

Prevención, diagnóstico y manejo de las complicaciones en pacientes oncológicos: un enfoque multidisciplinario

Dr. Miguel Jerves Andrade | Dra. Lizbet Ruilova González | Dr. Galo Duque Proaño
COORDINADORES



Prevención, diagnóstico y
manejo de las complicaciones
**en pacientes oncológicos: un
enfoque multidisciplinario**

UNIVERSIDAD DEL AZUAY

RECTOR

Francisco Salgado Arteaga

VICERRECTORA ACADÉMICA

Genoveva Malo Toral

VICERRECTORA DE INVESTIGACIONES

Raffaella Ansaloni

DIRECTORA DE LA CASA EDITORA

Toa Tripaldi Proaño

CORDINADORES

Dr. Miguel Jerves Andrade
Dra. Lizbet Ruilova González
Dr. Galo Duque Proaño

AUTORES

Dr. Miguel Jerves Andrade
Facultad de Medicina – Universidad del Azuay
Instituto del Cáncer Solca - Cuenca

Dra. Lizbet Ruilova González
Facultad de Medicina – Universidad de Cuenca
Facultad de Medicina – Universidad del Azuay
Instituto del Cáncer Solca – Cuenca

Dr. Galo Duque Proaño
Facultad de Medicina, Universidad del
Azuay - Ecuador
Universidad de La Frontera - Chile

Md. María Cristina Arias Cortez
Facultad de Medicina Universidad del Azuay

Biol. Bryan Galindo Figueroa
Facultad de Medicina Universidad del Azuay

Dra. Gicela Portilla
Instituto del Cáncer Solca, Cuenca - Ecuador

Dra. Catalina Rivera
Facultad de Medicina, Universidad de
Cuenca - Ecuador
Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca - Ecuador

Dr. Juan Fernández de Córdova
Hospital del Río, Cuenca - Ecuador

Dr. Antonio del Río
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

Dr. Eduardo González
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición
Salvador Zubirán

Dra. María Elena Romero
Dirección de Investigación en el Hospital Christus
Muguerza, Universidad Autónoma de Nuevo León

Dr. Arnulfo González Cantú
Facultad de Enfermería, Universidad
Autónoma de Nuevo León

Dr. Jorge Garza Martínez
Traumatología y ortopedia, Secretaría de
Salud del Estado de Nuevo León

Dr. Marco Antonio Ascacio
Traumatología y ortopedia, Hospital
Materno Infantil, Monterrey, Nuevo León

Dr. Alfredo Reza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Cristhian García Cevallos
Hospital Eugenio Espejo, Quito-Ecuador

Dra. Leydi Rodas
Hospital José Carrasco Arteaga,
Cuenca - Ecuador

Dr. Eddy Macías J.
Hospital Carlos Andrade Marín, Posgrado
de Neumología de la Universidad Central
del Ecuador.

**Dra. Payuska Zambrano Quiroz, Médico
Radiólogo**
Hospital Carlos Andrade Marín

Dra. Genoveva Velasteguí
Hospital Carlos Andrade Marín

Dr. Mateo Torracchi
Hospital del Río, Cuenca - Ecuador
Facultad de Medicina - Universidad del Azuay

Dra. Nataly Pinos
Hospital José Carrasco Arteaga,
Cuenca - Ecuador

Dra. Karina Aguirre
Hospital Metropolitano, Quito - Ecuador

Lcda. Sonia Bermeo
Instituto del Cáncer Solca, Cuenca - Ecuador

Dr. Fausto Astudillo
Hospital Latinoamericano, Cuenca - Ecuador

Dr. Marco Cazorla
Hospital José Carrasco

Dra. Marina Rodríguez
Instituto del Cáncer Solca, Cuenca - Ecuador

CORRECCIÓN DE ESTILO

Oswaldo Encalada

DIAGRAMACIÓN Y DISEÑO

Priscila Delgado Benavides

IMPRESIÓN

Imprenta digital Universidad del Azuay

ISBN: 9789942847621
e-ISBN: 9789942847638

Junio 2022

Prólogo

La oncología, una rama de la medicina relativamente nueva, gracias a los conocimientos genéticos, ha tenido un amplio campo de aplicación de tratamientos como terapias blanco e inmunoterapia, que sumados a los ya existentes, como hormonoterapia, quimioterapia, terapia biológica, obligados a ser administrados en todos los pacientes oncológicos, sean éstos con intención neoadyuvante (antes un tratamiento radical), adyuvante (luego de un tratamiento radical para prevenir la recaída y/o progresión), o con intención paliativa, se ha hecho también más frecuente la presentación de efectos colaterales, los cuales deben ser conocidos por los médicos, para una prevención o un pronto tratamiento, que disminuyan las complicaciones y mejoren la calidad de vida.

Como se describe en esta obra, el enfoque es multidisciplinario, ya que también las complicaciones se presentan en diferente órganos y sistemas con las respectivas alteraciones funcionales, lo que hace muy complejo el manejo.

Además, la propia enfermedad maligna tiene repercusiones sistémicas, que transforman ciertos estados patológicos en emergentes, como también los procedimientos médicos de orden quirúrgico o por radioterapia pueden ocasionar trastornos que son necesarios conocer y solucionar prontamente.

Los autores, en forma sistemática, utilizando un lenguaje sencillo, de lectura para todo médico, sea cual fuere su especialidad, nos describen las emergencias oncológicas, las complicaciones renales, pulmonares, inmunológicas, metabólicas; los efectos de los tratamientos en la función tiroidea, en el metabolismo mineral, y analizan los síndromes paraneoplásicos y el problema que resulta de la presencia de la enfermedad durante el embarazo. Todos ellos tienen una amplia experiencia en el tema, y han tratado pacientes durante su labor médica, contándonos sus vivencias, que enriquecen la ya ordenada revisión bibliográfica que nos presenta.

Es difícil recopilar la información, para ello hay que dedicar tiempo y esfuerzo, lo que refleja la bondad de los autores, para compartir sus conocimientos, tan solo por la vocación de servicio que ellos demuestran.

Esperamos que esta obra sea el aporte necesario para un ejercicio médico práctico, que se revierta en el éxito al tratar de resolver los problemas que los enfermos traen a la consulta, para, cumpliendo con el juramento hipocrático que hicimos al graduarnos, ofrecerles lo mejor de nuestro ético actuar.

Dr. Miguel Enrique Jerves Andrade
Oncólogo Médico

Presentación

El tratamiento del cáncer causa efectos secundarios

Sabemos la importancia de conocer las diferentes complicaciones que se presentan en el paciente oncológico y poder realizar una adecuada prevención, diagnóstico y tratamiento; por lo que nos hemos propuesto realizar una revisión bibliográfica y recoger los datos estadísticos acorde a cada especialidad médica, para plasmarlos, en un libro, al que hemos titulado PREVENCIÓN, DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LAS COMPLICACIONES EN PACIENTES ONCOLÓGICOS: UN ENFOQUE MULTIDISCIPLINARIO.

