientes a la enfermedad de tipo I, la más frecuente, tienen una disminución ligera o moderada del vWF en plasma. En los casos más leves, aunque la hemostasia está claramente afectada, la concentración de vWF está inmediatamente por debajo del límite normal (actividad de 50%, o 5 mg/L). En la enfermedad de tipo I, hay descenso paralelo del antígeno del vWF, de la actividad del factor VIII y de la actividad del cofactor ristocetina, junto con un espectro normal de los multímeros que se detectan por electroforesis en gel de agarosa con dodecilsulfato sódico (*sodium dodecyl sulfate*, SDS).

FIGURA 101-2.

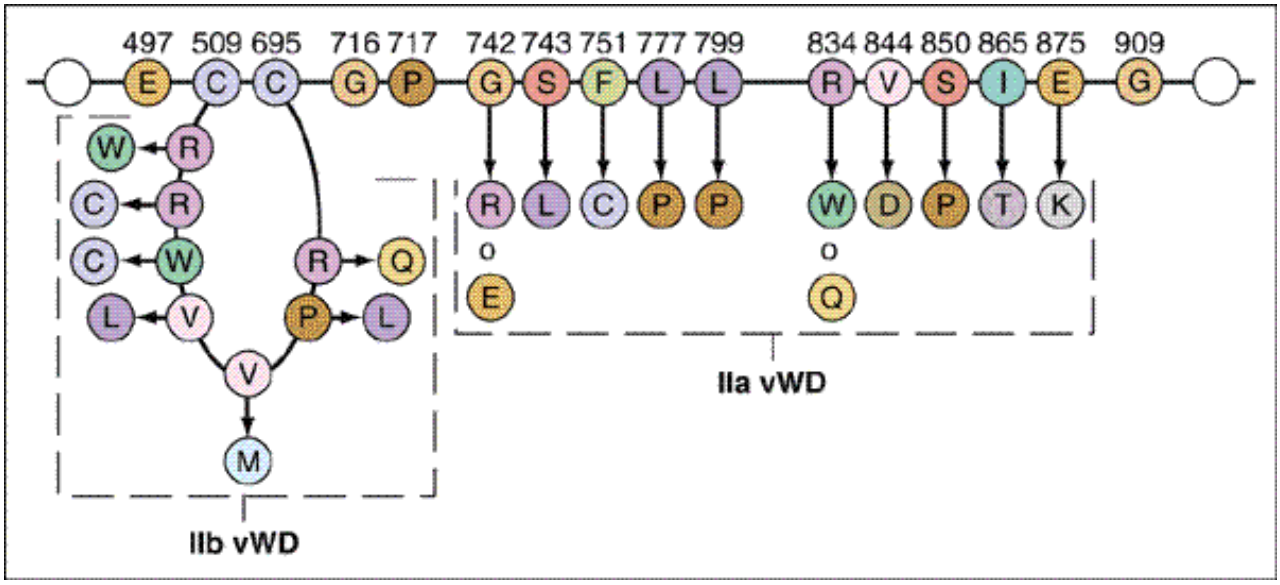


Tipos de herencia y datos de laboratorio de la enfermedad de von Willebrand. Los análisis de la función plaquetaria comprenden un análisis de la coagulación del factor VIII unido y transportado por el factor de von Willebrand (vWF), citado abreviadamente como VIII; un inmunoanálisis de la proteína completa del vWF, abreviadamente vWF:Ag; un bioanálisis de la capacidad del paciente para mantener la aglutinación de las plaquetas normales inducida por la ristocetina, abreviadamente vWF:RCoF; y la agregación de las plaquetas del paciente inducida por la ristocetina, abreviadamente RIPA (*ristocetin-induced aggregation of patient platelets*). El patrón multimérico representa las uniones de las proteínas que existen cuando se somete el plasma a la electroforesis en gel de poliacrilamida. Las columnas II-1 y II-2 indican los fenotipos de los descendientes de la segunda generación.

Las otras formas de la vWD (enfermedad de tipo II), mucho menos frecuentes, se caracterizan por unas concentraciones normales o casi normales de la proteína alterada. Quienes padecen la variedad de tipo IIa de la vWD tienen déficit de las formas del multímero del vWF de peso molecular elevado y mediano, detectable por electroforesis de SDS-agarosa. Esto se debe bien a una incapacidad para secretar los multímeros del vWF de peso molecular elevado o bien a la proteólisis de esos multímeros poco después de salir de la célula endotelial y entrar en la circulación. En las familias con vWD de tipo IIa se ha descubierto la existencia de mutaciones en una zona localizada de la región A-2 del vWF (fig. 101-3). La cantidad de antígeno del vWF y la cantidad de

factor VIII asociado a aquél suelen ser normales. En la variedad de tipo IIb también se pierden los multímeros de peso molecular elevado. Sin embargo, en la enfermedad de tipo IIb, esto se debe a una unión inadecuada del vWF a las plaquetas. Esto provoca la formación de agregados intravasculares de plaquetas que desaparecen rápidamente de la circulación causando una ligera trombocitopenia variable. Como causa del defecto de tipo IIb se han descubierto mutaciones en un asa unida por puentes disulfuro situada en la región A-1 que se une a la glucoproteína Ib-IX (fig. 101-3). Se han descrito unos pocos pacientes con un trastorno de la membrana plaquetaria que se parecen a los de la vWD de tipo IIb *(vWD de tipo plaquetario).* Esta forma se debe a mutaciones de la porción de la glucoproteína Ib-IX que reacciona con el vWF. Las concentraciones totales de antígeno del vWF y del factor VIII son normales.

FIGURA 101-3.



Lugares donde se encuentran las mutaciones en los tipos IIa y IIb de la enfermedad de von Willebrand. Se han identificado mutaciones en la región de la proteína situada entre los aminoácidos 742 y 875 en los pacientes con la enfermedad de tipo IIa, que dan lugar a un déficit de los multímeros de mediano y elevado peso molecular debido bien a la falta de secreción de formas del vWF de peso molecular elevado o bien a su degradación proteolítica en la circulación. En la enfermedad de tipo IIb existe también disminución del vWF de peso molecular elevado, pero el defecto se debe a que el vWF, con mutaciones en la región A-1 de la proteína (aminoácidos 509 a 695), no se une correctamente a la glucoproteína Ib-IX de las plaquetas.

Aproximadamente, una de cada millón de personas padece una forma grave de la vWD que es fenotípicamente recesiva (enfermedad de tipo III). Los pacientes suelen ser descendientes de una pareja cuyos miembros (generalmente asintomáticos) padecen la forma leve de la enfermedad (tipo I). Los pacientes con el tipo III pueden heredar una alteración distinta de cada uno de sus progenitores (estado heterocigótico doble o compuesto) o ser homocigotos para un solo defecto. Los pacientes del tipo III tienen hemorragias graves en las mucosas, antígeno del vWF indetectable o sin actividad y, como los pacientes con hemofilia leve, pueden tener un factor VIII lo suficientemente escaso para tener alguna que otra hemartrosis. Se han descrito varias familias afectadas por el tipo III que tienen pérdidas importantes en el gen del vWF. También se han descrito familias que presentan mutaciones sin sentido y la combinación de un alelo ausente y un alelo mutante sin sentido.

La enfermedad de *tipo IIn* se debe a un defecto en la zona de unión al factor VIII del vWF. Los pacientes presentan características similares a los que padecen hemofilia leve y muestran concentraciones bajas de factor VIII. La presencia de la enfermedad tanto en hombres como mujeres de un mismo grupo familiar es un dato para explicar el papel del vWF en esta enfermedad.

Tratamiento

Existen dos alternativas terapéuticas. Los concentrados del factor VIII conservan los multímeros del vWF de peso molecular elevado (Humate-P, Alfanate), están muy purificados y han sido tratados con calor para destruir al VIH; están indicados para tratar todas las formas hereditarias de la vWD. Durante una intervención quirúrgica o después de un traumatismo importante, los pacientes deben recibir concentrados del factor VIII dos veces al día. Esta pauta debe mantenerse durante 48 a 72 h para garantizar una hemostasia óptima. Los episodios de sangrado menos importantes, como una epistaxis prolongada o una menorragia intensa, pueden responder a una sola dosis. Las menorragias repetidas, un problema importante para las mujeres con vWD grave, se pueden combatir eficazmente con anticonceptivos orales para suprimir las menstruaciones.

La otra opción terapéutica, que evita el empleo del plasma, consiste en administrar vasopresina o desmopresina, un análogo de la vasopresina que aumenta las concentraciones plasmáticas del vWF tanto en personas normales como en los pacientes con vWD leve, sin elevar apenas la presión arterial ni provocar retención de líquidos. Los pacientes que tienen la enfermedad de tipo I son los candidatos mejores para el tratamiento con desmopresina. Sin embargo, hay que comprobar si su eficacia es suficiente antes de utilizarla en una intervención quirúrgica, y durante el tratamiento hay que vigilar estrictamente las concentraciones del vWF, ya que el paciente puede sufrir taquifilaxia cuando se administra continuamente durante más de 48 h. En los pacientes con las formas variantes de la vWD no debe emplearse desmopresina sin probar previamente su eficacia, ya que en los pacientes de tipo IIa a veces no mejora el patrón de los multímeros ni la hemostasia y, en los pacientes del tipo IIb puede incluso empeorar el defecto al agotarse los multímeros de peso molecular elevado, inducir una agregación intravascular de las plaquetas y descender el recuento de las mismas. La desmopresina también es ineficaz en los pacientes con la forma grave de la vWD (tipo III).

vWD adquirida

Aunque la mayoría de los casos de vWD son heredados, también existen formas adquiridas de esta enfermedad debidas a anticuerpos que inhiben la función del vWF o a tumores linfoides o de otra clase que adsorben selectivamente los multímeros del vWF en su superficie. Se ha observado la formación de anticuerpos anti-vWF en los pacientes con vWD grave después de numerosas transfusiones, así como en los pacientes con procesos autoinmunitarios o linfoproliferativos. Se ha comprobado que el vWF es adsorbido por la superficie del tumor en los pacientes con macroglobulinemia de Waldenström o con un tumor de Wilms, y se supone que ocurre lo mismo en los pacientes con linfomas. El tratamiento de la vWD adquirida debe dirigirse a combatir el proceso subyacente, pues los derivados del plasma y la desmopresina suelen ser ineficaces y el trastorno puede ser fatal.

Defectos de la membrana plaquetaria

Los receptores que regulan la adhesividad y la agregación plaquetarias están situados en las dos principales glucoproteínas de superficie de las plaquetas. El vWF favorece la adherencia de las plaquetas al unirse a la glucoproteína Ib-IX, mientras que el fibrinógeno forma agregados de plaquetas uniéndolas por los lugares donde se encuentra el complejo de las glucoproteínas IIb-IIIa. Existen dos defectos poco frecuentes, pero bien definidos, de las plaquetas que se caracterizan por la pérdida o la ausencia de estos receptores de las glucoproteínas. Los pacientes con el *síndrome de Bernard-Soulier* tienen una intensa disminución de la adherencia de las plaquetas y no pueden fijar el vWF a sus plaquetas debido al déficit o al trastorno funcional del complejo de glucoproteínas Ib-IX. También tienen concentraciones disminuidas de otras proteínas de la membrana (glucoproteína V relacionada con glucoproteínas Ib/II), trombocitopenia ligera y unas plaquetas linfocitoides sumamente grandes. Las plaquetas de los pacientes que padecen *tromboastenia* o *enfermedad de Glanzmann* carecen o tienen un defecto en el complejo de las glucoproteínas IIb-IIIa. Sus plaquetas no fijan el

fibrinógeno y no pueden formar agregados, aunque sufren cambios morfológicos y secretorios y tienen un tamaño normal.

Estos dos trastornos se heredan de forma autosómica recesiva y se caracterizan por un deterioro intenso de la hemostasia con episodios repetidos de hemorragias graves en las mucosas. Las plaquetas del síndrome de Bernard-Soulier reaccionan normalmente ante cualquier estímulo salvo frente a la ristocetina. En cambio, las plaquetas de la tromboastenia se adhieren normalmente y se aglutinan con la ristocetina, pero no se agregan con ninguno de los agonistas que tienen que unirse al fibrinógeno, como el difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP), la trombina o la adrenalina.

El único tratamiento eficaz de los episodios hemorrágicos en estos dos trastornos es la transfusión de plaquetas normales. La aloinmunización limita en último término la duración de la vida de las plaquetas transfundidas. Además, algunos pacientes han acabado formando anticuerpos inhibidores con especificidad para la proteína ausente. Estos anticuerpos se unen a la proteína expresada por las plaquetas transfundidas normales y deterioran su función.

Defectos en la liberación plaquetaria

Los trastornos hemorrágicos leves más frecuentes son los causados por la ingestión de aspirina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID) que inhiben la producción por las plaquetas de tromboxano A_2, un importante mediador de la secreción y agregación plaquetaria (figs. 53-3 y 53-4). Estos fármacos inhiben la ciclooxigenasa (COX), que convierte el ácido araquidónico en un endoperóxido lábil, un producto intermedio esencial para la formación de tromboxano. La aspirina es el fármaco más potente pues acetila de forma irreversible la enzima plaquetaria, y basta una sola dosis para alterar la hemostasia durante cinco a siete días. Los otros agentes son inhibidores competitivos pero reversibles y con efectos más transitorios. El bloqueo de la síntesis del tromboxano A_2 inhibe parcialmente la liberación y agregación plaquetaria con agonistas débiles como el ADP y la adrenalina, provocando un defecto leve de la hemostasia. La ciclooxigenasa existe en dos isoformas, COX-1, que se expresa en forma constitutiva y es activa en la plaqueta normal, y COX-2, cuya aparición es inducida, especialmente en tejido inflamado. Se han utilizado con frecuencia creciente los inhibidores selectivos de COX-2, como el celecoxib, para aliviar el dolor de la artritis, y en otras situaciones en que son útiles los antiinflamatorios no esteroides. Los inhibidores de COX-2 muestran actividad duradera y reversible y no tienen efectos adversos en la función plaquetaria. Su empleo prolongado puede acompañarse de hipertensión arterial y el peligro de trombosis. Ciertos antibióticos administrados en dosis altas, especialmente la penicilina, pueden recubrir la superficie de las plaquetas, bloquear la liberación de sus productos y alterar la hemostasia.

En general, los pacientes con defectos de la liberación tienen síntomas mínimos, como sangrado fácil con los roces y hemorragias que suelen limitarse a la piel. Menos veces, algunos pacientes presentan sufusiones hemorrágicas prolongadas después de una intervención quirúrgica, sobre todo si afecta a las mucosas periodónticas, y a la cavidad bucal, o si son intervenciones de cirugía plástica reparadora. El efecto antiplaquetario de los fármacos del tipo de la aspirina es más espectacular cuando se administra a los pacientes con defectos subyacentes del tipo de la vWD o la hemofilia. Los pacientes con déficit de ciclooxigenasa inducido por fármacos tienen con frecuencia, pero no siempre, un tiempo de hemorragia ligeramente prolongado, y sus plaquetas no se agregan cuando se incuban con ácido araquidónico, adrenalina o dosis bajas de ADP. Si los pacientes han tomado aspirina deben tratarse como si tuvieran un ligero defecto de la hemostasia durante cinco a siete días. Las respuestas de las plaquetas al colágeno y a la trombina están alteradas a dosis bajas pero son normales en dosis mayores. Cuando los pacientes tienen síntomas, hay que aconsejarles que utilicen fármacos

como el paracetamol, que no afectan a la función plaquetaria. Aunque la mayoría de los casos de déficit de ciclooxigenasa están inducidos por fármacos, existe algún que otro paciente que padece un trastorno hereditario de la actividad de la ciclooxigenasa plaquetaria que reduce la producción de tromboxano, o algún defecto en los receptores que impide a las plaquetas responder al tromboxano A_2.

Aunque hay varios trastornos metabólicos que pueden afectar a la hemostasia, la alteración funcional de las plaquetas causada por la hiperazoemia es, clínicamente, la más importante. El mecanismo por el cual la hiperazoemia deteriora la función plaquetaria no se conoce bien, y se ha atribuido a la retención de los ácidos fenólico y guanidinosuccínico, a la producción excesiva de prostaciclina o a alteraciones de las interacciones mutuas entre el vWF y las plaquetas. Hay una buena correlación entre la intensidad de la hiperazoemia y el grado de anemia y la tendencia a las hemorragias. Es frecuente que la diálisis contrarreste las hemorragias y que éstas mejoren después de una transfusión de eritrocitos o de un tratamiento con eritropoyetina. Además, la administración de concentrados de factor VIII o desmopresina, que elevan en el plasma las concentraciones del vWF, también mejoran la hemostasia. Los estrógenos conjugados mejoran la hemostasia y pueden servir para el tratamiento prolongado.

Defectos de almacenamiento

Las granulaciones plaquetarias contienen cantidades considerables de nucleótidos de adenina, de calcio y de glucoproteínas de adherencia, como la trombospondina, la fibronectina y el vWF, todas las cuales favorecen la adhesividad y agregación plaquetarias. Por eso no es extraño que los pacientes que tienen granulaciones plaquetarias defectuosas presenten un ligero trastorno hemorrágico. Los defectos de almacenamiento del depósito de productos plaquetarios pueden heredarse como procesos aislados o formar parte de defectos generalizados del "empaquetado" de las granulaciones, como ocurre en el albinismo oculocutáneo, el síndrome de Hermansky-Pudlak o el síndrome de Chédiak-Higashi. Estos pacientes no pueden distinguirse por el cuadro clínico de los que padecen otros trastornos de la función plaquetaria, pues presentan también sangrado fácil con los roces en la piel y las mucosas, y un tiempo de hemorragia prolongado. En cambio, se pueden distinguir de los pacientes que tienen defectos de la ciclooxigenasa porque la agregación plaquetaria suele ser buena en presencia de ácido araquidónico. Además, sus plaquetas tienen concentraciones bajas de ciertos componentes de sus granulaciones, como el ADP y la serotonina, así como alteraciones morfológicas de las granulaciones que se observan especialmente bien con el microscopio electrónico.

En ocasiones, los pacientes con leucemias agudas o crónicas o con algún proceso mieloproliferativo presentan un trastorno adquirido del depósito de productos almacenados por las plaquetas que se debe a la aparición de megacariocitos displásicos. Además, los pacientes con hepatopatías y algunos casos de SLE o de otros procesos mediados por inmunocomplejos pueden tener en la circulación plaquetas que han perdido prematuramente sus granulaciones. Después de una prolongada derivación cardiopulmonar se ha descrito la aparición de desgranulación plaquetaria y de un trastorno transitorio del depósito de los productos almacenados por las plaquetas. Afortunadamente, la mayoría de los pacientes con tales defectos de almacenamiento tiene solamente un deterioro ligero de la hemostasia y pueden tratarse con transfusiones de plaquetas. Alguna que otra vez, los pacientes han mejorado con desmopresina.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de la pared vascular

Las hemorragias debidas a las alteraciones vasculares (púrpura no trombocitopénica) suelen ser leves y a menudo se circunscriben a la piel y las mucosas. En muchos de estos cuadros, la patogenia de la hemorragia se conoce mal, y las pruebas clásicas de la hemostasia, como el tiempo de hemorragia, y las pruebas de la función plaquetaria suelen ser normales. La púrpura vascular se debe a lesiones del endotelio capilar, a alteraciones de la matriz subendotelial de los vasos o de los tejidos conjuntivos extravasculares que sirven de soporte a los vasos sanguíneos, o a la formación de vasos sanguíneos anormales. También hay varios trastornos idiopáticos que afectan a la pared vascular y que pueden causar hemorragias más graves y alteraciones orgánicas.

Púrpura trombótica trombocitopénica

La TTP es un proceso fulminante y frecuentemente mortal que puede ponerse en marcha a partir de una lesión endotelial seguida de la liberación de vWF y otras sustancias procoagulantes por las células endoteliales. Sus causas son: el embarazo, el cáncer con metástasis diseminadas, la mitomicina C, los agentes quimioterápicos en dosis altas, la infección por VIH y ciertos fármacos como el agente antiplaquetario ticlopidina. Los hallazgos característicos comprenden el depósito de trombos hialinos que se tiñen con los colorantes de la fibrina, la trombocitopenia, la anemia hemolítica microangiopática, la fiebre, la insuficiencia renal, los niveles de conciencia fluctuantes y los signos focales de déficit neurológico de evolución fugaz. La presencia de trombos hialinos en las arteriolas, capilares y vénulas sin lesiones inflamatorias proporciona el diagnóstico. Cuando se sospecha una TTP por el cuadro clínico, el diagnóstico puede confirmarse por la presencia de una anemia hemolítica grave con prueba de Coombs negativa, aparición de esquistocitos o eritrocitos fragmentados en los frotis de sangre periférica, además de la presencia de trombocitopenia y de una mínima activación del sistema de la coagulación. Este trastorno debe distinguirse de la vasculitis del SLE, que puede predisponer al paciente a una TTP. Las concentraciones del complemento y de la IgG asociada a las plaquetas suelen ser normales en la púrpura trombótica trombocitopénica.