Tabla de contenido

01 Emergencias oncológicas

Síndrome de lisis tumoral	8
Síndrome de compresión medular	18
Síndrome de vena cava superior	26

02 Complicaciones renales

Fracaso renal agudo y hemodiálisis en el paciente oncológico	36
Toxicidad renal y quimioterapia	47
Enfermedad glomerular y cáncer	53
Nefropatía por uso de medios de contraste	60
Enfermedad renal crónica en el paciente oncológico	77

03 Complicaciones pulmonares

Derrame pleural maligno	88
Hemoptisis	92
Linfangitis carcinomatosa pulmonar	100

04 Complicaciones inmunológicas

Complicaciones inmunológicas	108
Alteraciones inmunológicas de la transfusión sanguínea y anafilaxia	110
Efectos adversos de las terapias biológicas	119
Reacciones de hipersensibilidad a fármacos antineoplásicos	125

05 Complicaciones metabólicas

Malnutrición: caquexia.....	134
Diabetes e hiperglicemia inducida por corticoides	138
Hipercalcemia e hipocalcemia en el paciente oncológico	156
Dislipidemias en cáncer.....	168

06 Efectos en la función tiroidea

Seguimiento de la función tiroidea en pacientes sobrevivientes a trasplante de médula ósea	176
Efectos tardíos de la radioterapia en la función tiroidea	185

07 Efectos en el metabolismo mineral

Fracturas osteoporóticas en pacientes oncológicos	194
---	-----

08 Síndromes paraneoplásicos

Síndrome de poems.....	204
Osteomalacia oncogénica	214
Hipoglicemia.....	219

09 Embarazo y cáncer

Cáncer durante el embarazo	228
----------------------------------	-----

10 Complicaciones clínico – quirúrgicas en cáncer de tiroides

Hipoparatiroidismo postquirúrgico	254
Hematoma cervical.....	262

01



Emergencias oncológicas

Síndrome de lisis tumoral

Md. Ma. Cristina Arias Cortez¹, Dr. Galo Duque Proaño²
Biol. Bryan Galindo Figueroa¹ Dr. Miguel Jerves Andrade^{1,3}

¹ Facultad de Medicina, Universidad del Azuay

² Facultad de Medicina, Universidad del Azuay, Universidad de La Frontera

³ Instituto del cáncer Solca - Cuenca

El síndrome de lisis tumoral (SLT) es una de las emergencias metabólicas más comunes y potencialmente mortal en los pacientes oncológicos con diagnóstico de tumores hematológicos. Su documentación data desde 1870, por lo cual se presume fue una de las primeras anomalías metabólicas detectadas en el tratamiento oncológico (1). El SLT es una complicación desencadenada generalmente por la quimioterapia, y se presenta en pacientes con neoplasias de gran carga tumoral, alto índice proliferativo y muy quimiosensibles (2). El SLT rara vez se observa en los pacientes con tumores malignos epiteliales (3,4). Este síndrome se puede presentar hasta cinco días después del inicio de la quimioterapia. Rara vez sucede de manera espontánea (5). El SLT es habitual luego del inicio de quimioterapia citotóxica, no obstante, también puede presentarse con el uso de glucocorticoides para linfoma, terapia endocrina para cáncer de mama avanzado y radioterapia para enfermedades radiosensibles (1,6,7).

Los factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de lisis tumoral son, en primera instancia, el tipo de neoplasia, sobre todo aquellas neoplasias hematológicas (Ver tabla 1). En segundo lugar, la carga tumoral. Ésta se refleja a través del conteo de glóbulos blancos o el nivel de lactato deshidrogenasa (LDH). En tercera instancia, cualquier lesión renal preexistente al diagnóstico del cáncer predispone al SLT. Finalmente, ciertos medicamentos que el paciente toma como aspirina, diuréticos tiazídicos, caféina, aumentan los niveles de ácido úrico (4,6,8,9). En la siguiente tabla se describe el riesgo relativo de desarrollar síndrome de lisis tumoral en algunas neoplasias estratificadas por el riesgo de Cairo y colaboradores (10):

Tabla 1. Reporte de incidencia de síndrome de lisis tumoral estratificado por categorías de riesgo.

NEOPLASIA		INCIDENCIA REPORTADA (%)
Alto riesgo SLT		
Leucemia linfocítica aguda		5.2 – 23
Leucemia mieloide aguda con conteo de glóbulos blancos > 75.000		18
Leucemia linfoblástica aguda de células B		26.4
Linfoma de Burkitt		14.9
Riesgo intermedio SLT		
Leucemia mieloide aguda con conteo de glóbulos blancos 25.000 – 50.000		6
Linfoma difuso de células B		6
Riesgo intermedio SLT		
Leucemia mieloide aguda con conteo de glóbulos blancos < 25.000		1
Leucemia linfocítica crónica		0.33
Leucemia mieloide crónica		Reporte de casos
Tumores sólidos		Reporte de casos

La presencia del síndrome de lisis tumoral en los tumores sólidos es rara, no obstante, existen algunos casos reportados en tumores con alto grado mitótico, como los sarcomas, tumores germinales, neuroblastomas, carcinoma de células pequeñas, entre otros (5).

El síndrome de lisis tumoral es considerado una emergencia oncológica porque compromete el estado hemodinámico del paciente. Sin una intervención oportuna, rápidamente progresa a oliguria, insuficiencia renal, convulsiones, arritmias cardíacas y la muerte (11-13).

Fisiopatología

El síndrome de lisis tumoral es una condición en la cual ocurre una degradación tumoral excesiva tras el inicio del tratamiento. Por lo tanto, todos los productos intracelulares son liberados de forma aguda a la circulación como consecuencia de una rápida respuesta al tratamiento antitumoral (2,6). Durante este proceso, aparece de forma brusca una gran cantidad de ácidos nucleicos que contienen purinas procedentes de las células tumorales en la circulación general. Durante el catabolismo de las purinas, se produce la oxidación de la hipoxantina y xantina a ácido úrico, el cual es el paso final en el metabolismo de los seres humanos. No obstante, en otros mamíferos existe una enzima denominada urato oxidasa que convierte el ácido úrico en alantoína. El ácido úrico es de 5-10 veces menos soluble en agua que la alantoína y se precipita en los túbulos renales en concentraciones ≥ 7 mg/dL, produciendo insuficiencia renal (14,15). Durante el catabolismo de las purinas, además de producirse hiperuricemia, también se producen

otras anomalías metabólicas como hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia secundaria y nefropatía aguda (3,19).

Las consecuencias metabólicas más preocupantes del SLT son la hiperpotasemia, la hipercalcemia y la insuficiencia renal (Ver ilustración 1). La insuficiencia renal aguda se debe a la precipitación de fosfatos y ácido úrico en los túbulos renales, que causa vasoconstricción, disminución del flujo sanguíneo renal, y por ende, lesión renal. Todo ello produce un deterioro de la función renal (3,16).

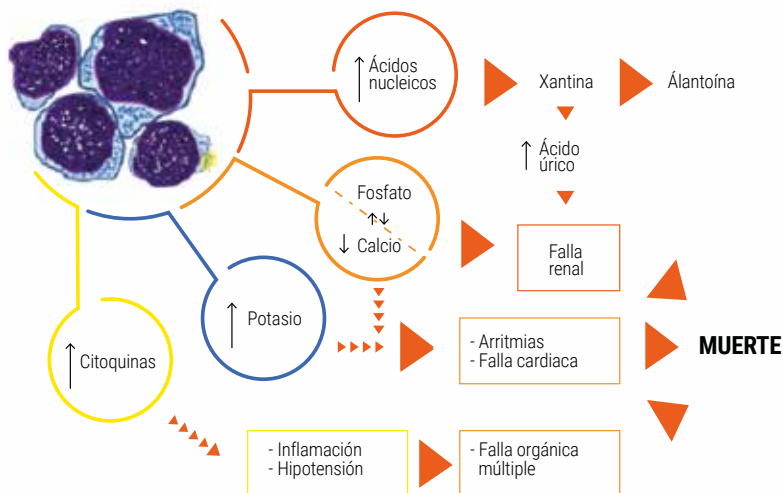


Ilustración 1. Degradación de una célula tumoral con eliminación de múltiples elementos en el espacio intravascular y sus efectos en el paciente oncológico, que conforman el denominado síndrome de lisis tumoral (SLT). Fuente: Medscape.

Signos y síntomas

El síndrome de lisis tumoral se caracteriza por la presencia de hiperuricemia, hiperfosfatemia e hiperpotasemia, siendo fenómenos secundarios la hipocalcemia, la elevación de la deshidrogenasa láctica (LDH) y la falla renal aguda (5). La primera manifestación del SLT es la hiperpotasemia, la cual ocurre dentro de pocas horas de iniciada la terapia y puede producir arritmias cardíacas que podrían comprometer la vida del paciente (6,17).

El inicio del cuadro generalmente es inespecífico y generalmente inicia luego de unas 12 a 72 horas posteriores a la administración del tratamiento antineoplásico. Los síntomas con frecuencia son el resultado de los desequilibrios electrolíticos asociales, es común que el paciente presente náuseas, vómitos, anorexia, tetania, síncope, disminución del gasto urinario, disminución del nivel de conciencia, arritmias, oliguria, entre otros (2). Existen pacientes que se encuentran asintomáticos, no obstante, al realizar un examen de laboratorio se diagnostica esta condición (5,6,12,13).

Algunos pacientes manifiestan el síndrome de lisis tumoral al presentar debilidad, íleo paralítico, arritmias cardíacas e insuficiencia renal aguda entre 1-5 días posteriores al inicio de tratamiento (1). Asimismo, pacientes en los que se ha desarrollado nefropatía obstructiva por hiperuricemia pueden manifestar hematuria, hipertensión o dolor lumbar o abdominal (4,11,18,19).

Aquellos pacientes con valores elevados de ácido úrico, fósforo y lactatodeshidrogenasa (LDH) antes del tratamiento pueden tener riesgo de desarrollar SLT (1,3).

Diagnóstico

Se debe tener un alto índice de sospecha, sobre todo porque el cuadro clínico es inespecífico. El diagnóstico del SLT se confirma con exámenes de laboratorio, en los cuales se corrobora la presencia de hiperuricemia, hipocalcemia, hiperpotasemia e hiperfosfatemia (Ver tabla 2) (2,13,17). Según los criterios de Cairo-Bishop, el diagnóstico del síndrome de lisis tumoral tiene que cumplir con lo siguiente (9,12):

Tabla 2. Criterios diagnósticos del síndrome de lisis tumoral analítico y clínico, propuesto por Cairo y Colaboradores.

<p>SLT analítico</p> <p>(Dos o más de los siguientes, de forma simultánea en los 3 días previos o 7 días posteriores al inicio de tratamiento):</p> <ul style="list-style-type: none">• Ácido úrico ≥ 8 mg/dL o incremento del 25% sobre el basal• Potasio ≥ 6 mEq/L o incremento del 25% sobre el basal• Fósforo $\geq 6,5$ mg/dL ($\geq 2,1$ $\mu\text{mol/L}$) en adultos y $> 4,5$ mg/dL ($1,45$ $\mu\text{mol/L}$) en niños, o incremento del 25% sobre el basal• Calcio ≤ 7 mg/dL ($\leq 1,75$ $\mu\text{mol/L}$) o descenso del 25% sobre el basal
<p>SLT clínico</p> <p>(Uno o más de los siguientes, junto con los hallazgos de laboratorio):</p> <ul style="list-style-type: none">• Aumento de la creatinina sérica 1,5 veces por encima de su valor de referencia• Arritmia cardíaca• Muerte súbita• Convulsiones

Una ayuda mnemotécnica que se utiliza para identificar el SLT consiste en “Las 5 H’s”, las cuales corresponden a:

1. Hiperpotasemia
2. Hiperfosfatemia
3. Hipocalcemia secundaria
4. Hiperuricemia
5. Hipofunción renal aguda

Tratamiento

El pilar fundamental en esta condición es la prevención. Es importante identificar a todos los pacientes con alto riesgo de desarrollar SLT (Ver tabla 3) (1,16,17). En aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar SLT, se recomienda una monitorización y valoración antes, durante y después de su tratamiento quimioterapéutico. Además, se debe iniciar el tratamiento profiláctico de manera oportuna para reducir y aminorar las posibles consecuencias. En pacientes de bajo riesgo, se indica un control de electrolitos, ácido úrico y creatinina diario. En los pacientes de moderado riesgo se indica un control c/8-12 horas. Finalmente, en los pacientes de alto riesgo se indica un control c/4-6 horas posterior al inicio de tratamiento (8,9,16,19).

Tabla 3. Profilaxis del síndrome de lisis tumoral, según el riesgo en base a la clasificación de Cairo.

Recomendaciones para profilaxis del síndrome de lisis tumoral basada en el riesgo		
RIESGO	CONDICIÓN	MEDIDAS PROFILÁCTICAS
Bajo riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores sólidos • Mieloma múltiple • Leucemia mieloide crónica • Linfoma no Hodgkin indolente • Leucemia mieloide aguda con conteo glóbulos blancos < 25 x 10⁹/L y LDH < 2 veces el valor normal • Linfoma no Hodgkin de grado intermedio con LDH < 2 x ULN • Linfoma anaplásico de células grandes 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización • Hidratación • Considerar alopurinol
Riesgo intermedio	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia mieloide aguda con conteo glóbulos blancos 25-100 x 10⁹/L • Leucemia mieloide aguda con conteo glóbulos blancos < 25 x 10⁹ y LDH ≥ 2 veces el límite normal • Linfoma anaplásico de células grandes etapa III/IV en niños • Linfoma no Hodgkin grado intermedio etapa III/IV con LDH ≥ 2 veces el valor normal • Leucemia linfocítica aguda con conteo glóbulos blancos > 100 x 10⁹/L y LDH < 2 veces el valor normal • Linfoma de Burkitt con LDH < 2 veces el valor normal • Linfoma linfoblástico etapa I/II con LDH < 2 veces el valor normal 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización • Hidratación • Alopurinol
Alto riesgo	<ul style="list-style-type: none"> • Leucemia mieloide aguda con conteo glóbulos blancos ≥ 100 x 10⁹/L • Leucemia linfocítica aguda con conteo glóbulos blancos ≥ 100 x 10⁹/L y/o LDH ≥ 2 veces el valor normal • Linfoma de Burkitt etapa III/IV y/o LDH ≥ 2 veces el valor normal • Linfoma linfoblástico etapa III/IV y/o LDH ≥ 2 veces el valor normal • Enf. Riesgo intermedio con insuficiencia y/o compromiso renal • Enf. Riesgo medio con elevaciones de ácido úrico, potasio y/o fosfato 	<ul style="list-style-type: none"> • Monitorización • Hidratación • Rasburicasa

De manera general, se puede decir que las medidas profilácticas para los pacientes de bajo riesgo incluyen (2,6,9,17,20):

- Hidratación 24-48 horas previas al inicio del tratamiento hasta con 3.000 – 5.000 ml de solución salina en 24 horas. Continuar con la hidratación 3-5 días postratamiento. Es importante mantener una diuresis de 80-100 ml/h.
- Alopurinol 300 mg VO c/24h. Iniciar 2-3 días antes de la quimioterapia y administrar 600 mg VO QD durante los días que recibe el tratamiento. La dosis debe reducirse al 50% en caso de insuficiencia renal previa. El febuxostat puede ser utilizado en pacientes intolerantes al alopurinol en dosis de 120 mg VO QD (6,21).
- Evitar nefrotóxicos como el uso de contrastes intravenosos, antiinflamatorios no esteroideos, puesto que estos producen vasoconstricción, disminuyen el flujo renal y empeoran la injuria renal (22).

En aquellos pacientes con alto riesgo de desarrollar SLT, se debe mantener la hidratación vigorosa, control estricto de la diuresis y se prescribe rasburicase.

Las medidas anteriormente mencionadas deben implementarse de manera oportuna y de ser posible, antes de iniciar la quimioterapia (8).