Manifestaciones clínicas

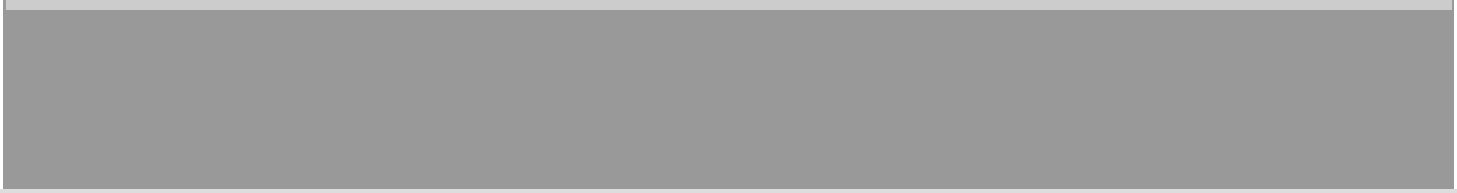
Los cinco elementos clásicos de la TTP son: anemia hemolítica con fragmentación de eritrocitos y signos de hemólisis intravascular; trombocitopenia, signos neurológicos difusos y no focales, disminución de la función renal y fiebre. El cuadro sintomático aparece en forma variable, según el

número y el lugar de las lesiones arteriolares. La anemia varía a veces desde muy leve hasta muy grave y la trombocitopenia es un signo que muestra correspondencia con ella. Por lo regular surgen síntomas del sistema nervioso y riñones sólo cuando hay disminución extraordinaria del número de plaquetas (<20 a 30 x 10^3/μl). No siempre aparece fiebre. El comienzo de la TTP puede ser agudo, pero su evolución dura días o semanas en casi todos los pacientes, y a veces persiste meses. Entre los componentes del cuadro inicial están proteinuria y un incremento moderado del nivel de nitrógeno ureico en sangre; esta última variable continúa su ascenso, en tanto disminuye la diuresis, si la persona presenta insuficiencia renal. Aparecen síntomas del sistema nervioso en más de 90% de los pacientes, cuya enfermedad culmina en la muerte. En el comienzo aparecen a veces cambios del estado psíquico, como confusión, delirio o alteraciones de la conciencia. Entre los signos focales están convulsiones, hemiparesia, afasia y defectos campimétricos. Las manifestaciones neurológicas mencionadas pueden fluctuar y culminar en coma. La afectación de los vasos del miocardio puede ser la causa de muerte repentina. Es posible conocer la intensidad del trastorno con arreglo al grado de anemia y trombocitopenia y el nivel de deshidrogenasa láctica en suero. Por lo común son normales, o sólo con anormalidad leve, variables como los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial, concentración de fibrinógeno y el nivel de los productos de degradación de la fibrina. Si las pruebas de coagulación señalan que hay un gran consumo de factores de coagulación, quedará en duda el diagnóstico de TTP. En alrededor de 20% de los pacientes se advierte la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA); es decir, la prueba es positiva.

Patogenia

La TTP proviene de una deficiencia en la actividad de una metaloproteinasa específica llamada *ADAMTS 13*, constituyente normal del plasma que "separa" las formas de peso molecular ultraalto (*ultra-high-molecular-weight*, UHMW), del factor de von Willebrand secretado por células endoteliales, para generar el conjunto homogéneo de multímeros que normalmente están en el plasma (fig. 101-4). Algunos pacientes muestran episodios recurrentes de un cuadro similar a la TTP *(síndrome de Upshaw-Schulman)* y tienen deficiencia de ADAMTS 13; el síndrome se hereda por un rasgo recesivo autosómico. La forma adquirida, que es más común, se debe a un anticuerpo inhibitorio que bloquea la actividad de ADAMTS 13. Los datos anteriores han permitido contar con métodos de diagnóstico más fiables con base en la actividad enzimática de ADAMTS 13 y pudieran tener consecuencia además de TTP. Están en marcha estudios para esclarecer si los portadores asintomáticos con niveles de 50% de ADAMTS 13 están expuestos a un mayor riesgo de tromboembolia.

FIGURA 101-4.



Derechos no disponibles para su reproducción en soporte electrónico.

Patogenia de la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP). En circunstancias normales, los multímeros de peso molecular ultraalto del factor de von Willebrand (vWF) producido por las células endoteliales son desdoblados en multímeros de menor tamaño por una metaloproteinasa plasmática llamada ADAMTS 13. En TTP hay inhibición de la actividad de la proteasa, y los multímeros de peso molecular ultraalto (de vWF) inician la agregación plaquetaria y la trombosis. (*Fuente: Vesely et al., Copyright American Society of Hematology.*)

Tratamiento

El tratamiento de TTP aguda se ha centrado en la exanguinotransfusión o en la plasmaféresis intensiva, junto con la administración de plasma fresco congelado, en goteo intravenoso. Con la terapéutica en cuestión es posible eliminar formas anormales del factor de von Willebrand, disminuir la concentración del inhibidor de ADAMTS 13 y reponer la enzima deficiente. El método ha disminuido en grado extraordinario la mortalidad global, y la mayoría de los enfermos de TTP se recuperan de esta enfermedad, que era mortal. Muchos de los pacientes que superan la fase aguda de la enfermedad se recuperan del todo y no tienen enfermedad residual renal ni del sistema nervioso. Algunos enfermos con la forma crónica recidivante de TTP necesitan plasmaféresis de sostén y plasma en goteo intravenoso y unos cuantos sujetos son controlados sólo con glucocorticoides. En ellos probablemente persista el inhibidor de ADAMTS 13. En lo futuro, los pacientes de TTP podrán ser tratados con alguna combinación de reposición de enzimas e inmunosupresión para bloquear la producción del inhibidor.

Síndrome hemolítico-urémico

El HUS es una enfermedad de lactantes y niños pequeños que se parece mucho a la TTP. Los pacientes presentan fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, hipertensión e insuficiencia renal de intensidad variable. En muchos casos, el proceso va precedido de una enfermedad febril o vírica poco importante, y se ha preconizado una etiología infecciosa o mediada por inmunocomplejos. Se han documentado brotes epidémicos asociados a la infección por una cepa específica de *Escherichia coli* (O157:H7). Las bacterias contienen una toxina de tipo *Shigella* que lesiona las células endoteliales. Lo mismo que en la TTP, no hay signos de coagulación intravascular diseminada, y a diferencia de aquélla, el proceso permanece circunscrito a los riñones, en cuyas arteriolas aferentes y capilares glomerulares aparecen trombos hialinos. Esos trombos no se encuentran en otros vasos, y los síntomas neurológicos, aparte de los asociados a la hiperazoemia, son poco frecuentes. Ningún tratamiento es eficaz; sin embargo, si se realiza diálisis contra insuficiencia renal aguda, la mortalidad inicial es de sólo 5% en niños, pero puede ser mayor en adultos. Se calcula que 10 a 50% de los enfermos pueden tener deficiencia renal crónica. Los niveles de ADAMTS 13 son normales y en este trastorno no se detectan inhibidores de la enzima.

Púrpura de Henoch-Schönlein

La púrpura anafilactoide o de Henoch-Schönlein es una forma peculiar de vasculitis que se cura espontáneamente y que afecta a niños y adultos jóvenes. Los pacientes presentan una reacción inflamatoria aguda en los capilares, el tejido mesangial y las pequeñas arteriolas que da lugar a un aumento de la permeabilidad vascular, exudación y hemorragias. Las lesiones vasculares contienen IgA y componentes del complemento. El cuadro clínico puede ir precedido de una infección de las vías respiratorias altas o de una faringitis estreptocócica, o bien asociarse a alergias a alimentos o fármacos. Los pacientes presentan una erupción purpúrica o urticariana en las nalgas y en las superficies de extensión de brazos y piernas; también hay poliartralgias o artritis, dolor cólico abdominal y hematuria debida a una glomerulonefritis focal. A pesar de las manifestaciones hemorrágicas, todas las pruebas de la coagulación son normales. Un pequeño número de pacientes puede sufrir una insuficiencia renal aguda mortal y un 5 a 10% evoluciona hacia una nefritis crónica. Los glucocorticoides alivian los dolores abdominales y articulares, pero no alteran el curso de la enfermedad.

Trastornos metabólicos e inflamatorios

Existen varias enfermedades febriles que producen fragilidad capilar y hemorragias cutáneas. Los inmunocomplejos que contienen antígenos víricos o los propios virus pueden lesionar las células endoteliales. Además, algunos agentes patógenos, como las rickettsias que producen la fiebre moteada de las Montañas Rocosas, se replican en las células endoteliales y las lesionan. Otra manifestación frecuente de los procesos infecciosos agudos es la trombocitopenia, que puede contribuir a las hemorragias cutáneas. Además, siempre que el recuento de plaquetas desciende por debajo de 10 000/μl, los resquicios que aparecen entre las células endoteliales favorecen la diapédesis de los eritrocitos hacia la dermis, dando lugar a la formación de petequias. Algunos fármacos, como las sulfamidas, la penicilina y el alopurinol pueden producir inflamación vascular causante de erupciones maculopapulosas o urticarianas. Algunos de estos mecanismos tienen efectos acumulativos y las reacciones a los fármacos en las personas con trombocitopenia ocasionan una erupción intensamente hemorrágica.

En ocasiones, los pacientes con hiperglobulinemia policlonal difusa presentan lesiones purpúricas en los miembros inferiores, un proceso benigno conocido como *púrpura hiperglobulinémica.* También puede aparecer púrpura vascular en los pacientes con diversos trastornos monoclonales de las proteínas plasmáticas, como la macroglobulinemia de Waldenström, el mieloma múltiple y la crioglobulinemia. Estas proteínas aumentan mucho la viscosidad del suero y pueden reducir el paso de la sangre por los capilares y dar lugar a hemorragias retinianas, trastornos funcionales del sistema nervioso central y necrosis cutáneas. Además, las globulinas pueden deteriorar la agregación y adhesividad de las plaquetas, y dificultar la polimerización de la fibrina. Los pacientes con crioglobulinemia mixta muestran lesiones maculopapulosas más extensas debidas a las lesiones de la pared vascular mediadas por los inmunocomplejos. La crioglobulinemia mixta (habitualmente con IgG y anti-IgG) puede acompañarse de artralgias, debilidad difusa y nefritis inexplicable. Con la

plasmaféresis disminuyen transitoriamente las concentraciones de globulinas, se eliminan los inmunocomplejos y mejoran los síntomas de estos pacientes. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo debe consistir en contrarrestar la enfermedad subyacente que produce los inmunocomplejos o las globulinas anormales.

Los pacientes con *escorbuto* (carencia de vitamina C) presentan episodios dolorosos de hemorragias cutáneas perifoliculares, así como hemorragias intramusculares y, en ocasiones, de los aparatos digestivo y genitourinario. El diagnóstico se confirma por la presencia de hiperqueratosis de la piel, hinchazón gingival y concentraciones bajas de vitamina C en los leucocitos. En los pacientes con carencia de vitamina C, la síntesis de colágeno es muy defectuosa, pues el ácido ascórbico es indispensable para la síntesis de hidroxiprolina, un componente esencial del colágeno. Los pacientes con *síndrome de Cushing,* que se caracteriza por la producción excesiva de glucocorticoides, o los pacientes tratados con dosis elevadas de glucocorticoides sufren una consunción generalizada de proteínas y pueden presentar hemorragias o sangrado fácil de la piel con los roces debido a la atrofia del tejido conjuntivo de sostén que rodea los vasos sanguíneos. El envejecimiento produce una atrofia similar del tejido conjuntivo perivascular en las superficies de extensión de manos y brazos, dando lugar a la *púrpura senil*, una púrpura oscura con zonas hemorrágicas de forma irregular debidas a que la movilidad cutánea anormal produce desgarros de los pequeños vasos sanguíneos.

Los pacientes que sufren procesos hereditarios de la matriz del tejido conjuntivo, como el *síndrome de Marfan,* el *síndrome de Ehlers-Danlos* y el s*eudoxantoma elástico* también sangran fácilmente con los roces. Además de la mayor fragilidad de los vasos cutáneos, los pacientes con síndrome de Ehlers-Danlos pueden tener aneurismas de los vasos intraabdominales con roturas y hemorragias copiosas debidas a defectos de la trama del colágeno vascular. Las alteraciones primarias vasculares también pueden producir hemorragias. Así, los pacientes con la *enfermedad de Osler-Rendu-Weber* (telangiectasia hemorrágica hereditaria [*hereditary hemorrhagic telangiectasia*, HHT]), que se hereda con carácter autosómico dominante, tienen episodios frecuentes de hemorragias nasales y digestivas, debidas a la rotura de capilares telangiectásicos anormales. Estos pacientes pueden presentar fístulas arteriovenosas pulmonares, y en ellos se han identificado dos defectos genéticos que afectan a proteínas que se unen al factor transformador de crecimiento beta (*transforming growth factor beta*, TGF-β); los HHT-1 presentan mutaciones en la endoglina y los HHT-2 en la ALK-1. Los pacientes con *angiodisplasias del colon* tienen mayor incidencia de hemorragias digestivas. En el *síndrome de Kasabach-Merritt,* los pacientes tienen a veces malformaciones vasculares muy extensas, que aumentan progresivamente de tamaño y que pueden afectar a grandes porciones de sus extremidades. La hemorragia es secundaria a la coagulación intravascular diseminada que se desencadena tras el estancamiento de la sangre a su paso por los vasos tortuosos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Alving BM: How I treat heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. Blood 101:31, 2003 [PMID: 12393689]

Boyce TG et al: Current concepts: *Escherichia coli* O157:H7 and the hemolytic uremic syndrome. N Engl J Med 333:364, 1995 [PMID: 7609755]

Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children, and pregnancy. Br J Haematol 120:574, 2003

Handin RI, Ewenstein BM: von Willebrand's disease, in *Blood: Principles and Practice of Hematology*, 2d ed, RI Handin et al (eds). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2003, pp 1103–1130

Marchuk DA et al: Vascular morphogenesis: Tales of two syndromes. Hum Mol Genet 2 (Suppl): 12097, 2003

Vesely SK et al: ADAMTS 13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura—hemolytic uremic syndrome: Relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. Blood 102:60, 2003 [PMID: 12637323]

Vesely SK: Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: A systematic review. Ann Intern Med 140:112, 2004 [PMID: 14734334]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

McGraw-Hill Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de la coagulación y trombosis: introducción

Los pacientes con defectos congénitos de la coagulación plasmática presentan habitualmente hemorragias musculares, articulares y en las cavidades corporales, horas o días después de sufrir un traumatismo. La mayor parte de los trastornos *hereditarios* de la coagulación plasmática se deben a defectos de una sola proteína de la coagulación; dos procesos ligados al cromosoma X, los déficit de los factores VIII y IX, son los responsables de la mayoría de los trastornos congénitos de la coagulación. Estos pacientes merecen atención especial porque además de sangrar intensamente pueden padecer invalidez crónica y requerir un tratamiento médico especializado. Con raras excepciones, los trastornos de la coagulación que conocemos producen la prolongación del tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT), del tiempo de tromboplastina parcial (*partial thromboplastin time*, PTT), o de ambos. Si ambas pruebas son anómalas, entonces hay que hacer determinaciones cuantitativas de cada proteína de la coagulación mediante pruebas del PT o del PTT, en las que se usa como sustrato el plasma de personas con déficit congénito del factor que se estudia. Se mide el efecto corrector de concentraciones variables del plasma del paciente y el resultado se expresa en forma de porcentaje de un estándar formado por una mezcla de plasmas normales. Los límites de la mayor parte de los factores de la coagulación están entre 50 y 150% de este valor promedio, y el valor mínimo de la mayoría de cada uno de los factores individuales que se necesita para lograr una hemostasia suficiente es de 25 por ciento.

Los trastornos *adquiridos* de la coagulación son más frecuentes y más complejos y se deben al déficit de muchas proteínas de la coagulación que afectan simultáneamente a la hemostasia primaria y secundaria. Los procesos hemorrágicos adquiridos más frecuentes son: 1) la coagulación intravascular diseminada (*disseminated intravascular coagulation*, DIC), 2) la diátesis hemorrágica de las hepatopatías, y 3) el déficit de vitamina K y las complicaciones del tratamiento anticoagulante.

Los trastornos hemorrágicos congénitos y adquiridos son relativamente raros, pero las trombosis y las embolias venosas y arteriales son procesos patológicos frecuentes que se conocen desde hace más de 100 años. Existen factores de riesgo que predisponen a los pacientes a las trombosis, como la enfermedad vascular aterosclerótica, la insuficiencia cardiaca congestiva, las neoplasias malignas y la inmovilidad, pero en la mayoría de los pacientes con tromboembolias no se han descubierto todavía defectos específicos de la coagulación. Algunas alteraciones hereditarias de la coagulación son capaces de inducir un estado de hipercoagulabilidad o pretrombosis que predispone a la

aparición de trombosis. Esos trastornos afectan a las personas jóvenes, provocan episodios tromboembólicos recidivantes y pueden afectar a muchos miembros de una misma familia. También es importante el conocimiento del fundamento bioquímico de las tromboembolias, porque las pautas del tratamiento anticoagulante y antitrombótico se basan en la premisa de que modificando reacciones críticas de la coagulación se reducirá la incidencia de los episodios trombóticos. → ***Véase el capítulo 53 para una exposición más detallada de la fisiología normal de la hemostasia y de las manifestaciones cardinales de los trastornos hemorrágicos y trombóticos.***

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.



McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Déficit del factor VIII—hemofilia A

Patogenia y manifestaciones clínicas

El factor antihemofílico (*antihemophilic factor*, AHF), o proteína coagulante factor VIII, es una gran proteína de 265 kDa de cadena única que regula la activación del factor X por las proteasas generadas en la vía intrínseca de la coagulación (figs. 53-6 y 53-7). Se sintetiza en el hígado y circula formando un complejo con otra proteína, el factor de von Willebrand (*von Willebrand factor*, vWF). El factor VIII está presente en concentraciones bajas (10 μg/L) y es susceptible a la proteólisis. El gen que codifica el factor VIII está en el cromosoma X, y está totalmente implantada la detección de portadores y el diagnóstico prenatal.

Uno de cada 10 000 varones nace con un déficit o defecto funcional de la molécula del factor VIII. El proceso resultante, la *hemofilia A*, se caracteriza por hemorragias en los tejidos blandos, los músculos y las articulaciones que soportan peso. Los pacientes con manifestaciones clínicas suelen tener concentraciones del factor VIII inferiores a 5%, y existe una estricta correlación entre la gravedad clínica de la hemofilia y la concentración en plasma del AHF. Los pacientes que tienen <1% de actividad del factor VIII padecen una forma *grave* de hemofilia; sangran con frecuencia incluso sin traumatismos perceptibles. Los pacientes con una concentración de 1 a 5% tienen una hemofilia *moderada* con episodios hemorrágicos menos frecuentes; y los que tienen concentraciones de más de 5% presentan un cuadro *leve* con hemorragias infrecuentes desencadenadas casi siempre por algún traumatismo. En ocasiones se han identificado pacientes con más de 25% de factor VIII que sangran después de traumatismos importantes o de intervenciones quirúrgicas. La mayoría de los pacientes con hemofilia A tienen concentraciones del factor VIII inferiores a 5 por ciento.

Las hemorragias de la hemofilia aparecen horas o días después de sufrir una lesión, pueden afectar a cualquier órgano y, si no se tratan, pueden persistir durante días o semanas. Así, pueden formarse grandes acumulaciones de sangre parcialmente coagulada que comprimen los tejidos próximos y producir necrosis musculares (síndromes de compartimentación), congestión venosa (seudoflebitis) o lesiones isquémicas de los nervios. Los hemofílicos suelen sufrir neuropatía femoral debida a la compresión causada por un hematoma retroperitoneal insospechado. También pueden formarse grandes masas calcificadas constituidas por sangre y tejido inflamatorio que se confunden con cánceres (síndrome seudotumoral).

Se suele diagnosticar a los pacientes con hemofilia grave poco después de nacer debido a un gran cefalohematoma o tras la profusa hemorragia de la circuncisión. Sin embargo, los niños pequeños con formas moderadas de la enfermedad no sangran hasta que comienzan a caminar o a gatear, y las personas con hemofilia leve no se diagnostican hasta que son adolescentes o adultos jóvenes. Normalmente, el hemofílico consulta por el dolor seguido de hinchazón en una articulación que soporta peso, como la cadera, la rodilla o el tobillo. La aparición de sangre en la articulación *(hemartrosis)* inflama la sinovial, y los episodios repetidos de hemorragia erosionan el cartílago articular y producen artrosis, fibrosis articular, anquilosis articular y, por último, atrofia muscular. Aunque la hemorragia puede afectar a cualquier articulación, cuando una articulación ya está lesionada puede convertirse en el lugar donde se localicen los ulteriores episodios hemorrágicos.

También es frecuente la hematuria sin signos de afección genitourinaria. Suele desaparecer espontáneamente y por lo general no precisa tratamiento específico. Las complicaciones más temibles de la hemofilia son las hemorragias bucofaríngeas y del sistema nervioso central. En el primer caso puede ser necesaria una intubación urgente para mantener suficientemente permeables las vías respiratorias. En cuanto a las hemorragias del sistema nervioso central, lo habitual es que aparezcan sin traumatismo previo o sin signos de una lesión específica.

Los pacientes con sospecha de hemofilia deben estudiarse mediante recuento de plaquetas, tiempo de hemorragia, PT y PTT. Generalmente, el paciente tiene un PTT prolongado con normalidad de las otras pruebas. Dada la semejanza clínica del déficit de los factores VIII y IX, todo varón con una historia adecuada de hemorragias y un PTT prolongado deben realizarse análisis específicos para cuantificar los factores VIII y IX.

Tratamiento

El tratamiento de las hemorragias de los hemofílicos se apoya en varios principios: 1) suele haber síntomas antes de que aparezcan los signos objetivos de la hemorragia. 2) Pueden transcurrir varios días antes de que aparezcan los signos de una hemorragia tras un traumatismo bien comprobado. Los pacientes deben estar atentos para identificar los primeros síntomas, que generalmente es el dolor. El tratamiento precoz es más eficaz, menos costoso y puede salvar la vida. 3) Es esencial evitar el uso de aspirina o de preparados que la contengan, porque deterioran la función plaquetaria y pueden causar hemorragias graves. Se pueden usar inhibidores de la ciclooxigenasa debido a que no alteran la función plaquetaria.

Los derivados del plasma que contienen factor VIII concentrado han revolucionado el tratamiento de los pacientes hemofílicos, han disminuido la intensidad de las deformidades osteoarticulares y han abierto la posibilidad de efectuar prácticamente cualquier clase de cirugía programada y de intervenciones de urgencia. El amplio uso de concentrados del factor VIII ha producido también complicaciones graves, como hepatitis víricas, hepatopatías crónicas y SIDA. El *crioprecipitado,* que contiene alrededor de la mitad de actividad de factor VIII que el plasma congelado reciente en una décima parte del volumen original, es fácil de preparar y se obtiene en los hospitales y los bancos

de sangre regionales.

Hay tres avances recientes que han aumentado la seguridad del tratamiento con factor VIII y han modificado la práctica clínica. Primero, el calentamiento de los concentrados del factor VIII liofilizado en condiciones cuidadosamente controladas es capaz de inactivar al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) sin destruir la actividad coagulante del factor VIII. Segundo, se puede obtener factor VIII muy purificado por adsorción y elución del mismo usando columnas de anticuerpos monoclonales. Tercero, actualmente se dispone de factor VIII recombinante. Los hemofílicos deben recibir factor VIII recombinante o monoclonal purificado a fin de minimizar las infecciones víricas y la exposición a proteínas innecesarias.

Cada unidad de factor VIII que se administra, que es la cantidad que hay en 1 ml de plasma normal, eleva la concentración en plasma del receptor en 2% por kilogramo de peso corporal. El factor VIII tiene una vida media de 8 a 12 h, y es necesario administrarlo en goteo continuo o dos veces al día como mínimo para mantener su concentración prevista. En los pacientes con hemofilia leve, una alternativa terapéutica es la desmopresina (DDAVP), que eleva transitoriamente la concentración de factor VIII. En general, la desmopresina aumentará la concentración del factor en dos o tres veces. La desmopresina suele ser innocua, pero en ocasiones produce hiponatremia y a veces desencadena episodios de trombosis en los ancianos.

Un episodio no complicado de hemorragia de los tejidos blandos o una hemartrosis reciente se puede tratar con una infusión de concentrado del factor VIII en cantidad suficiente para elevar su concentración hasta 15 o 20%. Una hemartrosis más extensa o una hemorragia retroperitoneal exige dos dosis diarias o una infusión continua con el fin de mantener la concentración del factor VIII entre 25 y 50% al menos durante 72 h. Las hemorragias del sistema nervioso central o de la cirugía mayor que ponen en peligro la vida requieren dos semanas de tratamiento manteniendo las concentraciones de factor VIII en un mínimo de 50% de lo normal. Los pacientes necesitan también una asistencia traumatológica especializada consistente en la inmovilización de las articulaciones inflamadas para favorecer la curación e impedir las contracturas, así como fisioterapia para fortalecer la musculatura y mantener la movilidad articular.

Antes de operarse, a todos los pacientes hemofílicos se les deben realizar pruebas de detección sistemática para detectar la presencia de un inhibidor del factor VIII. Cuando no existe tal inhibidor, los pacientes con hemofilia deben recibir goteos de factor VIII inmediatamente antes de ser operados, requiriendo además una vigilancia diaria para que las concentraciones de factor VIII se mantengan por encima de 50% en los 10 a 14 días siguientes a la intervención. Cuando los pacientes se someten a una sustitución articular u otra técnica de cirugía traumatológica mayor, el tratamiento debe mantenerse durante tres semanas. Esto permite una curación suficiente de las heridas y el comienzo de la fisioterapia.

Los hemofílicos también precisan tratamiento antes de someterse a manipulaciones dentales. Los empastes pueden tratarse con una única infusión de concentrado de factor VIII combinado con la

administración de 4 a 6 g de ácido aminocaproico épsilon (ε-*aminocaproic acid*, EACA) cuatro veces al día durante tres a cuatro días después de la intervención dental. El EACA es un potente antifibrinolítico que inhibe los activadores del plasminógeno que contienen las secreciones bucales y estabiliza la formación del coágulo en los tejidos de la boca. Otra posibilidad es el uso del ácido tranexámico, un antifibrinolítico de acción prolongada. El EACA también es eficaz cuando se usa en forma de colutorio. En las intervenciones periodónticas y de cirugía mayor de la boca, y para las extracciones de dientes permanentes, probablemente es mejor que los pacientes sean hospitalizados durante poco tiempo y tratados también con concentrados de factor VIII. El tratamiento debe comenzar inmediatamente antes de proceder a la intervención y hay que mantenerlo como mínimo durante dos a tres días.

En muchos centros se han organizado programas de asistencia domiciliaria para que los pacientes puedan administrarse por sí mismos el factor VIII en cuanto aparecen los síntomas. Uno que otro paciente con hemorragias muy frecuentes se trata con infusiones repetidas periódicamente. A pesar del coste y la incomodidad de las infusiones "profilácticas", su uso en los niños pequeños ha reducido o eliminado las hemartrosis. El temor a la transmisión del SIDA ha añadido una complicación al tratamiento de la hemofilia, y algunos pacientes son reacios a tratarse por sí mismos, a pesar de que los hemoderivados actuales conllevan un riesgo muy escaso o nulo de transmitir el virus de inmunodeficiencia humana.

Las posibilidades de corregir el déficit de factor VIII mediante geneterapia son prometedoras; se han obtenido buenos resultados en perros. En la actualidad, se están efectuando estudios clínicos en seres humanos. Las preocupaciones y dudas sobre los efectos adversos de los vectores víricos actuales utilizados para transportar el cDNA del factor VIII, han retrasado los estudios clínicos.

Complicaciones

Muchos de los hemofílicos han tenido múltiples accesos de hepatitis y la mayoría tiene valores más altos de enzimas hepatocelulares y mayor frecuencia de anormalidades en la biopsia de hígado. La sangre donada se somete ahora a análisis para identificar diversos tipos de hepatitis, de tal forma que el riesgo de adquirir la enfermedad está en disminución. Entre 10 y 20% de ellos tienen también hepatoesplenomegalia, y una minoría contrae una hepatitis persistente, una hepatitis crónica activa o una cirrosis. Un pequeño número de hemofílicos que sufre una hepatopatía en fase terminal se ha sometido al trasplante hepático con curación de ambas enfermedades. Los hemofílicos son, junto con los homosexuales y los drogadictos por vía intravenosa, un grupo de población de alto riesgo para el SIDA porque reciben con frecuencia productos derivados de la sangre. Los hemofílicos también pueden presentar todo el amplio abanico de síndromes relacionados con el SIDA, como adenopatías generalizadas y trombocitopenia inmunitaria. Hasta 50% de los hemofílicos tratados con múltiples transfusiones son VIH-positivos y algunos tienen manifestaciones clínicas de SIDA, pero los avances técnicos en la obtención del factor VIII mencionados anteriormente deben servir para evitar la infección por el VIH en el futuro.

A pesar de la frecuencia con que sangran, los hemofílicos rara vez tienen anemia ferropénica grave porque la mayor parte de las hemorragias son internas y el hierro se recicla con eficacia. Se ha observado un ligero déficit de hierro en algunos pacientes que han tenido epistaxis o pérdidas digestivas crónicas de sangre. Además, después de recibir grandes dosis de concentrados de factor VIII parcialmente purificado, algunos pacientes han presentado una anemia hemolítica leve Coombs-positiva debida a las pequeñas cantidades de anticuerpos anti-A y anti-B que contienen estos concentrados comerciales.

Después de muchas transfusiones, entre 10 y 20% de los pacientes con hemofilia grave forman inhibidores del factor VIII. Estos inhibidores suelen ser anticuerpos IgG que neutralizan rápidamente la actividad del factor VIII. Hay dos clases de inhibidores cuyas propiedades biológicas son distintas y dan lugar a manifestaciones clínicas diferentes. Los pacientes con inhibidores de tipo I tienen una respuesta anamnésica típica y elevan su título de anticuerpos después de ponerse en contacto con el factor VIII. Los pacientes que tienen inhibidores de tipo II muestran un título de anticuerpos bajo que no puede estimularse por la infusión de factor VIII. Los pacientes con inhibidor de tipo I no deben recibir factor VIII. Para controlar las hemorragias puede ser preciso bien la infusión de concentrados porcinos del factor VIII, que quizá no se afecten por los inhibidores, o bien el empleo de concentrados del complejo protrombínico, que contienen cantidades mínimas de factores de la coagulación activados y que quizá eludan el bloqueo de la coagulación producido por el inhibidor. Los pacientes con anticuerpos de tipo II con un título bajo pueden responder a las dosis del factor VIII mayores de lo normal. Otra opción es la infusión endovenosa del factor VIIa obtenido por bioingeniería; activa directamente el factor X y esquiva el bloqueo inducido por el inhibidor.

Los protocolos para inducir tolerancia frente al factor VIII utilizan dosis masivas del factor junto con inmunosupresión. La inducción de tolerancia es cara y no siempre es eficaz; se debe reservar para los pacientes con afectación grave.

Consejo genético y detección de los portadores

En la actualidad se puede seguir el alelo defectuoso en algunas familias estudiando la herencia de los polimorfismos de longitud de los fragmentos de restricción (*restriction fragment lenght polymorphisms*, RFLP) ligados al gen del factor VIII. Además, una vez identificada en una familia una determinada mutación del gen del factor VIII, se puede detectar fácilmente por amplificación del gen e hibridación de oligonucleótidos específicos de alelo. Por ejemplo, 45% de los pacientes con hemofilia A grave tienen una inversión cromosómica que aparece como consecuencia de la recombinación homóloga entre secuencias del intrón 22 y un gen que se encuentra más arriba. La inversión se detecta fácilmente mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o con el método de transferencia Southern. Se puede hacer precozmente el diagnóstico exacto por biopsia de las vellosidades placentarias o por amniocentesis.

Las mujeres portadoras de hemofilia, que son heterocigotas, suelen producir cantidades suficientes de factor VIII a partir del alelo del factor VIII situado en su cromosoma X normal y, gracias a ello,

muestran una hemostasia normal. Sin embargo, las portadoras de hemofilia tienen alguna que otra vez concentraciones de factor VIII inferiores a 50%, debido a la inactivación aleatoria de los cromosomas X normales en los tejidos que producen el factor VIII. Estas portadoras con síntomas pueden sangrar durante las intervenciones quirúrgicas y menos veces con las menstruaciones. En raras ocasiones se observan mujeres verdaderamente hemofílicas que aparecen por consanguinidad entre familias de hemofílicos o por coincidir un síndrome de Turner o un mosaicismo XO en una mujer portadora.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Déficit de factor IX—hemofilia B

El factor IX es una proenzima de cadena única de 55 kDa que se convierte en una proteasa activa (IXa) por acción del factor XIa o por el complejo factor tisular-VIIa. A continuación, el factor IXa, junto con el factor VIII activado, activa al factor X. El factor IX es una de las seis proteínas cuya síntesis hepática exige vitamina K para adquirir la actividad biológica. La vitamina K es el cofactor que interviene en una modificación posterior a la traducción poco común que consiste en introducir un segundo grupo carboxilo en determinados residuos de ácido glutámico del factor IX (cap. 53). Esta modificación permite la unión y adsorción del calcio en la superficie de los fosfolípidos. El gen del factor IX está situado en el cromosoma X.

El déficit de factor IX o su alteración funcional (hemofilia B, enfermedad de Christmas) se observa en uno de cada 100 000 recién nacidos varones. Es esencial el diagnóstico exacto de laboratorio, porque clínicamente es indistinguible del déficit de factor VIII (hemofilia A), pero su tratamiento es distinto. Se utiliza plasma congelado reciente o una fracción del plasma enriquecida con las proteínas del complejo protrombínico. Ya se dispone de preparados del factor IX recombinantes o monoclonales purificados. El tratamiento del déficit del factor IX presenta un riesgo especial además de las conocidas complicaciones de hepatitis, hepatopatías crónicas y SIDA. Las mínimas cantidades de factores activados de la coagulación que contienen los concentrados del complejo protrombínico pueden activar al sistema de la coagulación y ocasionar trombosis y embolias. Esto es especialmente frecuente en los pacientes quirúrgicos inmovilizados y en quienes presentan hepatopatía. En consecuencia, en algunos centros se ha vuelto a usar el plasma congelado reciente para tratar a los pacientes quirúrgicos con déficit de factor IX, mientras que en otros se ha aconsejado la adición al concentrado de pequeñas dosis de heparina para activar la antitrombina III durante la infusión y reducir así la hipercoagulabilidad. Es poco probable que los productos recombinantes o monoclonalmente purificados favorezcan las trombosis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Déficit de factor XI

El factor XI es una proteína dimérica de 160 kDa que se activa a una proteasa activa (XIa) por acción del factor XIIa unido a la calicreína y al cininógeno de peso molecular elevado (figs. 53-6 y 53-7). El déficit de factor XI se hereda de forma autosómica recesiva y abunda especialmente entre los judíos asquenazíes. A diferencia de los déficit de los factores VIII y IX, la correlación entre la concentración de este factor y la tendencia a sangrar es menos evidente, hay menos hemorragias espontáneas y las hemartrosis son poco frecuentes. Muchos pacientes con déficit de factor XI sufren hemorragias postraumáticas o sangran en el período posoperatorio, y alguna que otra mujer con déficit del factor XI presenta menorragias. La infusión de plasma congelado reciente una vez al día es suficiente, pues la vida media del factor XI es aproximadamente de 24 h. La mayor parte de los alelos defectuosos del factor XI son consecuencia de un número limitado de mutaciones.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Déficit de otros factores

Los déficit de los factores V, VII, X y de protrombina (factor II) son, todos ellos, procesos autosómicos recesivos extraordinariamente raros. Aunque estos déficit pueden causar menorragias o hemorragias musculares espontáneas o postraumáticas, las hemartrosis son poco frecuentes. El tratamiento adecuado es el plasma fresco congelado, pero también pueden emplearse concentrados de protrombina en los pacientes con déficit graves de protrombina o de los factores VII y X, teniendo siempre en cuenta los riesgos de las hepatitis y las trombosis.

Los defectos de la vía de activación por contacto donde intervienen el factor de Hageman (factor XII), el cininógeno de peso molecular elevado y la precalicreína producen anomalías de laboratorio, pero no hemorragias clínicamente evidentes. A pesar de la enorme prolongación del PTT, que, a menudo, supera los 100 s, las personas con este déficit tienen una hemostasia normal y pueden someterse a intervenciones de cirugía mayor sin tratamiento sustitutivo con plasma. La activación directa del factor IX por el complejo factor tisular-VIIa permite eludir este paso defectuoso de la coagulación (fig. 53-8). Es importante conocer y diagnosticar estos procesos porque quienes los padecen nunca deben ser tratados de forma inadecuada con plasma ni rechazados para una intervención que esté indicada apoyándose en estas alteraciones de laboratorio.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Afibrinogenemia y disfibrinogenemia

El fibrinógeno es una molécula dimérica de 340 kDa formada por dos grupos de tres cadenas polipeptídicas unidas por enlaces covalentes. La trombina fragmenta secuencialmente a los fibrinopéptidos A y B de las cadenas Aα y Bβ del fibrinógeno para producir monómero de fibrina, que a continuación se polimeriza y forma un coagulo de fibrina. Aunque el fibrinógeno es necesario para la agregación plaquetaria y la formación de fibrina, es paradójico que un déficit importante de fibrinógeno no suela provocar hemorragias graves salvo después de una intervención quirúrgica. Los pacientes con afibrinogenemia, sin fibrinógeno detectable en el plasma ni las plaquetas, tienen episodios hemorrágicos leves con poca frecuencia. Los análisis genéticos no han demostrado ninguna pérdida ni cambios estructurales de los genes que codifican las cadenas alfa, beta y gamma del fibrinógeno a pesar de la ausencia total de fibrinógeno en el plasma.

El fibrinógeno es una proteína que abunda en el plasma (2.5 g/L). Existen mutaciones que alteran la liberación de los fibrinopéptidos de las cadenas Aα y Bβ del fibrinógeno, la tasa de polimerización de los monómeros de fibrina y los lugares de entrecruzamiento de la fibrina. Estas disfibrinogenemias casi siempre se heredan de forma autosómica dominante, de modo que los pacientes tienen en el plasma aproximadamente la misma cantidad de fibrinógeno normal que de fibrinógeno mutante. Los pacientes con disfibrinogenemia tienen un PT y un PTT ligeramente prolongados, un tiempo de trombina prolongado y valores de fibrinógeno desiguales, según se midan por análisis inmunológicos o determinando su actividad funcional. A pesar de estas anomalías, la mayoría de los pacientes no tiene síntomas aunque otros experimentan hemorragias moderadas. Un escaso número de disfibrinogenemias inducen un estado de hipercoagulabilidad con aumento del riesgo de trombosis, y otros casos se han asociado a mayor incidencia de abortos (cap. 103). Algunos pacientes con hepatopatías, hepatomas, SIDA y procesos linfoproliferativos presentan una forma adquirida de disfibrinogenemia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON*ONLINE* en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Déficit de factor XIII y presencia de enlaces cruzados defectuosos en la fibrina

El factor XIII es una transglutaminasa que estabiliza los coágulos de fibrina mediante la formación de enlaces cruzados ε-amino-γ-glutamil entre las cadenas adyacentes alfa y gamma de la fibrina. El déficit de factor XIII es un síndrome hereditario sumamente raro. Los pacientes suelen sangrar en el período neonatal por el muñón umbilical o en la circuncisión. Además de las hemorragias, estos pacientes pueden caracterizarse por una mala cicatrización de las heridas, una incidencia elevada de esterilidad en los varones y abortos en las mujeres, y gran incidencia de hemorragias intracerebrales. Estas observaciones sugieren que la enzima puede ser importante en otros procesos fisiológicos y patológicos ajenos a la hemostasia, como la implantación de la placenta, la espermatogénesis y la curación de las heridas. Algunos fármacos, como la isoniazida, pueden unirse a los puntos de entrecruzamiento del fibrinógeno y producir un cuadro similar al déficit del factor XIII por bloqueo de la actividad enzimática. La hemostasia normal requiere nada más que 1% de la actividad enzimática normal, algo que puede conseguirse con una única infusión de plasma fresco congelado o del producto obtenido de la placenta humana con abundancia de factor XIII, denominado Fibrogammin. El factor XIII tiene una vida media de 14 días.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

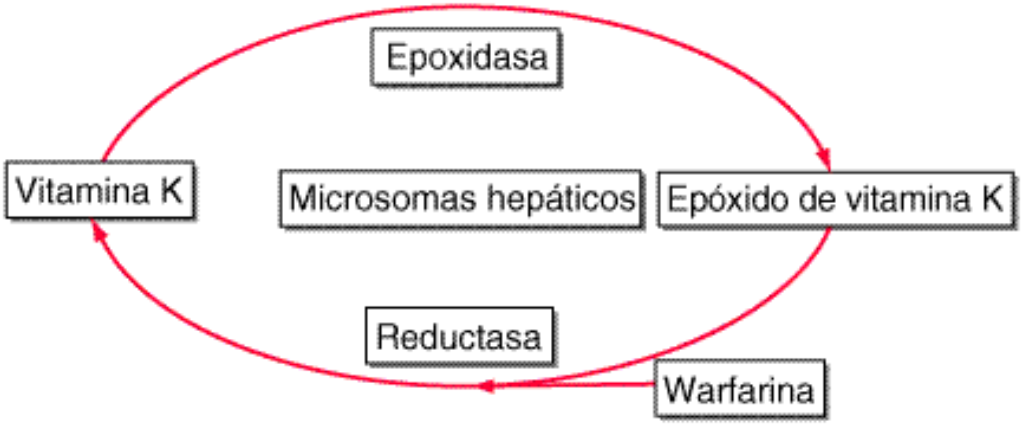
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Carencia de vitamina K

La vitamina K es una vitamina liposoluble que desempeña una función esencial en la hemostasia. La vitamina K de los alimentos se absorbe en el intestino delgado y se almacena en el hígado. Además, la vitamina K se sintetiza por la flora endógena que habita en el intestino delgado y el colon; sin embargo hay desacuerdo sobre la cantidad de vitamina K endógena que se absorbe en el intestino. Después de su absorción y transporte, la vitamina K se convierte, en los microsomas hepáticos, en un epóxido activo y actúa como cofactor en la carboxilación enzimática de los residuos de ácido glutámico que contienen las proteínas del complejo protrombínico (fig. 102-1).