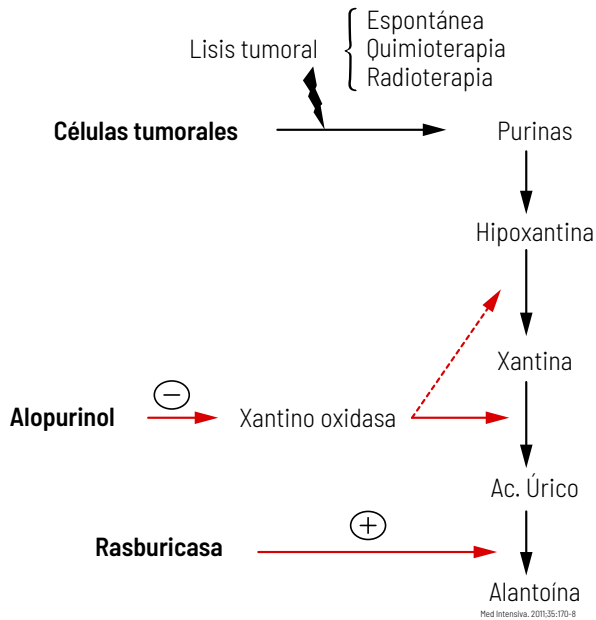


Ilustración 2. Metabolismo de las purinas y mecanismo de acción del alopurinol y febuxostat (inhibidores de xantino oxidasa) y de la rasburicase (recombinante de la urato oxidasa).

El alopurinol es un inhibidor de la xantina oxidasa, requiere de 24-72 horas para prevenir, de manera efectiva, la formación *de novo* del ácido úrico. Este fármaco no reduce de

manera activa la concentración de ácido úrico ya existente, por lo tanto, sus efectos no son inmediatos. A la larga, el uso de alopurinol resulta en la acumulación de hipoxantina y xantina, esta última es menos soluble que el ácido úrico, por lo tanto, podría producir daño renal por una nefropatía obstructiva. El alopurinol se recomienda para profilaxis en pacientes de bajo y moderado riesgo de SLT (6,14,15).

El febuxostat es un inhibidor selectivo de la xantina oxidasa, indicado en casos de insuficiencia renal o hipersensibilidad al alopurinol, puesto que no necesita ajuste de dosis en pacientes con daño renal leve o moderado. Este fármaco es eficaz al reducir los ataques de gota y mantener niveles normales de ácido úrico. Al ser un inhibidor de la xantina oxidasa, existe el riesgo de la formación de cálculos de xantina, al igual que con el uso de alopurinol (6,10).

La rasburicasa es una alternativa para el tratamiento del SLT y prevención en aquellos pacientes con alto riesgo. La rasburicasa es un recombinante del urato oxidasa producido en *Saccharomyces cerevisiae* genéticamente modificado, fue aprobado en 2009 por la Food and Drugs Administration. La rasburicasa cataliza la conversión de ácido úrico en alantoína, dióxido de carbono y peróxido de hidrógeno. Este fármaco revierte rápidamente la hiperuricemia, puesto que normaliza los niveles de ácido úrico tras 4-6 horas de su empleo. Este fármaco está contraindicado en los pacientes con déficit de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) y en pacientes embarazadas (2). Se ha demostrado más efectivo que el alopurinol para prevenir y tratar el SLT al degradar directamente el ácido úrico en alantoína y al prevenir directamente la acumulación de xantina (6,8,15,23).

En un estudio multicéntrico realizado por Cortes y colegas, se asignó, aleatoriamente, entre 275 pacientes adultos con cánceres hematológicos con riesgo de hiperuricemia y SLT esquemas con rasburicasa (0.20 mg/kg/día IV los días 1-5), rasburicasa más alopurinol (rasburicasa 0.20 mg/kg/día IV los días 1-3 seguido de alopurinol VO 300 mg/día los días 3-5) o alopurinol (300 mg/día VO los días 1-5). La respuesta plasmática para la disminución del ácido úrico fue 87% con rasburicasa, 78% con rasburicasa y alopurinol y 66% con alopurinol. En lo que respecta al tiempo de normalización de los valores de ácido úrico con cada esquema se reportó 4 horas con rasburicasa, 4 horas con rasburicasa más alopurinol y 27 horas para alopurinol. Por lo tanto, en este estudio se concluye que la rasburicasa proporciona un mejor control del ácido úrico en un tiempo mucho menor que el alopurinol. Este medicamento fue bien tolerado en la población estudiada (14,19).

El tratamiento de la SLT consiste en el control del desequilibrio electrolítico subyacente, junto con el tratamiento de la insuficiencia renal y arritmias cardíacas coexistentes (3). Una vez identificado y diagnosticado un SLT, es importante tener un manejo multidisciplinario que incluya a un nefrólogo en el equipo (8).

Tratamiento del SLT:

- Control estricto de diuresis y control de electrolitos, ácido úrico y creatinina c/4-6h.
- Mantener la hidratación vigorosa, con control de la presión venosa central. Dependiendo de las diuresis, se puede asociar furosemida 20-100 mg IV c/4-6h.
- Administrar rasburicasa 0.20 mg/kg/día por 3-7 días o alopurinol 300 mg VO c/12h.

Un paciente diagnosticado con síndrome de lisis tumoral requiere de un cuidado intensivo, con monitorización continua del estado hemodinámico, electrolitos y valoración electrocardiográfica constante (20).

La corrección de cada trastorno electrolítico dependerá de la severidad del mismo y de la sintomatología del paciente. Se considera alcalinizar la orina solo cuando exista una acidosis metabólica subyacente aunque su aplicación es controvertida, pues si bien aumenta la excreción del ácido úrico, disminuye la excreción de xantinas. Para la alcalinización de la orina se puede usar bicarbonato sódico 50 mEq/L hasta un pH urinario entre 7-7.5, o en ausencia de acidosis se utiliza acetazolamida, en dosis de 600-800 mg/día dividido en 2-3 tomas (3,5).

Hiperpotasemia:

- Leve (5-7 mEq/L): añadir 15 UI de insulina rápida en 500 ml de suero glucosado al 5%, pasar en una hora.
- Grave: emplear gluconato de calcio al 10% a ritmo de 10-30 ml en 5-10 minutos, mientras se monitoriza la glucosa y potasio de forma estricta. Este tratamiento pretende mejorar los síntomas mas no normalizar bruscamente los niveles de potasio (6).

Hipocalcemia:

Corregir cuando el paciente presente síntomas cardiovasculares o neuromusculares como el signo de Chvostek (espasmo facial, especialmente de la comisura labial al percutir el nervio facial por delante de la oreja) y/o el signo de Trousseau (espasmo doloroso del carpo al aumentar la presión del manguito de tensión arterial por encima de las cifras sistólicas durante 3 minutos) positivos. Para ello se recomienda emplear gluconato de calcio IV en las dosis mencionadas anteriormente.

Hiperfosfatemia:

Tratar cuando el fósforo sea $> 2,1$ mEq/L al administrar hidróxido de aluminio en dosis de 1-2 gr VO c/6-8h, que es un quelante del fósforo. Además, hay que controlar con la disminución de su ingesta. Si a pesar de la administración de las medidas antes mencionadas, el trastorno electrolítico persiste, considerar diálisis. al percutir el nervio facial por delante de la oreja) y/o el signo de Trousseau (espasmo doloroso del carpo al aumentar la presión del manguito de tensión arterial por encima de las cifras sistólicas durante 3 minutos) positivos. Para ello se recomienda emplear gluconato de calcio IV en las dosis mencionadas anteriormente.

Hiperfosfatemia:

Tratar cuando el fósforo sea $> 2,1$ mEq/L al administrar hidróxido de aluminio en dosis de 1-2 gr VO c/6-8h, que es un quelante del fósforo. Además, hay que controlar con la disminución de su ingesta. Si a pesar de la administración de las medidas antes mencionadas, el trastorno electrolítico persiste, considerar diálisis.