FIGURA 102-1.



Se representa el mecanismo de acción de la vitamina K, un cofactor que interviene en la formación de los residuos de ácido di-,γ-carboxiglutámico que contienen las proteínas de la coagulación. La vitamina K se convierte en un epóxido en los microsomas hepáticos. El epóxido es la forma activa, y vuelve a ser reducido y a formar vitamina K por acción de una reductasa de la membrana de los hepatocitos. La warfarina bloquea la acción de esa reductasa e inhibe competitivamente los efectos de la vitamina K.

Hay tres causas importantes de carencia de vitamina K: aporte alimentario insuficiente, malabsorción intestinal y pérdida de los lugares de almacenamiento debido a una enfermedad hepatocelular. La carencia neonatal de vitamina K, que produce la enfermedad hemorrágica del recién nacido, ha desaparecido de los países occidentales desde que se practica la administración sistemática de vitamina K a todos los recién nacidos. Teóricamente, los depósitos hepáticos de vitamina K son suficientes para 30 días, pero los pacientes muy graves pueden presentar la carencia en siete a 10 días. La carencia aguda de vitamina K es especialmente frecuente en los pacientes que se están recuperando de una intervención de las vías biliares que no han ingerido

vitamina K, tienen un tubo en T para el drenaje de la bilis y están tratados con antibióticos de amplio espectro. También se observa una carencia de vitamina K en las hepatopatías crónicas, especialmente en la cirrosis biliar primaria, y en algunos cuadros de malabsorción (caps. 275 y 286). Las cefalosporinas inhiben la reducción y el reciclaje de la vitamina K de forma análoga a la warfarina.

Al aparecer la carencia de vitamina K descienden las concentraciones plasmáticas de todas las proteínas del complejo protrombínico (factores II, VII, IX, X; proteína C y proteína S). El factor VII y la proteína C, que tienen una vida media más breve, son las primeras que descienden. Debido al rápido descenso del factor VII, los pacientes con una carencia leve de vitamina K pueden tener un PT prolongado y un PTT normal. Más tarde, cuando descienden las concentraciones de los demás factores, el PTT se prolonga también. La administración parenteral de 10 mg de vitamina K restablece la cantidad de vitamina K en el hígado y permite la síntesis normal de las proteínas del complejo protrombínico en un plazo de 8 a 10 h. Las hemorragias intensas pueden tratarse con plasma fresco congelado, el cual corrige inmediatamente el defecto. Si no es posible erradicar la causa de la carencia de la vitamina K los pacientes pueden necesitar una inyección mensual. Deben evitarse los concentrados purificados del complejo protrombínico porque contienen mínimas cantidades de las formas activadas de las proteínas del complejo protrombínico y pueden ocasionar trombosis en los pacientes con hepatopatía. Además, los pacientes están expuestos a un riesgo más elevado de hepatitis.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

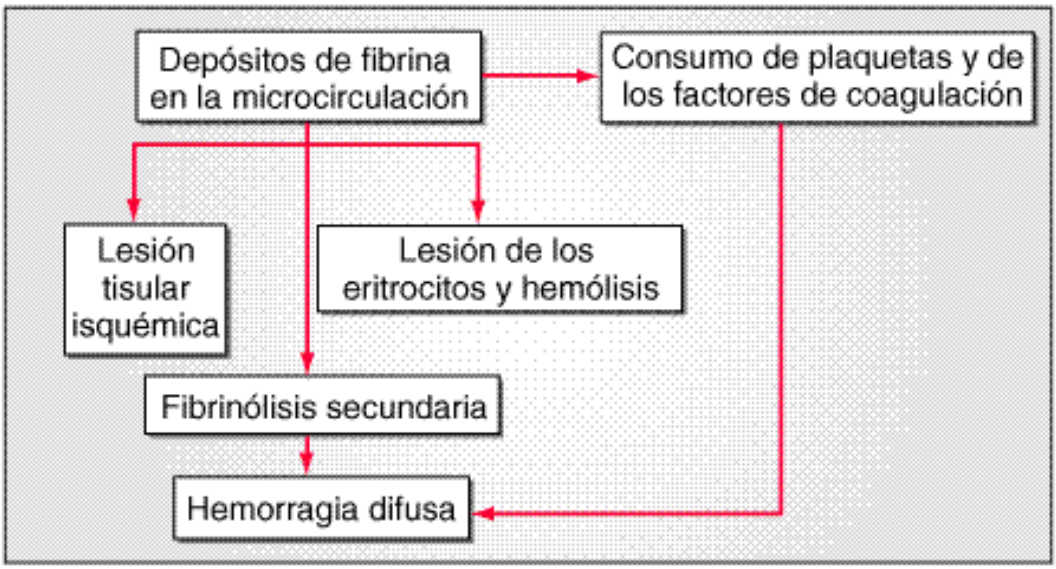
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Coagulación intravascular diseminada

La DIC puede ser un proceso hemorrágico explosivo capaz de amenazar la vida, o bien un trastorno relativamente leve o subclínico. Aunque hay una larga lista de enfermedades que se complican con DIC, las que se asocian con más frecuencia son las catástrofes obstétricas, las neoplasias con metástasis, los traumatismos masivos y las sepsis bacterianas (cuadro 102-1). En cada caso se ha identificado un posible mecanismo desencadenante. Por ejemplo, los tumores y los tejidos traumatizados o necróticos liberan el factor hístico en la circulación, en tanto que las endotoxinas de las bacterias gramnegativas activan varios pasos de la cascada de la coagulación. Además de una acción directa activadora del factor de Hageman (factor XII), la endotoxina induce la expresión del factor hístico en la superficie de los monocitos y las células endoteliales. Estas superficies celulares activadas aceleran seguidamente las reacciones de la coagulación. Con tan poderosos estímulos trombógenos se depositan pequeños trombos y émbolos en toda la microcirculación. Esta primera fase trombótica de la DIC va seguida de otra fase de consumo de los factores procoagulantes y de fibrinólisis secundaria. La formación continuada de fibrina y la fibrinólisis acaban produciendo hemorragias debidas al consumo de las proteínas de la coagulación y de las plaquetas, y a los efectos antihemostáticos de los productos de degradación de la fibrina (fig. 102-2).

FIGURA 102-2.



Fisiopatología de la coagulación intravascular diseminada (DIC). Se presentan las interacciones que existen entre las vías de la coagulación y la fibrinólisis y que dan lugar a las hemorragias en los pacientes con coagulación intravascular diseminada.

Cuadro 102-1. Factores etiológicos y trastornos causantes de la coagulación intravascular diseminada

Liberación de factores hísticos	Síndromes obstétricos (desprendimiento placentario, embolias de líquido amniótico, fetos muertos retenidos, abortos del segundo trimestre)
	Hemólisis
	Neoplasias, especialmente adenocarcinomas mucinosos, leucemia promielocítica aguda
	Hemólisis intravascular
	Embolias grasas
	Lesiones tisulares: quemaduras, congelación, traumatismos craneoencefálicos, heridas por arma de fuego
Lesión endotelial	Aneurisma de aorta
	Síndrome hemolítico-urémico
	Glomerulonefritis aguda
	Fiebre moteada de las Montañas Rocosas
Malformaciones vasculares con disminución del riego sanguíneo	Síndrome de Kasabach-Merritt
Infecciones	Bacterianas: estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos, bacilos gramnegativos
	Víricas: arbovirus, varicela, viruela, rubeola
	Parasitarias: paludismo, kala-azar
	Rickettsiosis: fiebre moteada de las Montañas Rocosas
	Micóticas: histoplasmosis aguda

Fuente: Modificado de RI Handin, RD Rosenberg, en *Hematology*, 4th ed, WS Beck (ed), Cambridge, MA, MIT Press, 1985.

Las manifestaciones clínicas varían según el estadio y la gravedad del síndrome. La mayoría de los pacientes presentan extensas hemorragias cutaneomucosas y sangran por muchos lugares: heridas quirúrgicas, lugares de punción venosa o puntos de colocación de un catéter. Con menos frecuencia, los pacientes presentan acrocianosis, trombosis y lesiones pregangrenosas en los dedos, genitales y nariz (áreas donde el riego sanguíneo es muy escaso debido al vasoespasmo o los microtrombos). Algunos pacientes, especialmente aquellos con DIC secundaria a neoplasias, tienen alteraciones de laboratorio sin signo alguno de trombosis ni hemorragia.

Los datos de laboratorio son: trombocitopenia y aparición de esquistocitos o hematíes fragmentados debidos al atrapamiento y lesión de estas células por los trombos de fibrina; prolongación del PT y PTT, y del tiempo de trombina, y una concentración baja de fibrinógeno debida al consumo de las proteínas de la coagulación; y aumento de los productos de degradación de la fibrina (*fibrin degradation products*, FDP) consecutivo a la intensa fibrinólisis secundaria. El inmunoanálisis de los dímeros D, que mide selectivamente los derivados de la fibrina con enlaces cruzados (es decir, los que han estado en coágulos sanguíneos) es un análisis más específico de los FDP. Una concentración baja de fibrinógeno en la DIC predice hemorragias más intensas.

Tratamiento

Aunque a veces es insensible, la DIC puede causar hemorragias que amenazan la vida y exigen un tratamiento urgente. Éste debe consistir en: 1) intentar corregir la causa de la DIC, si es reversible; 2) medidas para contrarrestar los síntomas principales, sean hemorragias o trombosis, y 3) aplicar una pauta profiláctica para impedir la reaparición de los casos de DIC crónica. El tratamiento varía según las manifestaciones clínicas. En las pacientes con una complicación obstétrica, como el desprendimiento prematuro de la placenta, o en los casos de sepsis bacteriana aguda, es fácil corregir el proceso subyacente, y la extracción rápida del feto y la placenta o el tratamiento antibiótico adecuado, corregirán el síndrome de la DIC. En los pacientes con un tumor metastásico causante de DIC, no es posible suprimir el proceso primario y puede ser necesaria una profilaxis prolongada.

Los pacientes cuya principal manifestación son las hemorragias deben tratarse con plasma congelado reciente para reponer los factores procoagulantes consumidos y con concentrados de plaquetas para corregir la trombocitopenia. Los que padecen acrocianosis y gangrena incipiente u otros problemas trombóticos deben someterse inmediatamente a un tratamiento anticoagulante con heparina intravenosa. El empleo de heparina en el tratamiento de las hemorragias sigue siendo un tema polémico. Aunque es una manera lógica de disminuir la formación de trombina y de evitar que prosiga el consumo de las proteínas procoagulantes, la heparina debería reservarse para los pacientes que tienen trombosis o para quienes siguen sangrando a pesar de un tratamiento enérgico con plasma y plaquetas.

Los pacientes que tienen inicialmente una DIC leve y sin síntomas pueden comenzar a sangrar después de una intervención quirúrgica o de recibir quimioterapia. Por ejemplo, en los abortos del segundo trimestre inducidos por solución salina o por prostaglandinas se ha comprobado una DIC leve, sin hemorragias sintomáticas. El tratamiento profiláctico de las pacientes con heparina evita que empeore este síndrome de DIC leve y se ha utilizado en casos de leucemia promielocítica aguda y en algunas pacientes con retención de feto muerto que es necesario extraer quirúrgicamente. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con DIC poco intensa pueden ser tratados simplemente con plasma y reposición de plaquetas sin necesidad de recurrir a la heparina. La DIC crónica no responde a los anticoagulantes orales del tipo de la warfarina, pero puede combatirse con una infusión prolongada de heparina. A ciertos pacientes con un tumor de crecimiento indolente y una

DIC grave se les ha mantenido con heparina administrada de forma intermitente por vía subcutánea o por infusión continua utilizando bombas portátiles.

A pesar del minucioso conocimiento de la fisiología de la DIC y de la actitud terapéutica enérgica, hay pocas pruebas de que el tratamiento modifique la evolución natural del proceso subyacente. El tratamiento consigue solamente estabilizar al paciente, evitar el desangramiento o las trombosis masivas y favorecer la institución del tratamiento definitivo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos de la coagulación en las hepatopatías

La disfunción hepática se acompaña con frecuencia de defectos de la hemostasia. Las principales causas de hemorragia en los pacientes con hepatopatías se citan en el cuadro 102-2. Las hemorragias suelen deberse a una lesión anatómica, pero luego pueden agravarse debido al defecto hemostático. La mayoría de los pacientes sangra por las complicaciones de la hipertensión portal, por las varices esofágicas, o por una gastritis o una úlcera péptica. La hipertensión portal produce también esplenomegalia asociada al secuestro de las plaquetas por el bazo agrandado y a la trombocitopenia, que favorece el defecto de la hemostasia.

Cuadro 102-2. Causas de hemorragia en las hepatopatías

Factores anatómicos
Hipertensión portal
Varices
Esplenomegalia y trombocitopenia secundaria
Úlcera péptica
Gastritis
Alteraciones de la función hepática
Síntesis disminuida de las proteínas procoagulantes: fibrinógeno, protrombina, factores V, VII, IX, X, XI
Síntesis disminuida de los inhibidores de la coagulación: proteína C, proteína S, antitrombina III
Deterioro de la absorción y el metabolismo de la vitamina K
Falta de depuración de las proteínas de la coagulación que dan lugar a:
Coagulación intravascular diseminada
Fibrinólisis generalizada
Complicaciones del tratamiento
Dilución de las plaquetas y de las proteínas procoagulantes por las transfusiones masivas
Administración de proteínas de la coagulación activadas en los concentrados del complejo protrombínico
Hemorragias por la heparina; trombosis por el ácido aminocaproico épsilon (EACA)

Los pacientes con una enfermedad hepática hepatocelular no pueden almacenar bien la vitamina K y suelen tener cierta carencia de la misma. La colestasis, que es un hecho frecuente de las

enfermedades hepáticas, reduce la absorción de la vitamina K y vacía más los depósitos hepáticos de la vitamina. También se han descrito alteraciones de la carboxilación gamma de las proteínas del complejo protrombínico independientes de la vitamina K, y la producción de proteínas anormales. Los pacientes pueden tener también menor producción de otras proteínas procoagulantes, como el fibrinógeno y el factor V. El hígado también produce inhibidores de la coagulación como la antitrombina III y las proteínas C y S, y es el órgano donde se depuran los factores activados de la coagulación y las enzimas fibrinolíticas. Por eso, los pacientes con hepatopatía tienen también un estado "hipercoagulable" y están predispuestos a una DIC o a una fibrinólisis generalizada. Por todo ello, es frecuente que los defectos de la coagulación propios de la insuficiencia hepática avanzada sean difíciles de distinguir de los de la coagulación intravascular diseminada.

A todos los pacientes con hemorragias y hepatopatía se les debe determinar el fibrinógeno, el PT y el PTT y hacer un recuento de plaquetas aunque no siempre es posible averiguar la principal alteración de la hemostasia con una sola serie de datos de laboratorio. Es conveniente examinar los análisis anteriores de los pacientes con hepatopatía que presentan alguna complicación aguda. Existe buena correlación entre el grado de prolongación del PT y el riesgo de hemorragias. La mayoría de los pacientes tiene una prolongación moderada de los PT y PTT, ligera trombocitopenia y una concentración normal de fibrinógeno, pero también pueden tener un defecto más complejo consistente en una síntesis defectuosa, una eliminación anormal y un consumo activo de las proteínas de la coagulación. Como el déficit de vitamina K es tan frecuente, se aconseja administrar una sola dosis de vitamina K por vía parenteral después de realizar los primeros análisis, aunque quizá esto corrija sólo parcialmente las alteraciones de laboratorio. Si existe trombocitopenia intensa o un fibrinógeno bajo hay que sospechar la complicación adicional de una DIC y pueden necesitarse más estudios y otro tratamiento.

El tratamiento sustitutivo más seguro en un paciente con hepatopatía es el plasma congelado reciente, pues aporta todos los factores de la coagulación que se conocen. Pero incluso esta modalidad terapéutica tiene inconvenientes, ya que la administración de plasma en gran cantidad puede desencadenar encefalopatía hepática y causar una sobrecarga de líquidos y de sodio. Los concentrados del complejo protrombínico deben evitarse porque sólo reponen los factores dependientes de la vitamina K, pueden estar contaminados por los virus de la hepatitis y el SIDA, y contienen mínimas cantidades de proteínas de la coagulación activadas. Igualmente, los concentrados de fibrinógeno (o crioprecipitados), que poseen abundante factor VIII y fibrinógeno, no deben usarse sin añadir plasma congelado reciente. Se ha aconsejado el tratamiento anticoagulante con heparina para combatir la DIC, pero esto es especialmente peligroso y no se recomienda en la cirrosis porque la heparina se metaboliza de forma imprevisible y puede causar hemorragias graves.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Defectos de la fibrinólisis

Los defectos del sistema fibrinolítico también pueden causar hemorragias. Los pacientes con déficit del inhibidor α_2 de la plasmina o del inhibidor del activador del plasminógeno (*plasminogen activator inhibitor*, PAI) 1 muestran una fibrinólisis rápida después de depositarse la fibrina a consecuencia de un traumatismo o una intervención quirúrgica, pudiendo entonces sufrir hemorragias repetidas. De igual modo, los pacientes con cirrosis presentan menor depuración del activador del plasminógeno hístico (*tissue plasminogen activator*, tPA) y una fibrinólisis generalizada que puede contribuir al defecto hemorrágico. Raras veces, los pacientes con determinados tumores, como el carcinoma de próstata metastásico, pueden presentar hemorragias extensas debidas a la fibrinólisis primaria más que a una DIC. Las pistas del diagnóstico son una concentración de fibrinógeno desproporcionadamente baja con unos PT y PTT relativamente normales y un recuento de plaquetas normal o casi normal. Aunque hay algunas excepciones, los pacientes con fibrinólisis primaria deben tener títulos elevados de FDP pero con una concentración normal del dímero D. Sin embargo, a veces es imposible distinguir la fibrinólisis primaria de la fibrinólisis secundaria que acompaña a la DIC. Los pacientes con una fibrinólisis primaria claramente demostrada no deben tratarse con heparina; lo que necesitan es plasma y, en ocasiones, inhibidores de la fibrinólisis como el EACA. Sin embargo, el EACA no debe administrarse cuando se sospecha que un paciente tiene DIC salvo que esté tratándose también con heparina, pues el EACA puede causar trombosis masivas y a menudo mortales en los pacientes con coagulación intravascular diseminada.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anticoagulantes circulantes

Los anticoagulantes o inhibidores circulantes suelen ser anticuerpos IgG que interfieren en las reacciones de la coagulación. Existen inhibidores específicos que inactivan determinadas proteínas de la coagulación y pueden ocasionar hemorragias graves. Aparecen en un 15 a 20% de los pacientes con déficit de los factores VIII o IX que han sido tratados con plasma. También aparecen inhibidores *específicos* en personas previamente sanas. Aunque la proteína objetivo más frecuente es el factor VIII, se han descrito inhibidores que tienen especificidad por cada una de las proteínas de la coagulación. Hay anticuerpos antifactor VIII no sólo en los hemofílicos sino también en las mujeres después del parto, en los pacientes tratados con diversos fármacos, formando parte de la diversidad de autoanticuerpos propia de los pacientes con lupus eritematoso sistemático (*systemic lupus erythematosus*, SLE) y en los ancianos normales. También se han observado pacientes con SIDA que tienen anticoagulantes circulantes.

Los inhibidores *inespecíficos* (de tipo lupus) se unen a los fosfolípidos y prolongan las pruebas de coagulación. Se analizan aprovechando su efecto anticoagulante [actividad de anticoagulante lúpico (*lupus anticoagulant*, LA)] o su capacidad para unirse al complejo del fosfolípido cardiolipina [actividad de anticuerpo anticardiolipina (*anticardiolipin antibody*, ACLA)]. Aunque se encuentran sobre todo en los pacientes con SLE, estos inhibidores inespecíficos se han visto también en los pacientes con otros muchos trastornos, así como en personas por lo demás normales.

El dato de laboratorio esencial que descubre la existencia de cualquier tipo de inhibidor es la incapacidad del plasma normal para corregir un PT, un PTT o ambos prolongados. El plasma de los pacientes con un inhibidor específico inactiva progresivamente a una proteína de la coagulación y de esa forma prolonga cualquiera de las pruebas de detección sistemática que exija la participación de ese factor coagulante. Este efecto persiste incluso después de la dilución. Los inhibidores inespecíficos prolongan inmediatamente el PT y el PTT y, en diluciones bajas, bloquean muchas reacciones de la coagulación. Sin embargo, estos efectos pueden superarse modificando la cantidad o la clase de fosfolípido o diluyendo el plasma.

Las hemorragias de los pacientes que tienen inhibidores específicos pueden obligar al empleo de infusiones de concentrados o de cantidades masivas de plasma, a administrar concentrados del complejo protrombínico activado para eludir la acción de los anticuerpos dirigidos contra los factores VIII o IX, y a realizar plasmaféresis o transfusiones de recambio para disminuir el título de

anticuerpos. A veces, se han utilizado pautas prolongadas de inmunosupresores que han sido especialmente útiles en las personas con un anticuerpo adquirido contra el factor VIII pero que por lo demás son normales. En muchos pacientes desaparece el anticuerpo y la recuperación se obtiene en seis a 12 meses, aunque la tasa de mortalidad inmediata por hemorragias incontroladas puede acercarse a 10 por ciento.

Los pacientes con actividad del LA tienen una hemostasia normal y no sangran salvo que además haya trombocitopenia o déficit de protrombina. Ambas, la trombocitopenia y la hipoprotrombinemia son secundarias a los autoanticuerpos que se unen bien a las plaquetas o bien a la molécula de protrombina. Estos anticuerpos carecen de efectos funcionales nocivos pero incrementan la eliminación de la circulación de las plaquetas recubiertas por anticuerpos o por complejos anticuerpo-protrombina.

Cada vez hay más pruebas de que la presencia de actividad de LA puede predisponer a experimentar tromboembolias y a provocar abortos del segundo trimestre. Sin embargo, es difícil hacer predicciones firmes sobre el riesgo de trombosis y sobre el tratamiento adecuado de cada paciente. En primer lugar, las pruebas para detectar la actividad de LA o de ACLA no están bien estandarizadas y los resultados varían de un paciente a otro y en el mismo paciente. El mejor índice de predicción es una prolongación constante de más de una prueba de coagulación junto con un título elevado de actividad de ACLA. En segundo lugar, el riesgo de trombosis es mayor en los pacientes con SLE que en los que tienen actividad de LA o de ACLA de origen desconocido. Hay pocas pruebas de que el tratamiento profiláctico sea beneficioso o de que las medidas encaminadas a reducir el título de anticuerpos sean mejores que el tratamiento antitrombótico convencional.

Es necesario individualizar el tratamiento. Los pacientes con SLE y con actividad de LA o de ACLA que han experimentado un episodio de trombosis están muy expuestos a una recidiva y deben someterse a un tratamiento anticoagulante prolongado. Las mujeres que han tenido más de un aborto durante el segundo trimestre, especialmente si tienen SLE, deben someterse a un tratamiento anticoagulante de prueba. También se puede anticoagular a los pacientes con un solo episodio de trombosis (ictus o embolia pulmonar) y sin ningún otro factor de riesgo salvo la actividad de LA o de ACLA. No se ha alcanzado un consenso sobre el tratamiento tras un episodio inicial menor [trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT)]. Los pacientes asintomáticos que sólo tienen alteraciones de laboratorio no deben ser tratados. Los glucocorticoides únicamente deben administrarse junto con agentes antitrombóticos y no está probada su eficacia.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Trastornos protrombóticos hereditarios

La coagulación está cuidadosamente regulada por una serie de inhibidores que limitan la generación de trombina y la formación de fibrina, y por el sistema fibrinolítico, que elimina eficazmente los trombos de fibrina (figs. 53-6 y 53-7). Los defectos hereditarios de los inhibidores naturales de la coagulación (es decir, antitrombina, proteína C y proteína S), las alteraciones del sistema fibrinolítico y ciertas disfibrinogenemias predisponen a los pacientes a la aparición de trombosis (cuadro 53-5). Una sola mutación en un punto del gen del factor V (factor V de Leiden), que produce un cambio de la arginina de la posición 506 por glutamina y hace que la molécula se vuelva resistente a su degradación por acción de la proteína C activada, puede explicar 25% de los estados pretrombóticos hereditarios. Los defectos de antitrombina, de proteína C y proteína S se heredan, todo ellos, con carácter autosómico dominante, de modo que los heterocigotos, quienes tienen una reducción de 50% de la concentración de la proteína, o una mezcla de las moléculas normal y mutante, tendrán un mayor riesgo de trombosis. Todos los pacientes tienen manifestaciones clínicas parecidas con una fuerte carga familiar de trombosis, de episodios de tromboembolias venosas recidivantes y de aparición de los síntomas poco después de los 20 años de edad. Cualquier paciente con estos antecedentes tan singulares debe ser estudiado en busca de anomalías específicas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Déficit de antitrombina

La antitrombina forma complejos con los factores de la coagulación activados y bloquea su actividad biológica (fig. 53-6). La velocidad de esta reacción aumenta cuando hay moléculas de tipo heparina en el interior de la pared vascular o en las células endoteliales. La cantidad de antitrombina III en el plasma varía entre 5 y 15 mg/L (50 a 150%), bastando sólo unos valores ligeramente inferiores a lo normal para que aumente el riesgo de trombosis. Para realizar una detección sistemática óptima es importante determinar la concentración de antitrombina III por inmunoanálisis y estudiar la actividad de antitrombina del plasma y del cofactor de la heparina mediante un análisis de su función. El defecto más frecuente es el déficit de antitrombina leve (heterocigótico), que aparece en una de cada 2 000 personas. Además, se han descrito moléculas malfuncionantes de antitrombina con mutaciones que afectan bien al lugar de unión a la proteasa de serina o al lugar de unión de la heparina, o bien a la activación del inhibidor por la heparina.

Los pacientes con déficit de antitrombina que sufren trombosis o embolias agudas pueden tratarse con heparina intravenosa, pues suele haber antitrombina normal suficiente para que actúe como cofactor de la heparina. Después del primer episodio tromboembólico hay que tratar a los pacientes con anticoagulantes orales durante toda la vida para evitar nuevas trombosis. Deben realizarse estudios familiares cuando se descubre a una persona con déficit de antitrombina, ya que hasta la mitad de los familiares pueden estar afectados. Las personas asintomáticas con déficit de antitrombina deben recibir tratamiento anticoagulante profiláctico con heparina o con infusiones de plasma para elevar la concentración de antitrombina antes de someterse a técnicas médicas o quirúrgicas capaces de aumentar el riesgo de trombosis. No se aconsejan los anticoagulantes orales de manera crónica hasta que las personas expuestas tengan un episodio de trombosis clínicamente evidente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Déficit de las proteínas C y S

La proteína C es una proteína hepática dependiente de la vitamina K que se une en la superficie de las células endoteliales a otra proteína, la trombomodulina, y se convierte en una proteasa activa por acción de la trombina (fig. 53-6). La proteína C activada, junto con la proteína S, provoca la proteólisis de los factores Va y VIIIa impidiendo la formación de fibrina. La proteína C activada también puede estimular la fibrinólisis y acelerar la lisis del coágulo. Los déficit de las proteínas C y S suelen ser procesos autosómicos dominantes, y el déficit de ambas proteínas puede causar un síndrome idéntico de trombosis repetidas y embolias pulmonares. También se han identificado moléculas malfuncionantes en algunos pacientes con trombosis. Además, los casos poco frecuentes de déficit homocigótico de la proteína C presentan coagulación intravascular fulminante en el período neonatal y requieren un diagnóstico y tratamiento inmediatos.

La correlación entre las concentraciones de las proteínas C y S y el riesgo de trombosis no es tan exacta como en el déficit de antitrombina III. En realidad, se ha descubierto a personas asintomáticas que tienen "déficit" de la proteína C. Además, en algunas familias bien estudiadas con déficit de proteína C, existen individuos asintomáticos que pueden tener concentraciones de proteína C tan bajas o más bajas aún que los familiares que sufren tromboembolias recidivantes. Estas observaciones suscitan la posibilidad de que en los pacientes con síntomas exista un cofactor que aún no se ha descubierto. Finalmente, como una fracción de la proteína S disponible está unida a la proteína de unión C4b y no puede participar en las reacciones de la coagulación, puede ser importante determinar ambas formas de la proteína S, la libre y la total, o contar con una determinación simultánea de la proteína de unión C4b para lograr la máxima exactitud.

Los pacientes heterocigotos que tienen déficit de las proteínas C o S y padecen episodios de trombosis agudas deben heparinizarse y someterse después a un tratamiento anticoagulante por vía oral. Existen, sin embargo, dos posibles problemas con el empleo de los anticoagulantes cumarínicos en estos pacientes. Primero, estos antagonistas de la vitamina K (fig. 102-1) que descienden la concentración de los factores procoagulantes II, VII, IX y X también pueden disminuir las concentraciones de las proteínas C y S lo suficiente para anular el efecto antitrombótico deseado. Además, hay pacientes con necrosis cutáneas inducidas por los cumarínicos que tienen déficit de la proteína C, lo que sugiere que este defecto puede predisponer a los pacientes a esa complicación rara pero grave de los anticoagulantes orales. Los pacientes con déficit homocigótico de la proteína C requieren periódicamente infusiones de plasma en vez de anticoagulantes orales

para evitar la coagulación intravascular recidivante y los fenómenos trombóticos.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Resistencia a la proteína C activada y mutación del factor V de Leiden

Algunos pacientes con tromboembolias venosas recidivantes o de presentación familiar se encontró que no mostraban prolongación del PTT cuando se añadía proteína C activada a su plasma. Luego se demostró que todos estos pacientes tienen una mutación idéntica: la arginina de la posición 506 del factor V está sustituida por glutamina. Esta sustitución elimina un lugar de ruptura de la proteína C en el factor V, lo que prolonga el efecto trombógeno de la activación del factor V. Aproximadamente 3% de la población de todo el mundo es heterocigota para esta mutación. La mutación no se encuentra en determinadas poblaciones como los asiáticos, los afroamericanos y los nativos americanos. Esta mutación puede explicar 25% de los pacientes que experimentan episodios repetidos de trombosis venosa profunda o de embolia pulmonar.

La heterocigosidad de este alelo aumenta siete veces el riesgo para toda la vida de que una persona presente tromboembolias venosas. El riesgo también aumenta uniformemente con la edad. En los homocigotos el aumento del riesgo es de 20 veces. Además, la heterocigosidad unida a la ingestión de anticonceptivos orales o al embarazo aumenta el riesgo 15 veces como mínimo. La herencia conjunta del factor V de Leiden y otro defecto de baja penetrancia, como el déficit de proteína C o S, también tiene efectos aditivos. Se están reevaluando muchos estudios anteriores sobre los factores de riesgo que predisponen a los pacientes a tromboembolias venosas para que se tenga en cuenta esta mutación frecuente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Mutación del gen de la protrombina

Una mutación puntual específica en el gen de la protrombina [conversión de G en A en la posición 20210 (G20210A)] también predispone a la trombosis venosa y a la embolia. Esta mutación se localiza en la región 3' no traducida del gen y da lugar a un incremento de 30% de las concentraciones plasmáticas de protrombina, bien a través de una traducción más eficiente o por una mayor estabilidad del mensaje. Los heterocigotos representan aproximadamente 18% de los casos con antecedentes familiares de trombosis venosa y 6% de los pacientes con episodios iniciales de trombosis venosa profunda.

La herencia de varias mutaciones aumenta el riesgo de trombosis. En el cuadro 102-3 aparece la relación entre las mutaciones conocidas y el tipo de trombosis. En el cuadro 102-4 se recogen los porcentajes de los pacientes con DVT y mutaciones conocidas.

Cuadro 102-3. Relación entre el defecto de la coagulación y la localización de la trombosis

Anomalía	Arterial	Venosa
Factor V de Leiden R506 Q	–	+
Protrombina G20210A	–	+
Antitrombina III	–	+
Proteína C	–	+
Proteína S	–	+
Homocisteinemia	+	+
Anticuerpo antifosfolípido[a]	+	+

[a] Anticuerpo anticardiolipina-anticoagulante lúpico.

Cuadro 102-4. Prevalencia de los defectos de la coagulación en los pacientes con trombosis venosa

Defecto	Prevalencia, %
Factor V de Leiden (Arg506Gln) R506 Q	12-40
Hiperhomocisteinemia	10-20
Protrombina G20210A	6-18
Déficit de antitrombina III y proteínas C y S	5-15
Síndrome de anticuerpo antifosfolípido	10-20

Tratamiento

A los pacientes que presentan tromboembolia venosa sin un claro factor predisponente, que tienen menos de 30 años y unos antecedentes familiares claros, o que han sufrido más de un episodio, hay que pedirles siempre análisis de antitrombina III, proteínas C y S, y factor V de Leiden. Las pacientes que padecen trombosis venosas profundas o embolias pulmonares durante el embarazo o mientras toman anticonceptivos orales tienen 30% de posibilidades de tener el factor V de Leiden.

Existe un mayor desacuerdo sobre la conducta terapéutica que debe aconsejarse a los pacientes con trastornos pretrombóticos hereditarios. Todos los pacientes deberían tratarse inicialmente con heparina, sea en dosis convencionales o en dosis bajas (cap. 103), seguida de la administración durante tres meses de anticoagulantes orales, como warfarina. Con esta pauta debe obtenerse un máximo de curaciones y de reendotelización de los vasos trombosados, y una mínima posibilidad de recidivas en los lechos vasculares lesionados. Todavía no hay acuerdo unánime sobre si los pacientes deben seguir tomando anticoagulantes a largo plazo (quizá durante toda la vida), algo que debe juzgarse después de considerar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio.

Los pacientes con déficit de antitrombina III que presentan síntomas tienen una elevada probabilidad de episodios afectados recidivantes y deben someterse a un tratamiento anticoagulante de por vida. Los pacientes con déficit de las proteínas C o S o que son heterocigotos para el factor V de Leiden, y los pacientes con protrombina G20210A, tienen menos probabilidades de un proceso recidivante. La anticoagulación prolongada debería reservarse hasta el segundo o posterior episodio de tromboembolia. Los pacientes homocigotos para el factor V de Leiden deben tratarse con anticoagulantes después del primer episodio, y todos los pacientes deben recibir tratamiento sustitutivo o profilaxis con heparina durante una intervención quirúrgica o después de un traumatismo; las mujeres que padecen estos defectos deberían evitar el consumo de anticonceptivos orales. Los familiares asintomáticos de los pacientes en quienes se ha comprobado la existencia de estos procesos deben estudiarse para determinar si son portadores del gen anómalo y, en este caso, tratarse profilácticamente pero sin recibir anticoagulantes hasta que tengan síntomas. Si no existe un defecto congénito que predisponga a un paciente a las trombosis, la aparición de una tromboflebitis recidivante o migratoria puede indicar la existencia de una neoplasia subyacente.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Disfibrinogenemias y defectos de la fibrinólisis

Se han descrito ya varias familias con trombosis venosas y embolias repetidas que se deben a defectos del fibrinógeno o del plasminógeno, o que tienen una síntesis o liberación disminuida del tPA. Aunque la mayor parte de las disfibrinogenemias producen hemorragias, algunas variedades se caracterizan por la liberación excesivamente rápida de fibrinopéptidos y por tromboembolias recidivantes. Los pacientes afectados por este trastorno y también los que tienen un plasminógeno anómalo que no se activa por acción de la estreptocinasa y urocinasa han sido tratados con buenos resultados con heparina y anticoagulantes orales. Los defectos en el contenido o la liberación del tPA no están completamente caracterizados. En un grupo de pacientes con trombosis venosas y embolias recurrentes no aumentó la actividad fibrinolítica de la sangre venosa al estimularla con isquemia local o con el ejercicio físico. El otro grupo de pacientes tenía menor actividad fibrinolítica en los extractos obtenidos de las venas en que se realizó biopsia. También existen pruebas de que los pacientes que padecen infarto agudo de miocardio a edades tempranas pueden tener deterioro de la fibrinólisis debido a la elevación en el plasma de las concentraciones del PAI, un inhibidor de las proteasas de serina que se une al tPA y que procede de las células endoteliales.

Además de los trastornos hereditarios que predisponen a los pacientes a las tromboembolias, hay muchas enfermedades frecuentes que se asocian a un mayor riesgo de trombosis (cuadro 53-5). Se dice que estos pacientes tienen un estado "hipercoagulable" o "pretrombótico". Este mayor riesgo se observa en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva crónica o que padecen neoplasias con metástasis, así como en los que se someten a intervenciones de cirugía mayor. En estos casos, la activación del factor hístico en los tejidos lesionados o isquémicos, o en el tumor metastásico, unida a la estasis venosa y a la lesión endotelial favorece la formación de trombos venosos y, más rara vez, arteriales. Varios procesos hematológicos, la hemoglobinuria paroxística nocturna, la trombocitemia esencial y la policitemia vera, predisponen a los pacientes a trombosis venosas y arteriales a través de diversos mecanismos relacionados con una viscosidad sanguínea aumentada y células sanguíneas anómalas. Las enfermedades que afectan a la célula endotelial, como el síndrome de Behçet, la enfermedad de Kawasaki y la homocistinuria, o la administración de fármacos como los anticonceptivos orales, que disminuyen los niveles de antitrombina III, o la L-asparaginasa que inhibe la formación de muchos factores de la coagulación, también pueden favorecer las trombosis. Así mismo se han observado trombosis asociadas a la administración en goteo del factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (*granulocyte-macrophage*

colony-stimulating factor, GM-CSF). El tamoxifén, un antagonista de los receptores estrogénicos, puede causar trombosis venosa por un mecanismo que no ha sido aclarado.