Indicaciones de diálisis (20):

- Fósforo > 10 mg/dL
- Potasio > 7 mEq/L
- Creatinina sérica > 10 mg/dL
- Ácido úrico > 10 mg/dL
- Sobrecarga de volumen
- Anuria u oliguria severa
- Hipertensión no controlable
- Acidosis metabólica
- Toxicidad neurológica

La insuficiencia renal aguda causada por el SLT suele ser reversible, incluso aquellos pacientes que requieren hemodiálisis recuperan, la normalidad de la función renal una vez que cede el SLT (3,4).

Bibliografía

- Madhuchanda, K. (2010). Oncological Emergencies. *Journal of Indian Academy of Clinical Medicine*, 32-37.
- Amores Martín, A., Seijas Tamayo, R., Navarro Martín, L., Bellido Hernández, L., & Rodríguez Sánchez, C. (2018). Urgencias en oncología. En J. Cruz Hernández, C. Rodríguez Sánchez, E. Barco Morrillo, & E. Fonseca Sánchez, *Oncología Clínica* (págs. 70-90). Barcelona: Elsevier.
- Amin, M. (2016). Urgencias oncológicas. En R. Govidan, & D. Morgensztern, *Manual Washington de Oncología* (págs. 383-393). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Ñamendys-Silva, S. A., Arredondo-Armenta, J. M., Plata-Menchaca, E. P., Guevara-García, H., García-Guillén, F. J., Rivero-Sigarroa, E., & Herrera-Gómez, A. (2015). Tumor lysis syndrome in the emergency department: challenges and solutions. *Open Access Emerg Med*, 39-44.
- Cereceda, L. (2011). Emergencias Oncológicas. *Rev Med Clin Condes*, 665-676.
- Halfdanarson, T. R., Hogan, J., W., & Madsen, B. E. (2017). Emergencies in Hematology and Oncology. *Mayo Clin Proc.*, 609-641.
- Klemencic, S., & Perkins, J. (2019). Diagnosis and Management of Oncologic Emergencies. *Western Journal of Emergency Medicine*, 316-322.
- Cairo, M. (2019). Oncology Briefings. Current Perspectives on Preventing and Managing Tumor Lysis Syndrome. New York: Physicians' Education Resource.

- Kekre, N., Djordjevic, B., & Touchie, C. (2012). Spontaneous tumor lysis syndrome. *Canadian Medical Association Journal*, 913-916.
- Wilson, F. P., & Berns, J. S. (2014). Tumor Lysis Syndrome: New Challenges and Recent Advances. *Adv Chronic Kidney Dis.*, 1-18.
- Cancer Care Nova Scotia. (2014). *Guidelines for the Management of Oncologic Emergencies in Adult Cancer Patients*. Scotland: CCNS.
- Faramarzaljan, A., Armitage, K. B., Kapoor, B., & Kalva, S. P. (2015). Medical Management of Tumor Lysis Syndrome, Postprocedural Pain, and Venous Thromboembolism Following Interventional Radiology Procedures. *Semin Intervent Radiol*, 209-2016.
- Mirrakhimov, A. E., Ali, A. M., Khan, M., & Barbaryan, A. (2014). Tumor Lysis Syndrome in Solid Tumors: An up to Date Review of the Literature. *Rare Tumors.*, 68-76.
- Cortes, J., Moore, J., Maziarz, R., Wetzler, M., Craig, M., Matous, J., . . . Seiter, K. (2010). Control of Plasma Uric Acid in Adults at Risk for Tumor Lysis Syndrome: Efficacy and Safety of Rasburicase Alone and Rasburicase Followed by Allopurinol Compared With Allopurinol Alone—Results of a Multicenter Phase III Study. *J Clin Oncol*, 4207-4213.
- Weeks, A. C., & Kimple, M. E. (2015). Spontaneous Tumor Lysis Syndrome: A Case Report and Critical Evaluation of Current Diagnostic Criteria and Optimal Treatment Regimens. *J Investig Med High Impact Case Rep*, 1-6.
- Sarno, J. (2013). Prevention and Management of Tumor Lysis Syndrome in Adults With Malignancy. *J Adv Pract Oncol.*, 101-106.
- McBride, A., & Westervelt, P. (2012). Recognizing and managing the expanded risk of tumor lysis syndrome in hematologic and solid malignancies. *J Hematol Oncol.*, 1-11.
- Alberta Health Services. (2014). *Oncologic Emergencies: A guide for family physicians*. Alberta: NCCN.
- Mirrakhimov, A. E., Voore, P., Khan, M., & Ali, A. M. (2015). Tumor lysis syndrome: A clinical review. *World J Crit Care Med*, 130-138.
- Cervantes, A., & Chirivella, I. (2014). Oncological Emergencies. *European Society for Medical Oncology*, 299-306.
- Zutelman, G., Lanatta, J., García, A., Bulacio, N., Fernández, L., & Jiménez, J. (2015). *Emergencias Oncológicas II*. Buenos Aires: Separata.
- Álvarez, M., & Fernández, G. (2014). *Guía de urgencias oncológicas*. México DF: GSK.
- Ueng, S. (2005). Rasburicase (Elitek): a novel agent for tumor lysis syndrome. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 275-279.

Síndrome de compresión medular

Md. Ma. Cristina Arias Cortez¹, Dr. Galo Duque Proaño²

Biol. Bryan Galindo Figueroa¹, Dr. Miguel Jerves Andrade^{1,3}

¹ Facultad de Medicina, Universidad del Azuay

² Facultad de Medicina, Universidad del Azuay, Universidad de La Frontera

³ Instituto del cáncer Solca - Cuenca

El síndrome de compresión medular por malignidad (MSCC por sus siglas en inglés) es una emergencia neurológica en los pacientes oncológicos y fue descrito, por primera vez, en 1925 por Spiller como una paraplejia progresiva en pacientes oncológicos. Este síndrome se produce por la invasión, desplazamiento o atrapamiento de la médula espinal por parte del tumor, generalmente atribuido a metástasis de la columna vertebral. El síndrome de compresión medular es una condición que requiere de un tratamiento inmediato para mejorar el pronóstico y calidad de vida del paciente, debido a la posibilidad de generarse una pérdida irreversible de la función neurológica con una supervivencia global significativamente acortada. Así como el síndrome de vena cava superior, el síndrome de compresión medular puede ser la manifestación inicial de un tumor aún no diagnosticado. Los tumores que con más frecuencia se asocian con compresión medular son los tumores de pulmón, próstata, mama, mieloma múltiple, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin. El 3-5% de pacientes con cáncer desarrollan metástasis en la médula espinal. El riesgo de MSCC es proporcional a la duración del cáncer; por lo tanto, un aumento en la supervivencia de un paciente oncológico, aumenta el riesgo de MSCC. La supervivencia media posterior al MSCC es de 2 a 3 meses, con un 17% de pacientes vivos al año y 10% vivos a los 18 meses (1,2,3).

Patogenia

El síndrome de compresión medular se produce por una lesión o colapso del cuerpo vertebral o por crecimiento directo del tumor; las situaciones mencionadas anteriormente producen un efecto de masa, que comprime algún nivel medular con un consecuente déficit neurológico (Ver ilustración 1). Las metástasis intramedulares, intradurales o leptomenígeas son poco frecuentes (2,4).

El tumor invade el espacio epidural y comprime el saco tecal. La extensión directa de una patología epidural de partes blandas puede comprometer los plexos venosos epidurales y causar edema vasogénico, inflamación, liberación de serotonina y prostaglandinas, lo que lleva a un infarto medular y desmielinización. Algunas causas raras de compresión medular corresponden a metástasis de elementos vertebrales posteriores, tumores primarios de columna, benignos y malignos, malformaciones vasculares e infecciones (2,3).

El mecanismo responsable en un 85% de casos de MSCC es la expansión hematogena que causa colapso y compresión medular. En menor proporción, el MSCC se produce posteriormente a una extensión directa del tumor en la médula espinal o por depósito directo de células tumorales (3,5).