Las concentraciones plasmáticas de homocisteína influyen en el riesgo de tromboembolias venosas y arteriales. Las personas afectadas por el síndrome de la homocistinuria congénita, además de su constitución marfanoide, tienen una elevada incidencia de ictus y coronariopatías. Estos pacientes padecen también defectos enzimáticos bien conocidos (cap. 343), excretan homocisteína por la orina y tienen concentraciones elevadas en plasma de este aminoácido. También hay pacientes con fenómenos cerebrovasculares de aparición precoz y homocistinuria leve que pueden identificarse con la prueba de la sobrecarga de metionina. Los estudios epidemiológicos han demostrado que existe una relación entre la concentración de homocisteína más cercana a los límites normales y la arteriopatía coronaria. La carencia de vitamina B_{12} se observa en aproximadamente 30% de las personas mayores de 70 años de edad, da lugar a la elevación de la concentración de homocisteína y puede constituir una causa reversible de enfermedad trombótica.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Antonarakis SE: Molecular genetics of factor VIII gene and haemophilia A. Haemophilia 4:1, 1998 [PMID: 9873889]

Arnout J, Verylen J: Current status and implications of autoimmune anti-phospholipid antibodies in relation to thrombotic disease. J Thromb Haemost 1:931, 2003 [PMID: 12871358]

Blumenfeld A, Brenner B: Thrombophilia-associated pregnancy wastage. Fertil Steril 71:765, 1999

Crowther MA, Kelton JG: Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: A qualitative overview and proposed classification system. Ann Intern Med 138:128, 2003 [PMID: 12529095]

Feinstein DI: Lupus anticoagulant, anticardiolipin antibodies, fetal loss and systemic lupus erythematosus. Blood 80:859, 1992 [PMID: 1498328]

Hedner U: Recombinant factor VIIa (NovoSeven) as a hemostatic agent. Dis Mon 49:39, 2003 [PMID: 12525827]

High KA: Gene transfer as an approach to treating hemophilia. Semin Thromb Hemost 1:107, 2003

Lee C: Recombinant clotting factors in the treatment of hemophilia. Thromb Haemost 82:516, 1999 [PMID: 10605745]

Levi M, ten Cate H: Current concepts: Disseminated intravascular coagulation. N Engl J Med 341:586, 1999 [PMID: 10451465]

Mannucci PM: Hemophilia: Treatment options in the twenty-first century. J Thromb Haemost 1:1349, 2003 [PMID: 12871268]

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical | Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system | The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento antiplaquetario, anticoagulante y fibrinolítico: introducción

La trombosis arterial y venosa, junto con los fenómenos embólicos que la complican, constituye la causa principal de muerte en países desarrollados del planeta. Tan sólo en Estados Unidos, el infarto del miocardio (*myocardial infarction*, MI) y el accidente cerebrovascular tromboembólico causan más de 800 000 fallecimientos cada año, y también anualmente se observan entre 500 000 y dos millones de episodios tromboembólicos venosos (*venous thromboembolic events*, VTE), como son la trombosis venosa profunda (*deep venous thrombosis*, DVT) y la embolia pulmonar (*pulmonary embolism*, PE). Una característica común al tratamiento de *todas* las enfermedades vasculares tromboembólicas es el empleo de agentes antitrombóticos. Los antitrombóticos, que incluyen productos antiplaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos, se utilizan para evitar trastornos trombóticos, impedir o aplacar sus complicaciones y restaurar la permeabilidad vascular, para impedir la pérdida de funciones de tejidos, extremidades y órganos y también la vida. Del fenómeno patológico subyacente a la trombosis en diferentes lechos vasculares dependerá el tipo de agentes seleccionados: los fármacos que inhiben la activación y la agregación plaquetarias intervienen en forma primordial en el tratamiento de las arteriopatías; los que inhiben la generación de trombina y de fibrina participan decisivamente en el tratamiento de las venopatías.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

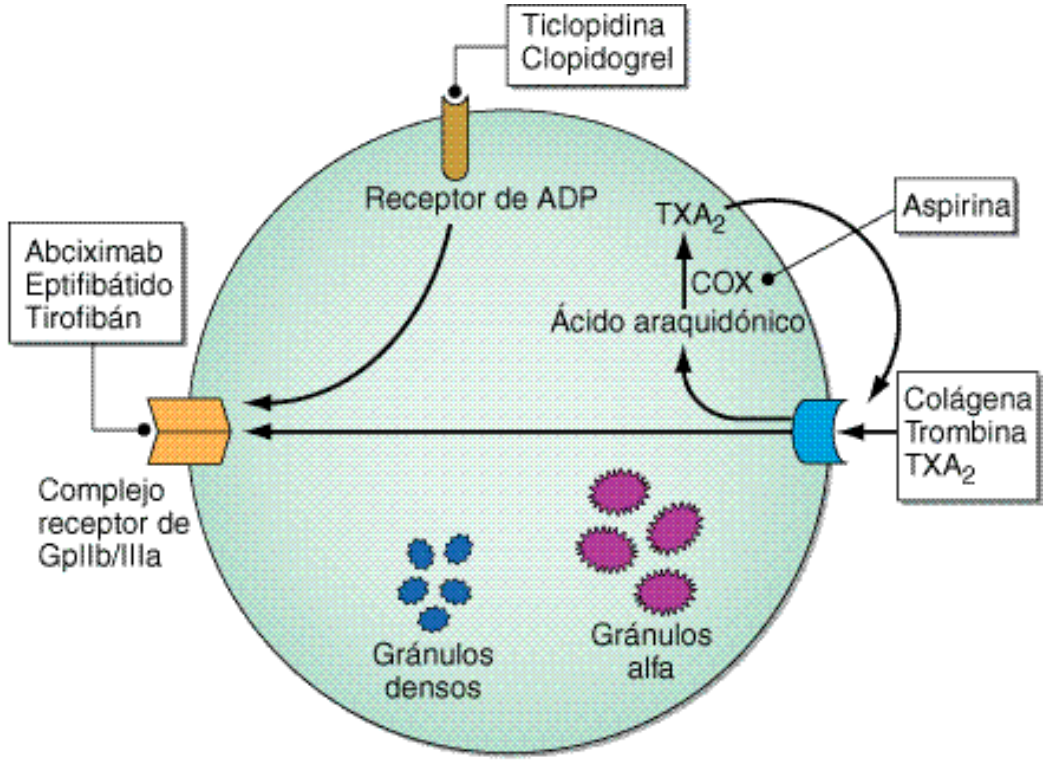
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fármacos antiplaquetarios

El tratamiento antiplaquetario disminuye 15% la mortalidad global por enfermedades vasculares, y 30% los trastornos vasculares no mortales. Se han planteado múltiples objetivos de dicha terapia (fig. 103-1) que incluyen la ciclooxigenasa (COX), los receptores de difosfato de adenosina (*adenosine diphosphate*, ADP) y la glucoproteína de adherencia plaquetaria (Gp) Ib, y la trombina, que es un agonista plaquetario. La prostaglandina E_1 y análogos estables de la prostaciclina inhiben la activación plaquetaria, al incrementar los niveles de monofosfato de adenosina (*adenosine monophosphate*, AMP) cíclico en los trombocitos. El dipiridamol inhibe la activación plaquetaria al impedir que la fosfodiesterasa aumente los niveles de AMP cíclico. La expresión de GpIIb/IIIa funcionalmente activa en la superficie plaquetaria es la vía final común de la activación de los trombocitos, sea cual sea el estímulo inicial, y por esa razón constituye un objetivo terapéutico lógico.

FIGURA 103-1.



Antiplaquetarios y sitios de acción para inhibir la función plaquetaria. Las tienopiridinas, la ticlopidina y el clopidogrel inhiben el receptor ADP de las plaquetas. La aspirina actúa sobre la ciclooxigenasa (COX) plaquetaria. Las desintegrinas se ligan a la vía final común de activación plaquetaria y la inhiben, en particular el complejo glucoproteína (Gp) IIb/IIIa. (TXA_2, tromboxano A_2).

Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico o aspirina inactiva de manera irreversible, por medio de acetilación, la activación de la sintasa-1 y -2 de prostaglandina H plaquetaria (COX-1 y -2). La inhibición de la COX hace que no se realice la síntesis de tromboxano A_2 y disminuya la secreción y la agregación plaquetaria. La aspirina sin recubrimiento entérico se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal superior y en el término de una hora de su ingestión se alcanzan concentraciones máximas en plasma (salicilatos). Los efectos de la aspirina en la función plaquetaria se manifiestan en el término de 1 h y persisten durante toda la vida de las plaquetas afectadas (una semana). Las reacciones tóxicas, que incluyen molestias gastrointestinales, pérdida de sangre y hemorragias sistémicas, dependen de la dosis. Dosis de aspirina de 30 mg/día son antitrombóticas. Se ha demostrado convincentemente que el fármaco es eficaz para tratar la angina de pecho estable e inestable, el infarto agudo de miocardio, el ataque isquémico transitorio y el accidente cerebrovascular incompleto, el accidente cerebrovascular después de operaciones de arteria carótida y la fibrilación auricular. La dosis mínima eficaz para estas indicaciones va de 75 a 325 mg/día. La aspirina disminuye la mortalidad después de operaciones de derivación de arteria coronaria. En sujetos con infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular, la aspirina evita de 35 a 40 incidentes cardiovasculares por 1 000 pacientes tratados (prevención secundaria). En lo que respecta a la prevención primaria en sujetos de más de 50 años y que tienen como mínimo un factor mayor de riesgo de arteriopatía coronaria, la aspirina evita cuatro episodios por 1 000 sujetos tratados. Es recomendable su uso después de operaciones de derivación arterial periférica y endarterectomía carotídea, y en personas con claudicación intermitente. A pesar de que brinda beneficios en comparación con el placebo, no se puede recomendar el uso de aspirina como elemento profiláctico de primera línea contra la tromboembolia venosa en casos de fractura del cuello del fémur, porque el efecto beneficioso de la aspirina es menor que el de los anticoagulantes.

Tienopiridinas

La ticlopidina y el clopidogrel son compuestos con semejanza estructural que inhiben de manera selectiva la agregación plaquetaria inducida por ADP, y tal vez la amplificación mediada por el ADP de la respuesta plaquetaria a otros agonistas. La ticlopidina es más eficaz que la aspirina para disminuir los episodios vasculares en muchas situaciones, pero el entusiasmo por su uso fue atemperado por la aparición de efectos tóxicos en el sistema hematológico, incluida la púrpura trombocitopénica trombótica (*thrombotic thrombocytopenic purpura*, TTP). El clopidogrel se absorbe de manera rápida, se metaboliza en alto grado e inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP, en una forma que depende de la dosis, y se puede detectar la inhibición 2 h después de la ingestión de 400 mg. La vida media plasmática del metabolito principal, SR 26334, se acerca a 8 h. Con dosis

diarias repetidas de 50 a 100 mg, se advierte al segundo día de tratamiento un 25 a 30% de inhibición de la agregación plaquetaria inducida por ADP, y se identifica un 50 a 60% de inhibición en estado de equilibrio diná-mico basal después de cuatro a siete días. La función plaquetaria se normaliza unos siete días después de administrar la última dosis de clopidogrel. El ensayo CAPRIE demostró una disminución pequeña del número de episodios isquémicos en pacientes con accidente cerebrovascular o infarto de miocardio recientes y en individuos con arteriopatía periférica sintomática asignados en forma aleatoria para recibir 75 mg/día de clopidogrel, en comparación con aspirina (5.32% en comparación con 5.83%). Gran parte de la diferencia en cuanto a la eficacia se observó en los pacientes incorporados al estudio por arteriopatía periférica sintomática, con una disminución del 23.8% en el riesgo relativo. En otra investigación (PCI-CURE) se demostró la ventaja del tratamiento previo con clopidogrel más aspirina, seguido de la administración a largo plazo, en comparación con aspirina sola en pacientes con síndromes coronarios agudos. El clopidogrel rara vez desencadena púrpura trombocitopénica trombótica.

Antagonistas de GPIIb/IIIa (αIIbβ3)

GpIIb/IIIa es miembro de la familia de las integrinas, que actúan como receptores. Estos receptores identifican la secuencia de aminoácidos arginina-glicina-aspartato (Arg-Gly-Asp; RGD), que constituye la secuencia de reconocimiento de la adhesión a células presente en proteínas adherentes como el fibrinógeno. Se han estudiado ampliamente tres inhibidores parenterales potentes de GpIIb/IIIa (desintegrinas) principalmente en situaciones de intervención coronaria percutánea, angina de pecho inestable e infarto del miocardio sin onda Q. Abciximab (c7E3 Fab) es un fragmento Fab monoclonal quimérico de proteína humana y murina que se liga a GpIIb/IIIa. El eptifibátido es un heptapéptido cíclico sintético con una secuencia KGD más específica contra GpIIb/IIIa que la secuencia RGD. El tirofibán es un peptidomimético sintético basado en la secuencia RGD. En términos generales, no se han obtenido buenos resultados con los inhibidores de GpIIb/IIIa por vía oral en comparación con la vía intravenosa.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

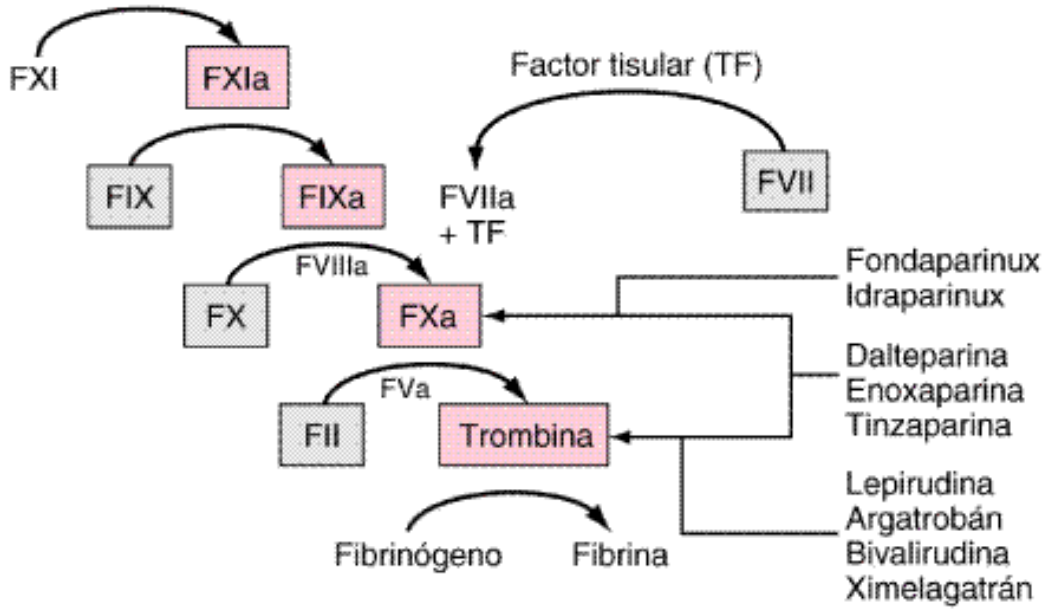
Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Anticoagulantes

Los fármacos anticoagulantes se utilizan para evitar y tratar la trombosis en pacientes médicos y quirúrgicos. Están en fase de obtención anticoagulantes de espectro limitado (que actúan en una sola proteína), como el fondaparinux y el ximelagatrán, para sustituir a los anticoagulantes de espectro más amplio (como heparina y warfarina). En la figura 103-2 se señalan las moléculas que constituyen el blanco de la acción de algunos agentes escogidos. Entre las características anticoagulantes buscadas están la distribución después de administración oral y la no obligación de vigilancia terapéutica.

FIGURA 103-2.



Los anticoagulantes y sus sitios moleculares de anticoagulación. La heparina no fraccionada actúa sobre los factores de coagulación de serina proteasa (destacados en rojo pálido); la warfarina modifica los factores dependientes de vitamina K (en gris pálido); los basados en pentasacáridos como el fondaparinux e idraparinux son inhibidores selectivos del factor Xa; las heparinas de bajo peso molecular actúan sobre el factor Xa y la trombina, preferentemente el primero, y los inhibidores directos de la trombina actúan selectivamente sobre la trombina. TF, factor tisular (*tissue factor*).

Heparina

La heparina comercial no fraccionada (*unfractionated heparin*, UFH), que se obtiene de la mucosa de los pulmones de bueyes o de intestino porcino, es una mezcla heterogénea de polisacáridos

altamente sulfatados (glucosaminoglucanos) con masas moleculares que varían de 4 a 30 kDa, y con una masa molecular media de casi 15 kDa (aproximadamente 45 U de sacárido). Las moléculas de UFH contienen una secuencia de pentasacárido peculiar distribuida de manera aleatoria, que se liga a la antitrombina. La unión con UFH potencia el efecto anticoagulante natural de la antitrombina y con ello se acelera la unión y la inactivación de proteasas séricas, como los factores de coagulación de la vía común, factor Xa y trombina. La heparina muestra actividad después de inyección intravenosa o subcutánea. Los sistemas de distribución que utilizan aminoácidos sintéticos como el *N*-[8(2-dihidroxibenzoil) amino] caprilato sódico (*sodium N-[8(2hidroxybenzoil) amino] caprylate*, SNAC) facilitan la absorción de la heparina oral en el intestino. La vida media de la heparina se prolonga conforme se aumentan las dosis. El aclaramiento de una dosis intravenosa de 100 U/kg se produce con una vida media de 1 h, aproximadamente. La heparina es captada por el sistema reticuloendotelial y metabolizada por el hígado. Los productos del metabolismo son excretados por la orina. Es probable que la resistencia "verdadera" a la heparina, que se manifiesta por respuestas inadecuadas anticoagulante [prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada (*activated partial thromboplastin time*, aPTT)] y antitrombótica (actividad contra el factor Xa), de lo que en otras circunstancias se percibiría como una dosis adecuada de heparina, sea debida a la unión inespecífica de la heparina a leucocitos, células del endotelio vascular y proteínas de fase aguda. En la resistencia "aparente" a la heparina, que suele ser consecuencia de mayores niveles del factor VIII, el aPTT puede ser normal o cercano a lo normal, en tanto que la determinación cuantitativa de la actividad contra el factor Xa indica que el nivel de actividad de la heparina está dentro de límites terapéuticos. El simple aumento de la dosis de heparina para alcanzar el aPTT deseado sin necesidad de una determinación cuantitativa de control del anticoagulante, puede originar un peligro notable de hemorragia. Estas variables justifican la vigilancia minuciosa por medio de pruebas de laboratorio, cuando se administra heparina.

Heparinas de bajo peso molecular

Las heparinas de bajo peso molecular (*low-molecular-weight heparins*, LMWH) provienen de la degradación enzimática o química de la UFH, hasta que se obtiene una mezcla de glucosaminoglucanos con una masa molecular media de 5 kDa, aproximadamente (en promedio, 18 U de sacáridos). Las LMWH se ligan a la antitrombina, a través de la misma secuencia de pentasacáridos que la UFH. Dado que predominan las moléculas con una longitud menor de 18 U de sacáridos, las LMWH poseen escasa actividad antitrombínica, en comparación con la actividad contra el factor Xa, y la administración de dichas heparinas no puede vigilarse mediante el aPTT. La heparina comercial no fraccionada posee una razón de actividad anti-factor Xa/antitrombina de 1:1, pero con LMWH se han señalado razones de 1.9:1 a 4.1:1. Las LMWH difieren en su grado de liberación del inhibidor de la vía del factor hístico, el grado de sulfatación y el de estimulación de la liberación del factor de von Willebrand. Aspectos como la mejor biodisponibilidad, escasa unión inespecífica y una vida media que no depende de la dosis, facilitan la aplicación subcutánea una o dos veces al día, basándose únicamente en el peso corporal y sin necesidad de vigilancia con métodos de laboratorio. Las heparinas de bajo peso molecular son eliminadas por mecanismos

renales; en consecuencia, es mejor no utilizarlas varias veces al día en individuos con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor de 30 ml/min). Durante la administración de dichas heparinas y de UFH puede haber incremento reversible del nivel de transaminasas hepáticas. Las LMWH se acompañan de una menor frecuencia de trombocitopenia inducida por heparina (*heparin-induced thrombocytopenia*, HIT) (cap. 101) y de osteopenia que la UFH, pero son neutralizadas solamente en forma parcial (en promedio, 60%) por el sulfato de protamina.

Heparinoides

El sulfato de dermatano, un heparinoide, actúa como anticoagulante al activar el cofactor II de heparina. El danaparoide es una mezcla de glucosaminoglucanos obtenida de la mucosa del intestino de cerdos, y está compuesta por sulfato de heparano (84%), sulfato de dermatano (12%) y sulfato de condroitina (4%). El danaparoide posee una razón de actividad anti-factor Xa/ antitrombina mayor de 22:1. La capacidad del danaparoide de mostrar reacción cruzada con la heparina y su vida media más larga (24 h) lo hacen un producto menos deseable que un inhibidor directo de la trombina para el tratamiento de pacientes con HIT, que constituye la indicación principal para el empleo de heparinoides.

Pentasacáridos

El fondaparinux es un pentasacárido sintético que inhibe de manera indirecta y selectiva el factor Xa. Se administra por vía subcutánea y no necesita vigilancia terapéutica seriada. La eliminación del producto se prolonga en individuos con insuficiencia renal, en sujetos mayores de 75 años y en quienes pesan menos de 50 kg. Se utiliza predominantemente para la tromboprofilaxis en sujetos con fractura del cuello femoral sometidos a intervención quirúrgica, y en pacientes a los que se practica sustitución electiva de la articulación de la rodilla o de la cadera. No se liga al factor plaquetario 4 y puede originar menos trombocitopenia inducida por heparina que la UFH y las LMWH. El idraparinux, pentasacárido de larga acción, tiene una vida media de 130 h, lo cual podría facilitar su administración sólo una vez por semana para la prevención primaria, secundaria, o de ambos tipos, de problemas tromboembólicos.

Inhibidores directos de la trombina

A pesar de la eliminación de toda la exposición a heparina y de la recuperación del número de plaquetas, las personas con trombocitopenia inducida por heparina (HIT) aislada y confirmada serológicamente tienen un riesgo de hasta el 50% de presentar un episodio trombótico confirmado en un lapso de 30 días después del diagnóstico de HIT. La tendencia protrombótica persistente que se observa en casos de HIT, la presencia de trombos en HIT con trombosis, y la indicación original para administrar heparina justifican el empleo de otro tipo de anticoagulant como los inhibidores directos de la trombina (*direct thrombin inhibitors*, DTI) después de interrumpir el uso de heparina.