La localización más frecuente de la compresión medular es en la región torácica en el 60-70% de los casos, seguida de la región lumbosacra (25%) y cervical (10%) (2).

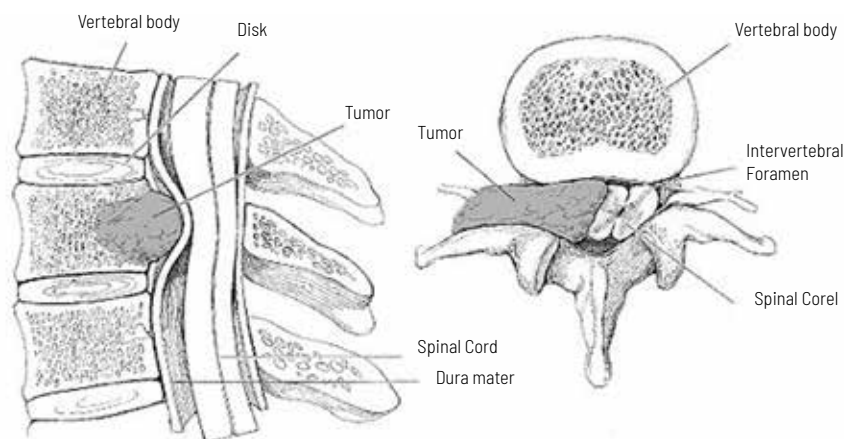


Ilustración 1: Representación gráfica del síndrome de compresión medular causado por un tumor maligno. Fuente: Medscape.

Signos y Síntomas

Los síntomas de progresión medular pueden aparecer de forma brusca o progresar gradualmente (2). El principal síntoma es el dolor lumbar, presente en un 70-90% de los casos. La intensidad media del dolor en una escala del 0 al 10, siendo 0 no doloroso y 10 el peor dolor de mi vida, se ha determinado en una serie de estudios como una intensidad de 8. Es importante tener esta premisa en mente: todo dolor lumbar, en un paciente oncológico, es síndrome de compresión medular hasta que no se demuestre lo contrario. Por lo tanto, todo dolor de espalda de comienzo reciente, en un paciente de riesgo, obliga a realizar un examen neurológico detallado. Generalmente, el dolor lumbar empeora por las noches y en posición supina, con el movimiento, maniobra de Valsalva, tos y la percusión de las apófisis espinosas. Además, el dolor persiste a pesar del reposo y puede o no irradiarse al seguir la distribución de las raíces raquídeas (1,6,7).

La debilidad en las extremidades aparece posteriormente al dolor y precede a los síntomas sensitivos, generalmente esta debilidad motora es simétrica en miembros inferiores. Los síntomas sensitivos son menos frecuentes, pero se pueden presentar hasta en el 50% de los casos, y pueden expresarse como entumecimiento, parestesia o hipoestesia con distribución característica del nivel sensitivo por debajo del dermatoma que corresponde al nivel de la lesión (5,8,9).

Cualquier déficit neurológico severo o rápidamente progresivo es un signo de alarma que nos indica que el dolor lumbar no es normal. Los pacientes con incontinencia vesical o intestinal y una marcha atáxica, requieren de atención urgente ya que esos signos se asocian a mal pronóstico. Además, esos signos aparecen tardíamente en la evolución de este síndrome. La compresión medular grave y aguda puede provocar el shock vertebral, que consiste en hiporreflexia y parálisis flácida de todas las regiones situadas por debajo de la altura de la lesión. Una vez que se instaura la paraplejía, la condición generalmente es irreversible (2,3,10).

La disfunción autonómica se manifiesta con disfunción e incontinencia vesical y anal, que son síntomas tardíos. En ancianos es más frecuente la retención urinaria. El síndrome de cauda equina se genera por compresiones a partir de L2, y se caracteriza por debilidad distal, parestesias e hipoestusias en silla de montar, alteración de la marcha y afectación esfinteriana (6,9).

Diagnóstico

Previo a los estudios de imagen, es importante realizar un examen físico exhaustivo, sobre todo con una adecuada valoración neurológica. Para identificar el nivel de compresión, se pregunta al paciente la localización de su dolor y se percuten las apófisis espinosas. Posteriormente, se valora la fuerza muscular y el tono de las extremidades, los reflejos osteotendinosos y plantares, la existencia de un nivel sensitivo y el tono del esfínter anal. Es importante reevaluar el estado neurológico del paciente constantemente (1,3,4).

Una vez realizado un examen físico completo, pero sin prolongar innecesariamente los estudios de imagen, se prosigue a confirmar el diagnóstico.

La resonancia magnética (RM) nuclear constituye el método diagnóstico de elección; tiene una sensibilidad del 93% y especificidad del 97%. Este estudio se lo debe realizar en el menor tiempo posible desde el inicio de los síntomas, idealmente dentro de las primeras 24 horas. Se recomienda realizar la RM de toda la columna, puesto que es frecuente la presencia de varios niveles de compresión medular. Este método de imagen permite una valoración detallada de la médula y de la extensión de la enfermedad con afectación ósea y de partes blandas (2,6,11,13).

La tomografía computarizada (TC) de columna con contraste y mielografía está indicada cuando no se puede realizar una resonancia magnética. La mielografía se tiene que realizar exclusivamente en un centro de neurociencia o de cirugía de columna, puesto que es imperativo tener un experto ya que los pacientes suelen descompensarse posteriormente a este estudio y requieren una descompresión medular urgente. Si es posible,

considerar realizar una TC con reconstrucción en 3D, la cual es de utilidad para planes quirúrgicos que incluyen la vertebroplastia o cifoplastia (2,3,5,6,12).

Por otra parte, la radiografía simple de columna es útil para una rápida valoración del estado de la vértebra, no obstante, presenta un 20% de falsos negativos. Además, no aporta información anatómica sobre el espacio epidural y el saco tecal. En el 80-85% de adultos se identifican lesiones líticas o blásticas, erosión o pérdida de pedículos, colapso vertebral y/o masas paraespinales (2,13).

En algunos casos es necesaria la resección quirúrgica o biopsia guiada por imagen para lograr un diagnóstico tisular y así orientar las medidas terapéuticas adecuadas (2,10).

El diagnóstico diferencial del síndrome de compresión medular incluye abscesos, hematomas, hemangiomas, hernias discales, secuelas del tratamiento antineoplásico y síndromes paraneoplásicos (1,14).

Tratamiento

El estado neurológico previo al inicio del tratamiento es el principal factor pronóstico. Si es mayor el tiempo de inicio del tratamiento, mayor el daño neurológico significativo. El equipo para atención de pacientes con síndrome de compresión medular es multidisciplinario e incluye oncólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos de columna (1,3).

El tratamiento del síndrome de compresión medular tiene como objetivo el alivio del dolor, la restauración del estado neurológico y prevención de mayor daño neurológico, y la estabilización de la columna. El tratamiento del MSCC está conformado idealmente por tres elementos que son corticoterapia, cirugía y radioterapia externa; no obstante, no es posible aplicar estos tres elementos en todos los casos. Es importante que el centro de atención del paciente tenga la capacidad resolutoria para la compresión medular con compromiso, hasta máximo 24 horas del inicio de los síntomas, en caso contrario, es necesario referir al paciente a un centro de mayor complejidad (2,3).

La primera medida aplicada de manera rutinaria es la administración de dexametasona en bolo de 10 mg IV seguido de 4-6 mg VO c/6h (16 mg diarios). Posteriormente, se debe valorar la posibilidad de una descompresión quirúrgica. Los corticoides disminuyen el edema asociado a la compresión medular y mejoran de forma transitoria los síntomas neurológicos. Algunos estudios que comparan las dosis de corticoide reportan que el bolo de 10 mg seguido de 16 mg, es mejor tolerado que un bolo de 100 mg seguido de 96 mg VO diarios. El riesgo de sangrado gástrico o perforación por el uso de corticoide disminuye con el uso de un inhibidor de la bomba de protones. El destete de corticoide se tiene que realizar de manera paulatina, pero tiene que iniciar lo más temprano posible, una vez que se haya instaurado el tratamiento definitivo (2,6,15).