Lepirudina

La lepirudina es una hirudina recombinante que, a diferencia de la hirudina original de la saliva de

las sanguijuelas que se usa con fines medicinales, no está sulfatada en la tirosina 63 y posee una leucina en posición 1. Es un inhibidor directo de la trombina potente e irreversible que no tiene homología estructural con la heparina, que no muestra reacción cruzada con ella, y con vida media corta (1.5 h); inactiva la trombina ligada a coágulos y puede ser monitorizada por la determinación del aPTT o el tiempo de coagulación de ecarina. En sujetos con HIT que reciben lepirudina, en comparación con testigos históricos, disminuye en más de un 50% la cifra de fallecimientos, amputaciones y nuevas crisis tromboembólicas. Las recomendaciones actuales para la posología de la lepirudina contra HIT aguda indican que se administren 0.4 mg/kg de peso corporal en forma de bolo intravenoso, seguidos de 0.15 mg/kg/h (hasta 110 kg de peso). El valor de aPTT deseado es 1.5 a 2.5 veces la mediana correspondiente a límites normales. La concentración de lepirudina en plasma que se busca obtener durante la intervención de derivación cardiaca es de 2.0 μg/ml. Se ha utilizado la lepirudina subcutánea en forma extrahospitalaria para tratar a individuos con HIT y a enfermos refractarios a otros anticoagulantes. Los principales inconvenientes del uso de lepirudina son el hecho de no disponer de un antídoto, los cuidados extremos necesarios cuando se administra a sujetos incluso con insuficiencia renal leve, y su capacidad inmunógena. Se necesitan reducciones importantes de la administración en bolo y en infusión en pacientes cuya depuración de creatinina es menor de 60 ml/min. Conviene no usar la lepirudina o administrarla con sumo cuidado en pacientes en hemodiálisis y en la insuficiencia renal aguda. Un 40% aproximadamente de los pacientes con HIT que reciben lepirudina terminan por mostrar anticuerpos IgG contra hirudina, que disminuyen la eliminación del producto por los riñones en vez de ejercer cualquier efecto neutralizante *in vivo*. Esta intensificación del efecto anticoagulante justifica en muchos casos una disminución importante de la velocidad de infusión.

Argatrobán

El argatrobán es un inhibidor directo de la trombina, sintético, de molécula pequeña, derivado de la L-arginina, y de acción rápida y reversible, que puede inhibir la trombina libre y ligada a fibrina. Ejerce sus efectos antitrombóticos al inhibir la formación de fibrina mediada por trombina, la activación de los factores V, VII y XIII de la coagulación, y la activación de las plaquetas. No muestra reacción cruzada con la heparina. El producto es metabolizado en el hígado y excretado por la bilis, y su vida media es de 40 min. Se necesita disminuir la dosis en personas con hepatopatía importante. En HIT, quienes reciben argatrobán muestran una disminución significativa de la incidencia combinada de muerte, amputación y nuevos episodios tromboembólicos, en comparación con los testigos. La velocidad inicial de infusión recomendada es de 2 μg/kg/min, con una cifra fijada como meta del aPTT de 1.5 a tres veces el valor basal. La prolongación del tiempo de protrombina (*prothrombin time*, PT) dificulta enormemente la medición exacta del Índice Internacional Normalizado (*International Normalized Ratio*, INR) durante el cambio a warfarina oral. Se logra un efecto anticoagulante adecuado con mínimo peligro de hemorragias con la administración en bolo de 350 μg de argatrobán/kg de peso, y a continuación 25 μg/kg/ min ajustado para obtener un tiempo de coagulación activada de 300 a 450 s, y al mismo tiempo

permite obtener buenos resultados en individuos con HIT sometidos a intervención coronaria percutánea (*percutaneous coronary intervention,* PCI).

Bivalirudina

La bivalirudina es un inhibidor directo de la trombina, bivalente y semisintético, compuesto por un análogo dodecapéptido de la terminación carboxi de la hirudina. Posee cuatro residuos de glicina que se unen al exositio 1 de la trombina y fracciones de unión al sitio activo de la trombina. La bivalirudina tiene una vida media muy breve (25 min) y es un DTI reversible. Se utiliza predominantemente en PCI, donde tiene una eficacia por lo menos igual que la heparina, pero con un mejor perfil de seguridad.

Ximelagatrán

El ximelagatrán es un profármaco del DTI melagatrán para administración oral. Se administra en dosis fijas, no necesita mediciones seriadas de vigilancia terapéutica ni tiene interacciones importantes y manifiestas con alimentos o medicamentos. Se absorbe rápidamente (alcanza niveles máximos en 15 a 30 min) y es transformado en muy breve plazo en melagatrán (niveles máximos en el término de 1 a 2 h). El melagatrán es eliminado por los riñones. Se liga al sitio activo de la trombina, con lo cual inhibe la activación mediada por trombina de factores de coagulación y plaquetas. Es activo contra la trombina libre y la ligada en coágulos. El ximelagatrán es un producto prometedor para tratar VTE agudos, como terapia a largo plazo de la fibrilación auricular, y para evitar VTE en casos de alto riesgo como serían el posoperatorio y la HIT. Se han señalado anormalidades reversibles de la función hepática.

Warfarina

La warfarina inhibe la epoxidorreductasa de vitamina K y la reductasa de vitamina K, de modo que inhibe la γ-carboxilación de residuos del ácido glutámico exclusivos en el extremo N de la protrombina; los factores VII, IX y X; y las proteínas C y S. La inhibición de la γ-carboxilación permite la síntesis de proteínas de coagulación hipofuncionales, que no son capaces de ligarse a superficies celulares para mediar las reacciones de coagulación. La warfarina que se expende en el comercio es una mezcla racémica de las formas levo y dextro del producto. La vida media de la warfarina en plasma es de 36 h, aproximadamente. Las vidas medias del factor X y de la protrombina son mayores de dos días, razón por la cual, para que disminuyan los niveles de todas las proteínas de la coagulación que dependen de la vitamina K hasta límites terapéuticos (casi 20% del normal), se necesitan cuatro a cinco días de administración de warfarina. La dosis del anticoagulante depende del aporte alimentario de vitamina K, de la función hepática, de trastornos médicos coexistentes, de fármacos concurrentes y de la presencia o ausencia de una mutación frecuente en el gen 2C9 del citocromo P450. El metabolismo de la warfarina es modificado por otros medicamentos metabolizados por el citocromo P450, por fármacos que desplazan la warfarina unida a la albúmina y disminuyen la absorción gastrointestinal, y por antibióticos que alteran la flora natural del colon (que sintetiza en forma endógena la vitamina K). La medición del tiempo de protrombina es útil para la vigilancia seriada del tratamiento con warfarina, porque con este método

se valoran tres proteínas de coagulación que dependen de la vitamina K (factores VII, X y protrombina). El tiempo de protrombina es particularmente sensible a la deficiencia del factor VII; con una vida media de 4 a 6 h, el nivel de factor VII puede disminuir rápidamente tras sólo un día de tratamiento con warfarina y prolongar el PT. Las grandes dosis iniciales de warfarina originan una disminución más rápida de los niveles del factor VII, retraso de la obtención de PT estable, disminución repentina en los niveles de proteína C y predisposición a necrosis cutánea inducida por warfarina. El INR es un método que estandariza las cuantificaciones del PT. Cada nuevo reactivo del PT (tromboplastina) es calibrado comparándolo con la tromboplastina de referencia de la Organización Mundial de la Salud. De ahí se infiere la sensibilidad relativa del preparado desconocido (problema), en comparación con la tromboplastina de referencia, que se conoce con el nombre de Índice Internacional de Sensibilidad (*International Sensitivity Index*, ISI). Ajustando según el ISI una tromboplastina particular, el INR, definido como razón PT (el PT del paciente dividido por el PT normal medio), que se habría obtenido si se hubiera usado la tromboplastina de referencia. El INR se calcula por medio de la fórmula siguiente: INR = (razón de PT)^{ISI}. Se recomienda para todas las indicaciones un INR de 2.0 a 3.0, excepto para el implante de prótesis valvulares mecánicas en el corazón y la profilaxis contra infarto de miocardio recurrente, situaciones en las cuales se sugiere administrar dosis mayores de warfarina (INR de 2.5 a 3.5), y la profilaxis primaria en los casos en que habitualmente se desea un INR menor de 2.0. En parte debido a que muchos pacientes con anticoagulantes lúpicos presentan prolongación de los PT iniciales, tal vez el INR no sea un método preciso para la vigilancia seriada del tratamiento con warfarina en esa situación. Entre los factores que contribuyen a la hemorragia que surge con el uso de warfarina están un INR >3.0, la presencia de lesiones estructurales del aparato digestivo, la administración concomitante de antiplaquetarios, la hipertensión, la nefropatía y la enfermedad cerebrovascular. La hemorragia en vísceras durante el uso de warfarina suele culminar en la identificación de lesiones estructurales. En las embarazadas, la warfarina puede originar una embriopatía que consiste en hipoplasia nasal y epífisis punteada. El riesgo alcanza su máximo entre las seis y 12 semanas de gestación y puede reflejar el efecto de la warfarina sobre la osteocalcina, proteína de la matriz ósea dependiente de la vitamina K. Casi todos los médicos evitan usar la warfarina en embarazadas. La necrosis cutánea inducida por warfarina constituye una complicación devastadora del tratamiento con este anticoagulante, surge durante la primera semana de tratamiento y se vincula en algunos casos con deficiencia de proteína C. Las lesiones cutáneas suelen comenzar en zonas corporales con grasa (como las mamas, el abdomen o los muslos) y asumen la forma de placas eritematosas que evolucionan hasta formar ampollas, seguidas de necrosis perfectamente delimitada de la piel. La biopsia cutánea pone de relieve una trombosis generalizada de los vasos. El síndrome del "dedo del pie azul" es un cuadro poco común descrito en individuos que tienen un trastorno vascular aterosclerótico subyacente y que reciben warfarina. Los síntomas iniciales son propios de la ateroembolia e incluyen isquemia de los dedos del pie (dedos violáceos), *livedo reticularis*, gangrena, dolor abdominal, o síntomas de infarto renal. En la biopsia de piel se identifican émbolos de colesterol en el síndrome del "dedo del pie azul".

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Medical McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Fármacos fibrinolíticos

Casi todos los agentes trombolíticos son formas recombinantes de activadores fisiológicos del plasminógeno (*plasminogen activators*, PA) que difieren por su vida media plasmática, su especificidad por la fibrina, su uso clínico principal, su estrategia de infusión principal y la inmunogenicidad. Los PA terapéuticos se han obtenido teniendo como modelo el activador de plasminógeno de tipo hístico endógeno (*tissue-type plasminogen activator*, t-PA) o la urocinasa que transforma el plasminógeno en la enzima activa plasmina. Esta última degrada el fibrinógeno y la fibrina en los productos de degradación de la fibrina o del fibrinógeno. Los objetivos importantes del desarrollo de nuevos trombolíticos incluyen una mayor especificidad por la fibrina, para disminuir en teoría las complicaciones hemorrágicas; prolongar la vida media plasmática inicial para facilitar la administración endovenosa rápida (en bolo) y reducir la sensibilidad a la inactivación por el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (*plasminogen activator inhibitor*, PAI).

Estreptocinasa

La estreptocinasa se obtiene de cultivos de estreptococos β-hemolíticos. En sí misma, no posee actividad activadora del plasminógeno, pero al formar complejos con este último transforma otras moléculas de plasminógeno en plasmina. No muestra selectividad por la fibrina, porque el llamado estado lítico que es consecuencia de su uso terapéutico es causado por lisis de fibrinógeno y también de fibrina. La función plaquetaria a veces se perturba porque la plasmina ocasiona proteólisis de receptores fundamentales de la membrana plaquetaria. La vida media de la estreptocinasa es de 20 min, aproximadamente. Es una proteína bacteriana y por ello es antigénica; se producen reacciones alérgicas hasta en 6% de los enfermos, y en cerca de 0.1% de los pacientes surge anafilaxia. Los individuos expuestos previamente a la estreptocinasa o que han sufrido infecciones estreptocócicas pueden tener niveles de anticuerpos contra estreptococos lo suficientemente altos para neutralizar la actividad de la enzima. La estreptocinasa se ha utilizado preferentemente para tratar VTE e infarto de miocardio y también para combatir la trombosis asociada con la aplicación de catéteres en vena central.

Activador de plasminógeno de tipo urocinasa

La urocinasa original se obtiene de cultivos de células renales de fetos humanos. La recombinante de peso molecular alto se produce a partir de cultivos de tejidos de mamíferos no humanos. La urocinasa no muestra selectividad por la fibrina y por ello origina un estado lítico. Su vida media es

cercana a 20 min y se utiliza para tratar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto de miocardio, trombosis arterial periférica y oclusión de catéteres.

Activador de plasminógeno de tipo tisular

El activador de plasminógeno de tipo tisular recombinante (*recombinant tissue-type plasminogen activator*, rt-PA) muestra gran afinidad *in vitro* por la fibrina, con la cual forma un complejo ternario junto con plasminógeno. A pesar de que se ha señalado su especificidad por la fibrina, surge el estado lítico con las dosis utilizadas comúnmente. Las complicaciones hemorrágicas con t-PA son semejantes a las que surgen con estreptocinasa o urocinasa. La vida media de t-PA se acerca a 5 min, y por ello se usa para combatir trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular trombótico agudo y disfunción de catéteres en vena central.

Variantes del activador de plasminógeno de tipo tisular

PA recombinante (r-PA; reteplase) es un mutante por deleción no glucosilado de t-PA humano "natural" que está compuesto solamente por los dominios kringle 2 y de proteasa de la molécula original. La falta del dominio "en dedo" hace que tenga menor afinidad por la fibrina. La falta de glucosilación, del dominio en dedo y del dominio del factor de crecimiento epidérmico, hace que su vida media se amplíe (15 min en comparación con 5 min). El TNK-t-PA difiere del t-PA en tres grupos de mutaciones. Las mutaciones $Asn^{117} \rightarrow Gln$ y $Thr^{103} \rightarrow Asn$ hacen que la depuración desde el plasma sea menor y surja una mayor especificidad por la fibrina. La mutación Lys^{296}-His^{297}-Arg^{298}-$Arg^{299} \rightarrow$ Ala-Ala-Ala-Ala hace que aumente 80 veces la resistencia a PAI-1. Las vidas medias más largas de r-PA y de TNK-rt-PA en comparación con rt-PA facilitan la administración endovenosa rápida (en bolo) principalmente contra la trombosis coronaria aguda.

Fibrinolíticos nuevos diferentes de t-PA

La prourocinasa glucosilada recombinante es un PA de acción rápida e innocuo, específico de la fibrina. La estafilocinasa producida por *Staphylococcus aureus* muestra importante actividad trombolítica, pero puede ser inmunógena. El PA de la saliva del vampiro *(Desmodus rotundus)* que posee una homología de 85% de su estructura primaria con el t-PA humano pero que no posee el dominio kringle 2, es un fármaco promisorio como trombolítico potente. Alfimiprasa es un trombolítico nuevo, que aprovecha la acción de la fibrolasa, proteína derivada del veneno de serpiente. Dicho producto es un fibrinolítico directo (no un PA), neutralizado por la α_2-macroglobulina, que pudiera utilizarse provechosamente como trombolítico rápido e innocuo, administrado por catéter.

Hemorragia por la terapia con trombolíticos

La pérdida hemática asociada con todos los PA se debe a la incapacidad de la plasmina para diferenciar entre trombos hemostáticos y patológicos. Las complicaciones hemorrágicas van desde la pérdida de poca sangre hasta una hemorragia que entraña riesgo vital incluida la hemorragia intracraneal. Entre los factores vinculados con un mayor peligro de hemorragia intracraneal están la

senectud, ser del sexo femenino, etnia negra, presión arterial sistólica de 140 mmHg o mayor, presión arterial diastólica de 100 mmHg o mayor, antecedente de accidente cerebrovascular, dosis de t-PA mayores de 1.5 mg/kg y menor peso corporal. La capacidad de un agente trombolítico (PA) para diferenciar entre el plasminógeno en la circulación general y el que aparece en la superficie de la fibrina, es el elemento que rige su especificidad por esta última. La activación de plasminógeno ligado a fibrina hace que se genere plasmina ligada a fibrina, protegida de inactivación por la α_2-antiplasmina. La plasmina ligada genera productos solubles de degradación de la fibrina, en tanto que la circulante degrada el fibrinógeno en productos de degradación de este último. La alta especificidad por la fibrina, según especialistas, se vincula con un menor peligro de complicaciones hemorrágicas, en el supuesto de que la plasmina que se encuentra en la superficie de fibrina de un trombo restringirá su actividad solamente en esa superficie. El criterio anterior no ha sido reforzado por datos obtenidos de ensayos clínicos a gran escala. A diferencia de lo que se observa en el infarto agudo de miocardio en que se necesita administrar por vía intravenosa rápida un PA para facilitar la lisis inmediata de un trombo relativamente pequeño, la lisis de trombos de diámetro mayor que han estado en la circulación periférica por más tiempo se logra mejor con el goteo por catéter de un PA, durante varias horas o días. Los fármacos elaborados para ser administrados por vía endovenosa rápida y así combatir la trombosis coronaria aguda (como r-PA y TNK-t-PA) pueden originar pérdida de la especificidad por la fibrina, acumulación del fragmento X y mayores cifras de hemorragia si se aplican por goteo continuo durante largo tiempo.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa

(fig. 103-3) Las consecuencias clínicas principales de DVT de una extremidad incluyen el síndrome postrombótico (hinchazón, dermatitis por estasis, úlceras y claudicación, todos causados por insuficiencia venosa), PE y embolia paradójica que culmina en accidente cerebrovascular. Las principales consecuencias clínicas de PE comprenden cuadros crónicos de disnea, hipertensión e infarto pulmonares y muerte. La DVT tratada inadecuadamente, que abarque las venas poplíteas u otras en zonas más proximales del miembro pélvico, se acompaña de un riesgo de 20 a 50% de recidiva clínicamente importante, y muestra un vínculo fuerte con la embolia pulmonar sintomática y mortal. El sujeto con PE suele fallecer más a menudo en el término de dos días de haber comenzado el cuadro, si no fue tratado. Las cifras de mortalidad por todas las causas en pacientes con PE tratados alcanzan 11% a las dos semanas y 17% a los tres meses.

FIGURA 103-3.



Fases de la anticoagulación contra episodios tromboembólicos venosos. El tratamiento con anticoagulantes contra un episodio de tromboembolia venosa se divide en tres fases. La anticoagulación de fase aguda suele consistir en varios días de tratamiento parenteral con heparina no fraccionada intravenosa o heparina de bajo peso molecular (LMWH) subcutánea. El tratamiento de fase aguda suele durar como mínimo cuatro días, hasta que se alcance la anticoagulación con dosis estables o se llegue a la fase "subaguda". Por costumbre, la anticoagulación de fase subaguda se realiza con warfarina por vía oral durante un período de hasta seis meses. La administración de heparina de bajo peso molecular puede hacer que la anticoagulación de fase subaguda sea mejor y más cómoda para poblaciones particulares. La anticoagulación de fase crónica, a largo plazo, comprende terapia de idéntica intensidad a la empleada durante la fase subaguda en pacientes de alto riesgo y warfarina de intensidad atenuada en otros. INR, índice internacional normalizado; SC, vía subcutánea.

Trombosis venosa profunda de la pantorrilla

La DVT de pantorrillas y la DVT de zona proximal pueden considerarse como entidades separadas en sus comienzos, pero el 15 a 25% de las DVT en la pantorrilla se propagan y transforman en DVT proximal. La DVT sintomática y asintomática de la pantorrilla al parecer muestra propagación con igual frecuencia. Esta "conversión proximal" hace que lo que en el comienzo fue DVT de la pantorrilla, sea tan peligrosa como cualquier DVT proximal. Se ha señalado que la conversión a la forma proximal se produce en el término de las primeras dos semanas después del diagnóstico en la mayor parte de los casos, y justifica un tratamiento intensivo. El objeto esencial del tratamiento de DVT de la pantorrilla debe ser evitar que se transforme tempranamente en la variante proximal. Las estrategias terapéuticas en caso de DVT aislada en la pantorrilla varían desde terapia idéntica a la utilizada contra DVT proximal, hasta el hecho de no emprender en absoluto farmacoterapia alguna. El tratamiento apropiado, situado en el punto medio entre los dos extremos en cuestión incluye la vigilancia a base de ultrasonogramas dúplex seriados (dos veces por semana durante dos a tres semanas) y comenzar la terapia solamente en caso de que haya conversión proximal, y también ciclos breves de anticoagulantes corrientes. La vigilancia seriada al parecer es especialmente prudente en situaciones como hemorragia reciente gastrointestinal, en la que los peligros de los anticoagulantes posiblemente sean mayores que los beneficios. La DVT situacional de pantorrilla (DVT con un factor desencadenante claro) puede ser tratada de manera innocua con anticoagulantes sólo por seis semanas, en el supuesto de que se resolvió la enfermedad o el trastorno desencadenante. En la mayor parte de los casos no se recomienda colocar un filtro en vena cava inferior (*inferior vena cava*, IVC), para la DVT de la pantorrilla.

Trombosis venosa profunda proximal

Los objetivos del tratamiento de la DVT proximal incluyen restaurar la permeabilidad venosa y evitar la embolización, la extensión del trombo, la recurrencia temprana y la tardía, y el síndrome postrombótico. Estudios hechos antes de que se emplearan sistemáticamente los anticoagulantes demostraron que el 20% de los pacientes con trombosis venosa profunda no tratada fallecían por PE. Con la administración endovenosa de UFH ajustada según el aPTT y con LMWH cuantificada con base en el peso se evita eficazmente la embolización, la extensión del trombo y la recidiva. Las

heparinas de bajo peso molecular al parecer son un poco mejores (pero en grado significativo), que la heparina corriente para restaurar el libre tránsito venoso y pueden disminuir la incidencia del síndrome postrombótico temprano. La colocación de un filtro en vena cava inferior evita la PE a corto plazo, pero probablemente a expensas de una cifra mayor de recidiva de DVT a largo plazo.

Embolia pulmonar

En términos generales, la embolia pulmonar aguda debe ser combatida por los mismos medios que se usan para la DVT proximal aguda. Es recomendable comenzar la administración de anticoagulantes en el momento en que se sospecha la embolia pulmonar, incluso antes de practicar pruebas diagnósticas. Se ha demostrado que las LMWH son seguras y eficaces en individuos con PE aguda tratados en el hospital. Está en fase de investigación el tratamiento ambulatorio de la embolia pulmonar. La colocación de un filtro en IVC en el momento del diagnóstico de la embolia pulmonar, por lo regular se reserva para personas que muestran contraindicaciones absolutas para usar anticoagulantes. La colocación de filtros podría ser una medida razonable en sujetos escogidos, con algún trastorno cardíaco o pulmonar primario, que según los expertos, conlleva elevado peligro de muerte en caso de embolia pulmonar incluso pequeña. Quizá no esté indicada la colocación de un filtro por DVT "libre y flotante".

Anticoagulación inicial por VTE

La anticoagulación inicial es el tratamiento que se comienza en el momento de diagnosticar tromboembolia venosa y que continúa hasta que se logra estabilidad, por lo común con medidas a largo plazo y productos por vía oral. El tratamiento con heparina o LMWH debe comenzar tan pronto como sea posible, salvo que exista alguna contraindicación absoluta. El retraso en alcanzar la intensidad terapéutica de las primeras medidas parenterales puede agravar la cifra de recidiva de VTE a largo plazo. Alcanzar una cifra prefijada de aPTT como objetivo, se facilita con la administración inicial de heparina calculada según el peso corporal (80 U/kg por vía endovenosa rápida seguidas de 18 U/kg/h) con ajustes ulteriores de la dosis basados en cualquier nomograma estandarizado y publicado. Se considera que la cifra de aPTT que guarda relación con un nivel de actividad anti-FXa de 0.3 a 0.7 UI/ml posee suficiente actividad terapéutica. Habrá que medir el aPTT cada 4 a 6 h hasta que sobrepase el valor mínimo del intervalo establecido como objetivo. Las dosis fijas administradas por vía endovenosa rápida y la infusión inicial son técnicas preferidas por algunos clínicos y no son necesariamente peores que las dosis basadas en el peso. Entre las contraindicaciones absolutas para administrar heparina están la hemorragia activa, la HIT o antecedente de haberla padecido y la hipersensibilidad conocida a UFH o productos porcinos. Los pacientes con DVT aguda y hemorragia activa necesitan que se les coloque un filtro en IVC. En individuos con el filtro colocado a causa de hemorragia, habrá que emprender el uso apropiado de anticoagulantes tan pronto se haya cohibido de forma adecuada y completa el punto sangrante. Ante el peligro de que reaparezca la hemorragia, el paciente en cuestión podría beneficiarse de la hospitalización, para comenzar el uso de anticoagulantes. Una medida al parecer óptima es colocar y extraer más tarde un filtro temporal (o recuperable) en IVC, una vez que haya cesado la

contraindicación para usar anticoagulantes. Los pacientes con anticoagulación excesiva a base de heparina pero sin hemorragia grave pueden ser tratados simplemente con la interrupción del fármaco; la vida media breve (1 a 2 h) de la heparina asegura la normalización rápida del aPTT en los límites terapéuticos. En sujetos ocasionales con trombosis, como los que tienen anticoagulantes lúpicos, la determinación del aPTT quizá no sea un índice fiable para la vigilancia seriada del efecto de la heparina. En tales pacientes, es posible "vigilar" los niveles del anticoagulante utilizando el método del antifactor Xa o administrando una heparina de bajo peso molecular, cuya dosis se calcula únicamente según el peso corporal. En pacientes anticoagulados en exceso y que sangran de manera activa, se pensará en contrarestar la anticoagulación con sulfato de protamina. Este fármaco se administra en goteo intravenoso (IV) lento a razón de 1 mg de protamina para neutralizar, en promedio, 100 U de heparina. La infusión de protamina puede provocar anafilaxia y un exceso de fármaco puede originar un cuadro hemorrágico paradójico. Una norma establecida de asistencia es el uso de LMWH subcutánea, calculada según el peso. Es importante decidir para cada paciente si se utiliza LMWH o UFH para obtener anticoagulación inmediata, y para ello se tomará en consideración los antecedentes personales, el peligro de hemorragia, el estado ambulatorio y la cobertura de seguros médicos. Las heparinas de bajo peso molecular son, como mínimo tan innocuas y eficaces como la UFH, para el tratamiento inicial de DVT. La principal ventaja de la aplicación subcutánea de las LMWH es la posibilidad de que el enfermo se las autoadministre en su hogar, sin necesidad de monitorización. Esto se traduce en un acortamiento significativo de la permanencia media en el hospital (6.5 días con el uso de UFH, en comparación con 1.1 días, en el caso de LMWH, según un estudio). El paciente puede comenzar el tratamiento con LMWH en el hospital y luego ser dado de alta en forma "acelerada" para continuar la fase de conversión a warfarina oral o ser tratado exclusivamente de manera ambulatoria. Algunos metaanálisis han indicado una mayor supervivencia de individuos con DVT aguda tratados inicialmente con LMWH, en comparación con los que al comienzo recibieron UFH. Tal ventaja al parecer proviene fundamentalmente de la mayor supervivencia en cancerosos con DVT. La dosis de enoxaparina se calcula a razón de 1 mg/kg de peso corporal cada 12 h o 1.5 mg/kg una vez al día. La dalteparina se administra en dosis de 200 UI/kg (hasta 18 000 UI) una vez al día. La dosis de tinzaparina es de 175 UI/kg una vez al día. Probablemente convenga tratar inicialmente en el hospital a los pacientes que tienen un mayor riesgo de hemorragia; entre ellos están los que presentan hemorragia activa (incluida la sangre oculta en heces), el antecedente de intervención quirúrgica reciente, hemorragia gastrointestinal o neuroaxial previa, traumatismo o accidente cerebrovascular reciente, consumo regular y concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*, NSAID), trombocitopenia e insuficiencia renal. La insuficiencia renal grave (depuración de creatinina menor de 30 ml/min) origina una disminución del 25% o más en el aclaramiento de LMWH, lo que provoca una acumulación del fármaco. La administración de LMWH quizá no convenga en la persona con obesidad mórbida. La vigilancia seriada del tratamiento con heparina siempre constituye una elección para el paciente obeso con DVT o PE agudas. La monitorización del tratamiento con LMWH mediante la valoración de la actividad anti-factor Xa no está indicada en la mayoría de los

pacientes. No se han determinado los límites terapéuticos exactos y por ello el ajuste de las dosis de heparina de bajo peso molecular basado en este método no es mejor que el que utiliza el peso como base. Se ha informado que el fondaparinux es similar a la enoxaparina para el tratamiento inicial de DVT y similar a la UFH intravenosa para el tratamiento inicial de PE. El ximelagatrán es un fármaco promisorio para ser usado por la vía oral contra la VTE aguda. La administración de warfarina *sola* está contraindicada como medida inicial contra la trombosis aguda, por el retraso inherente para alcanzar un nivel de anticoagulación terapéutico y la exacerbación transitoria (teórica) de la hipercoagulabilidad causada por la disminución rápida de la actividad funcional de proteína C. Esta hipercoagulabilidad paradójica puede explicar los efectos inducidos por warfarina de necrosis cutánea y de gangrena en extremidades en personas con trombocitopenia inducida por heparina (HIT).

Anticoagulantes en casos de VTE subaguda

La *anticoagulación "subaguda"* denota el tratamiento (por lo común a base de warfarina por vía oral) que se hace después de las medidas terapéuticas de fase aguda y que se continúa durante un período de hasta seis meses (cuadro 103-1). El tratamiento con warfarina por vía oral o intravenosa puede comenzar tan pronto como se haya logrado un valor del aPTT más de 1.5 veces la cifra testigo con heparina, o se haya administrado una dosis inicial de LMWH basada en el peso. La administración endovenosa rápida (en bolo) de warfarina no es útil para obtener con mayor rapidez las cifras estables prefijadas de INR, y en realidad retrasará la obtención de un INR estable y prolongará la hospitalización. La administración inicial de 2.5 a 7.5 mg/día (basándose en el peso del paciente y en su estado nutricional) parece prudente. La administración de heparina y de LMWH debe coincidir con el uso oral de warfarina durante un mínimo de cuatro días y en circunstancias óptimas hasta que se hayan alcanzado los límites prefijados estables de INR (2.0 a 3.0). Comenzar la administración de warfarina poco después del uso de heparina (día uno o dos) facilita el alta más temprana del hospital y una posible disminución de la incidencia de HIT. Los pacientes con DVT o PE masivos pueden beneficiarse de siete a 10 días de administración inicial de heparina o heparina de bajo peso molecular. El uso de warfarina, por sus efectos teratógenos, está contraindicado en embarazadas, por lo que es prudente continuar con la utilización de heparina o LMWH. Hay que instar a los pacientes a que cada día ingieran vitamina K con los alimentos y que eviten grandes variaciones o fluctuaciones en su alimentación. Ante las diversas interacciones farmacológicas que surgen entre la warfarina y otros fármacos, se orientará al enfermo para que informe a su médico de la adición o retirada de cualquier medicamento, vitamina o producto fitoterápico (cuadro 103-2). Los datos de estudios recién terminados (LITE, ONCENOX y CLOT) aportan pruebas firmes en pro del uso de LMWH como tratamiento inmediato *y además* en forma subaguda (a medio plazo) contra VTE. La administración de tinzaparina una vez al día (175 UI/kg) tuvo la misma eficacia e innocuidad que la warfarina por vía oral con dosis ajustada al INR en una población mixta de pacientes con DVT aguda. También se demostró que la administración una vez al día de tinzaparina, enoxaparina y dalteparina fue más eficaz que la de warfarina por vía oral para evitar la reaparición de VTE en pacientes cancerosos con trombosis. Las personas con DVT como consecuencia de un

riesgo transitorio como intervención quirúrgica, traumatismo o embarazo, pueden recibir anticoagulantes durante un período de seis semanas a tres meses, en la medida en que haya cedido el factor de riesgo. Hay que emprender anticoagulación durante un mínimo de tres a seis meses en todo paciente con un primer episodio de tromboembolia venosa idiopática.

Cuadro 103-1. Duración del tratamiento anticoagulante contra accesos de tromboembolia venosa (VTE)

Incidente	Duración del uso de anticoagulantes
DVT situacional	6 semanas a 3 meses
DVT idiopática	3 a 6 meses (mínimo)
DVT idiopática recurrente	12 meses (mínimo)
VTE con factores incesantes de riesgo[a]	Largo plazo/tiempo indefinido
Embolia pulmonar	6 meses (mínimo)
Embolia pulmonar masiva	Largo plazo o tiempo indefinido

[a] Cáncer, anticuerpos contra fosfolípidos, factor V de Leiden homocigoto, deficiencia anticoagulante natural, y otras entidades.

Nota: DVT, trombosis venosa profunda.

Cuadro 103-2. Efectos de algunos fármacos y trastornos médicos en la anticoagulación con warfarina por vía oral

FÁRMACOS QUE POTENCIAN EL EFECTO DE LA WARFARINA (PROLONGACIÓN DEL TIEMPO DE PROTROMBINA)	
Amplio espectro, antibióticos de	Paracetamol (acetaminofén)
Anabólicos, esteroides	Propranolol
Cimetidina	Proteasa, inhibidores de (excepto el retinovir)
Fenilbutazona	Quinidina
Fenilhidantoína	Salicilatos
Fluconazol	Tamoxifeno (tamoxifén)
Lovastatina	Trimetoprim-sulfametoxazol
Metronidazol	
Omeprazol	
CUADROS MÉDICOS QUE POTENCIAN EL EFECTO DE LA WARFARINA (PROLONGAN EL TIEMPO DE PROTROMBINA)	
Senectud	Fiebre
Enfermedad hepatobiliar	Hipertiroidismo

Malabsorción	Malnutrición
Insuficiencia cardiaca congestiva	Cáncer
FÁRMACOS QUE ANTAGONIZAN EL EFECTO DE LA WARFARINA (ACORTAN EL TIEMPO DE PROTROMBINA)	
Barbitúricos	Penicilina
Carbamazepina	Rifampicina
Colestiramina	Sucralfato
Efavirenz	Suprarrenales, glucocorticoides
Griseofulvina	Trazodona
CUADROS MÉDICOS QUE ANTAGONIZAN EL EFECTO DE LA WARFARINA (ACORTAN EL TIEMPO DE PROTROMBINA)	
Exceso de vitamina K en alimentos	Hipotiroidismo
Resistencia hereditaria a la warfarina	Síndrome nefrótico

Anticoagulación a largo plazo contra VTE

Los pacientes con persistencia de los factores de riesgo de trombosis, como los que tienen anticuerpos contra fosfolípidos, hiperhomocisteinemia, cánceres activos o deficiencia de anticoagulantes naturales (proteínas C y S, y antitrombina), factor V de Leiden homocigoto y los que presentan repetidas veces VTE idiopática pueden beneficiarse del tratamiento a largo plazo (cuadro 103-1). El peligro de reaparición de VTE es muy pequeño, en la medida en que no se interrumpa el uso de anticoagulantes terapéuticos. El riesgo anual de hemorragia importante, como consecuencia del uso de warfarina (INR de 2.0 a 3.0), que rebase 3 a 4% es el factor que hace que los médicos no administren libremente los anticoagulantes durante largo tiempo. Los peligros e inconvenientes a largo plazo de usar warfarina de forma prolongada (más de seis meses) como anticoagulante con "intensidad terapéutica" han propiciado el estudio de otras estrategias para usar anticoagulantes por largo tiempo después de VTE. La prevención secundaria ampliada con ximelagatrán, DTI por vía oral (24 mg dos veces al día) durante 18 meses, después de seis meses de usar anticoagulantes habituales en pacientes con VTE (estudio THRIVE III) indicó que surgieron cifras de recidiva de 2.0 y 11.6% (p <.0001) en los grupos que recibieron ximelagatrán y placebo, respectivamente. Las cifras publicadas de hemorragias importantes y leves durante el tratamiento no fueron diferentes entre uno y otro grupo. Otra estrategia útil para la anticoagulación prolongada entraña el tratamiento a largo plazo de baja intensidad con warfarina por vía oral, con determinación espaciada (cada ocho semanas) del INR (PREVENT). En este estudio trascendental, los pacientes con tromboembolia venosa idiopática que habían recibido dosis de anticoagulantes corrientes en fase aguda y subaguda fueron asignados de modo aleatorio para recibir placebo o warfarina en un protocolo de baja intensidad (INR buscado: 1.5 a 2.0). Las frecuencias de VTE recurrente fueron de 7.2 por 100 pacientes-año y 2.6 por 100 pacientes-año en el grupo que recibió placebo y en el que recibió warfarina, respectivamente. Esta disminución de 64% del riesgo se logró

tanto en pacientes con trombofilia hereditaria como en los que no la tenían, sin incremento de la tasa de hemorragias graves. Los regímenes innocuos y eficaces mencionados conllevan la posibilidad de redefinir las normas de tratamiento de episodios tromboembólicos venosos (VTE).

Trombólisis en casos de VTE

Los beneficios de la trombólisis en DVT incluyen la posibilidad de diagnosticar y tratar ulteriormente la estenosis venosa, la compresión venosa (como en el caso del síndrome de May-Thurner) o las redes venosas subyacentes. El uso de trombolíticos mejoró la permeabilidad venosa y la resolución de los síntomas, así como la disminución de los síntomas del síndrome postrombolítico, y puede mejorar la calidad de vida en relación con la salud. Ante el peligro de hemorragia, es mejor reservar los trombolíticos para combatir DVT iliofemoral en personas jóvenes y en las que presentan trombosis extensa que origina gangrena de origen venoso en la extremidad *(flegmasia cerúlea dolens)*. Se ha demostrado que los trombolíticos intravenosos prolongan la supervivencia en personas con PE masiva y choque, y quizá convenga su uso para estos pacientes. Cuando se comparó con el uso de anticoagulantes solos, la administración de trombolíticos originó una lisis más rápida de los trombos, mejoría temprana del flujo sanguíneo pulmonar y mejoría de la función del ventrículo derecho. Sin embargo, la mejoría únicamente de la función cardiopulmonar no ocasionó disminución de la mortalidad en enfermos estables sin deterioro hemodinámico significativo. No se ha dilucidado si los pacientes con PE y manifestaciones de disfunción del ventrículo derecho, mayores niveles de troponina cardiaca o ambos factores constituyen subgrupos que obtendrían más ventajas con los trombolíticos. Las cifras de hemorragia intensa variaron entre 4 y 22% cuando se utilizaron trombolíticos en estudios con las dosis recomendadas actualmente.

Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa

Si los médicos se orientaran más a evitar los episodios de tromboembolia venosa, se necesitaría dedicar menos tiempo a destacar los métodos terapéuticos. La PE fatal es la causa evitable más frecuente de fallecimientos intrahospitalarios. Un aspecto clave para la profilaxis apropiada es identificar los factores de riesgo de trombosis y entre los establecidos, de tipo clínico, están: edad avanzada; inmovilidad prolongada, accidente cerebrovascular o parálisis; episodios previos de tromboembolia venosa; cáncer activo y su tratamiento; grandes operaciones quirúrgicas, en particular en el abdomen, la pelvis y las extremidades inferiores; traumatismo, en particular el que incluye fractura de la pelvis, la cadera o la extremidad inferior; obesidad, venas varicosas; disminución en la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; dispositivos de acceso venoso central; enfermedad inflamatoria intestinal; neumonía lobular; síndrome nefrótico; embarazo; consumo de estrógenos, y estados de hipercoagulación hereditarios y adquiridos. Al parecer aumentan de forma paralela el número de factores de riesgo, el riesgo de DVT, el riesgo de PE clínica, el riesgo de PE fatal y la intensidad de las medias profilácticas que se requieren para reducir el riesgo. Los individuos con cuadros médicos (predominantemente los inmovilizados que tienen un trastorno cardiopulmonar grave) tienen un riesgo de 14.9% de presentar DVT en el término de 14 días de hospitalización, si no se hizo profilaxis activa (estudio MEDENOX). La cifra de DVT disminuye

a 5.5% si se agrega una vez al día una dosis de heparina de bajo peso molecular (40 mg de enoxaparina), sin incremento significativo del riesgo de hemorragia. Otros estudios han demostrado equivalencia entre LMWH y heparina (5 000 U tres veces al día) en sujetos con trastornos médicos de tipo cardíaco o pulmonar agudo. No todos los pacientes en situación de riesgo padecerán trombosis ni todas las trombosis ocasionarán síntomas, complicaciones o muerte. El médico debe comparar el beneficio de la tromboprofilaxis farmacológica con el peligro de hemorragia. Aún así, los individuos expuestos a mayor riesgo de hemorragia deben ser sometidos a profilaxis mediante compresión neumática intermitente, uso de medias para frenar la tromboembolia o ambas medidas.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies

McGraw-Hill
HARRISON ONLINE en español
Rigor y actualidad para la medicina de hoy

Imprimir Cerrar

Nota: algunas figuras y cuadros de esta página pudieran precisar impresión en horizontal.

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.

Lecturas adicionales

Deitcher SR, Carman TL: Cancer and thrombosis: Mechanisms and treatment. J Thromb Thrombolysis 16:21, 2003 [PMID: 14760208]

Deitcher SR, Carman TL: Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. Curr Treat Options Cardiovasc Med 4:223, 2002 [PMID: 12003721]

Deitcher SR, Carman TL: Heparin-induced thrombocytopenia: Natural history, diagnosis, and management. Vasc Med 6:113, 2001 [PMID: 11530963]

Goldhaber SZ: Thrombolysis in pulmonary embolism: A debatable indication. Thromb Haemost 86:444, 2001 [PMID: 11487035]

Hayden M et al: Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: A summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 136:161, 2002 [PMID: 11790072]

Verstraete M: Third-generation thrombolytic drugs. Am J Med 109:52, 2001

Copyright ©2006 The McGraw-Hill Companies. Todos los derechos reservados.
Aviso de privacidad. Cualquier uso debe estar sujeto a los Términos de Uso y Aviso.

Mc Graw Hill Medical Mc Graw Hill McGraw-Hill Interamericana a silverchair information system The McGraw-Hill Companies