Durante la instauración del tratamiento, es importante una valoración y monitorización constante del paciente, para ello es importante mantener un registro de la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno y presión arterial (3).

La intervención quirúrgica para resección está indicada en pacientes con tumores radiorresistentes, necesidad de un diagnóstico histológico, tumores que se tratan con cirugía (sarcomas), radioterapia previa sobre el área afectada y la presencia de fragmentos óseos en la médula o espacio epidural. Los pacientes con inestabilidad vertebral o destrucción ósea intensa están en riesgo de sufrir una fractura por compresión adicional, por lo que en ellos se debe considerar la posibilidad de estabilización vertebral mediante la vertebroplastia y cifoplastia (2,11).

En lo que concierne a las alternativas quirúrgicas de tratamiento, la descompresión posterior solo se realiza cuando en casos raros de un tumor epidural aislado o metástasis del arco neural sin inestabilidad ósea. Si las metástasis óseas comprometen el cuerpo vertebral y existe riesgo de inestabilidad, se tiene que realizar la descompresión posterior con fijación interna o injerto óseo. Se tiene que considerar el reforzamiento con cemento en pacientes que tienen una expectativa de vida menor a un año. Por otra parte, la reconstrucción del cuerpo vertebral con injerto óseo anterior se recomienda a los pacientes con expectativa de vida mayor o igual a un año y que están en condiciones de soportar el procedimiento. La cirugía excisional en bloque se recomienda únicamente cuando se confirma una metástasis renal o tiroidea solitaria (3,12,14).

La escala de Tokuhashi para la evaluación y el pronóstico de tumores con metástasis espinales consta de 6 apartados para valorar el resultado neurológico postquirúrgico (Ver tabla 1). Es una escala que, en múltiples estudios, ha demostrado beneficiar a los pacientes y correlacionar de manera adecuada a pacientes con buen resultado postquirúrgico que se expresa en una adecuada función motora-sensitiva, sobre todo la deambulación (3,16).

Tabla 1. Escala de Tokuhashi para valoración del pronóstico prequirúrgico del paciente con síndrome de compresión medular.

CARACTERÍSTICA	PUNTUACIÓN
Condición general (estado de rendimiento)	
Pobre (rendimiento 10-40%)	0
Moderado (rendimiento 50-70%)	1
Bueno (rendimiento 80-100%)	2
Número de fotos metastásicos óseos extraespinales	
≥ 3	0
1-2	1
0	2

Número de metástasis en los cuerpos vertebrales	
≥ 3	0
1-2	1
0	2
Metástasis en principales órganos internos	
Irremovibles	0
Removibles	1
No hay metástasis	2
Sitio primario del cáncer	
Pulmón, osteosarcoma, estómago, vejiga, esófago, páncreas	0
Hígado, vesícula, no identificado	1
Otros	2
Riñones, útero	3
Recto	4
Tiroides, mama, próstata, tumor carcinoide	5
Parálisis	
Completa (Frankel A, B)	0
Incompleta (Frankel C, D)	1
Ninguna (Frankel E)	2

En base a las puntuaciones de Tokuhashi se ha determinado el pronóstico de la siguiente manera:

- Puntuación 0-8: pronóstico de vida < 6 meses.
- Puntuación 9-11: pronóstico de vida ≥ 6 meses.
- Puntuación 12-15: pronóstico de vida ≥ 1 año.

Un inicio muy rápido de los síntomas sugiere la posibilidad de una fractura vertebral en estallido, que ocasiona una compresión de la columna con fragmentos óseos, lo que es una indicación para intervención quirúrgica urgente (2,5,12).

La radioterapia constituye el pilar fundamental y el tratamiento de elección, por lo que debe instaurarse lo antes posible, en cuanto se confirme el diagnóstico, sobre todo en aquellos pacientes que no son candidatos a cirugía y/o tienen un mal pronóstico. No obstante, no se recomienda la radioterapia prequirúrgica. Las dosis de radiación estándar oscilan entre 2500 cGy y 4000 cGy en 10-20 fracciones. Los pacientes quirúrgicos suelen necesitar 7-10 días para que cicatricen las heridas antes de empezar

la radiación. La cirugía seguida de radioterapia es preferible y mejora los resultados neurológicos en comparación con la radioterapia sola. Se recomienda nuevas sesiones de radioterapia en aquellos pacientes que respondieron bien al anterior tratamiento y actualmente presentan síntomas recurrentes, por al menos 3 meses (2,3,8,9).

La quimioterapia puede ser considerada en tumores quimiosensibles como en el sarcoma de Edwing y en tumores germinales.

Adicionalmente a los tres elementos anteriormente mencionados, cabe recordar que el paciente oncológico con síndrome de compresión medular requiere de medidas generales que incluyen (1,8):

- Analgesia: los corticoides generalmente alivian el dolor, pero algunos pacientes requieren de opioides para un adecuado control.
- Reposo: evitar maniobras que desencadenen más dolor, sin embargo, no es imperativo el reposo absoluto y se recomienda cambios de posición cada 2-3 horas para evitar úlceras de presión.
- Anticoagulación: se recomienda el uso de heparina de bajo peso molecular y el uso de medias compresivas.
- Prevención del estreñimiento con una dieta rica en fibra y de ser necesario el uso de lactulosa. También se puede considerar la evacuación manual, la estimulación digital, laxantes o irrigación rectal según las condiciones del paciente.
- Vaciamiento urinario. Algunos pacientes presentan vejiga neurógena, por lo que requerirán cateterización temporal. Se valorará, dependiendo del caso, pero hasta 2/5 de pacientes necesitará sonda suprapúbica o sonda vesical permanente.

Se ha determinado que los bifosfonatos deben ser incluidos en el tratamiento cuando el compromiso medular es causado por mieloma o cáncer de mama. Además del control analgésico convencional en pacientes con cáncer de próstata, se puede prescribir bifosfonatos para aminorar el dolor. En otros tipos de tumores malignos, los bifosfonatos no han demostrado ser efectivos para reducir el dolor (3).

Una vez superado el tratamiento inicial del paciente, es importante hacer un seguimiento y asegurar una rehabilitación adecuada. En el mejor escenario, es importante que el paciente recupere su independencia, participe de manera normal en actividades de la vida diaria y mantenga una buena calidad de vida (3,5).

Bibliografía

Amores Martín, A., Seijas Tamayo, R., Navarron Martín, L., Bellido Henández, L., & Rodríguez Sánchez, C. (2018). Urgencias en oncología. In J. Cruz Hernández, C. Rodríguez Sánchez, E. Barco Morillo, & E. Fonseca Sánchez, *Oncología Clínica* (pp. 79-90). Barcelona: Elsevier.

Amin, M. (2016). Urgencias oncológicas. In R. Govindan, & D. Morgensztern, *Manual Washington de Oncología* (pp. 383-393). Philadelphia. Wolters Kluwer.

- National Collaborating Centre for Cancer. (2008). *Metastatic spinal cord compression: Diagnosis and management of patient risk of or with metastatic spinal cord compression*. UK: National Collaborating Centre for Cancer.
- Kar, M. (2008). Oncological Emergencies. *Journal of Indian Academy of Clinical Medicine*, 32-37.
- Halfdanarson, T. R., Hogan, J., W., & Madsen, B. E. (2017). Emergencies in Hematology and Oncology. *Mayo Clin Proc.*, 609-641.
- Cereceda, L. (2011). Emergencias Oncológicas. *Rev Med Clin Condes*, 665-676.
- Verhagen, A. P., Downie, A., Popal, N., Maher, C., & Koes, B. W. (2016). Red flags presented in current low back pain guidelines: a review. *Eur Spine J*, 2788-2802.
- Rasool, M. T., Fatima, K., Arshad Manzoor, N., Mustafa, S. A., Maqbool, L. M., Qamar, W. S., . . . Shah, M. (2016). Profile of Malignant Spinal Cord Compression: One Year Study at Regional Cancer Center. *Indian J Palliat Care.*, 125-129.
- Cancer Care Nova Scotia. (2014). *Guidelines for the Management of Oncologic Emergencies in Adult Cancer Patients*. Scotland: CCNS.
- Cervantes, A., & Chirivella, I. (2014). Oncological Emergencies. *European Society for Medical Oncology*, 299-306.
- Plazaola, A., Aguillo García, A., & Arresti Sánchez, J. A. (2010). *Manual para el tratamiento de las Urgencias Oncológicas*. Madrid: Asociación Española Contra el Cáncer.
- Alberta Health Services. (2014). *Oncologic Emergencies: A guide for family physicians*. Alberta: NCCN.
- Álvarez Marcos, M., & Fernández Fernández, G. (2014). *Guía de urgencias oncológicas*. México DF: GSK.
- Muñoz, Carmona, D., & Bayo Calero, J. (2016). *Guía Práctica de Actuación en Urgencias Oncológicas para Especialistas Internos Residentes y Médicos de Atención Primaria*. México DF: ONCOURG.
- Kumar, A., Weber, M., Gokaslan, Z., Wolinsky, J.-P., Schmidt, M., Rhines, L., . . . Fisher, C. (2017). Metastatic Spinal Cord Compression and Steroid Treatment: A Systematic Review. *Clinical Spine Surgery*, 156-163.
- Putz, C., Wiedenhöfer, B., Gerner, H. J., & Fürstenberg, C. H. (2008). Tokuhashi Prognosis Score: An Important Tool in Prediction of the Neurological Outcome in Metastatic Spinal Cord Compression?: A Retrospective Clinical Study. *Spine*, 2669-2674.

Síndrome de vena cava superior

Md. Ma. Cristina Arias Cortez¹, Dr. Galo Duque Proaño²

Biol. Bryan Galindo Figueroa¹, Dr. Miguel Jerves Andrade^{1,3}

¹ Facultad de Medicina, Universidad del Azuay

² Facultad de Medicina, Universidad del Azuay, Universidad de La Frontera

³ Instituto del cáncer Solca - Cuenca

El síndrome de vena cava superior (SVCS) es una condición poco frecuente en los pacientes oncológicos, pero se convierte en una verdadera emergencia hematológica si se asocia a edema cerebral o laríngeo. Fue descrito por primera vez en 1757 por William Hunter. El SVCS corresponde al conjunto de signos y síntomas secundarios a la obstrucción del retorno venoso de la vena cava superior, causado por invasión o por compresión externa, debido a un proceso expansivo a este nivel que implica la disminución del retorno venoso proveniente de la cabeza, cuello y miembros superiores, a la aurícula derecha del corazón (1-6).

Etiología

El 65-85% de los casos de SVCS son producidos por tumores malignos intratorácicos, especialmente el cáncer broncopulmonar microcítico (65%). El linfoma no Hodgkin, linfoma linfoblástico y linfoma mediastínico primario de linfocitos B son causas frecuentes de este síndrome. El 15-30% de los casos de SVCS están producidos por patologías benignas como trombosis de catéteres centrales, marcapasos o fibrosis mediastínica, aneurismas aórticos y mediastinitis fibrosante. Anteriormente, entre las causas benignas del SVCS se encontraban las infecciones por sífilis, tuberculosis e histoplasmosis, sin embargo, por las mejores en el tratamiento de las mismas, éstas ya no son causas comunes del SVCS (1,2,4,7-9).

Fisiopatología

La vena cava superior (VCS) es un gran vaso que se encarga del retorno venoso de todas las estructuras superiores al diafragma, excepto los pulmones y el corazón. Este gran vaso se forma por la unión de las venas braquiocefálicas derecha e izquierda en el

borde inferior del primer cartílago costal derecho. La VCS se sitúa al lado derecho del mediastino superior, anterolateral a la tráquea y posterolateral a la aorta ascendente. La vena ácigos desemboca en la pared posterolateral derecha de la VCS, justo antes de la fusión de la VCS con la aurícula derecha. La vena ácigos drena la sangre proveniente de las venas intercostales derechas y la hemiácigos hacia la vena cava superior (Ver ilustración 1) (2,3,4,8).

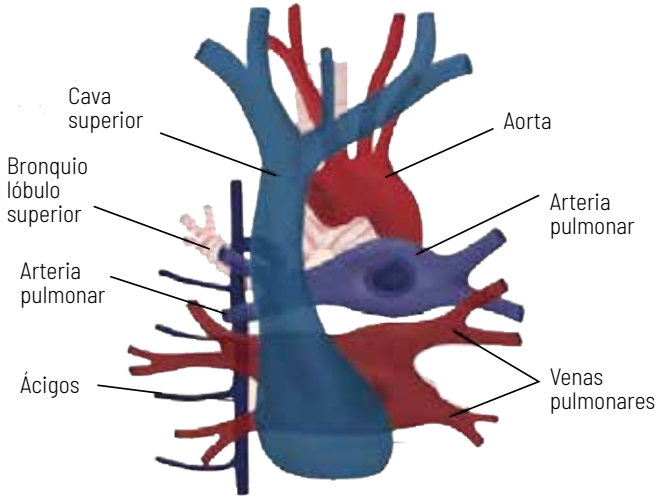


Ilustración 1. Vena cava superior y sus principales relaciones anatómicas.

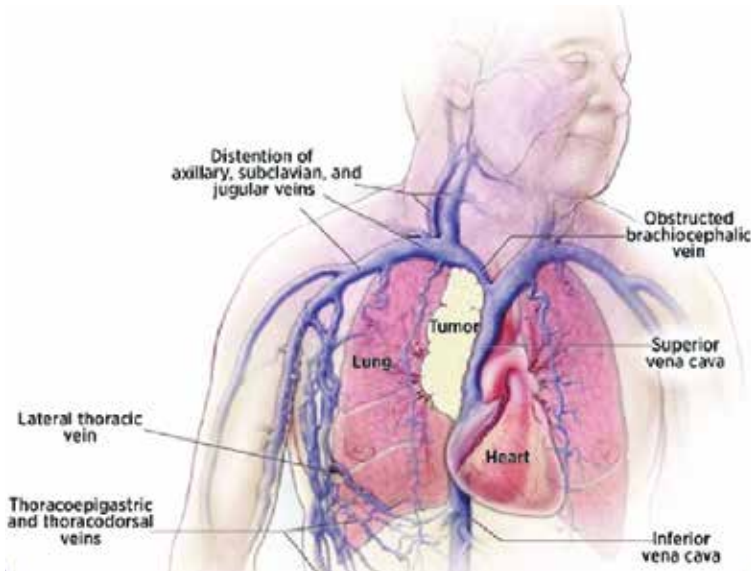


Ilustración 2. Fisiopatología del síndrome de vena cava superior de causa tumoral.

La vena cava superior posee una delgada y compresible pared, sin embargo, este vaso está rodeado de estructuras rígidas, por lo tanto, cualquier proceso cercano a este espacio compromete el drenaje venoso por el incremento de la presión en la VCS, por ende, se genera una disminución del retorno venoso proveniente de la mitad superior del cuerpo hacia la aurícula derecha (Ver ilustración 2). La estasis generada promueve a un flujo retrógrado, la dilatación venosa y extravasación de líquido al tercer espacio, lo que condiciona los signos y síntomas característicos del síndrome. Conforme la cronología de la compresión venosa, es posible que se desarrollen venas colaterales que ayuden con el normal drenaje de esa zona, no obstante, en casos de instauración aguda, estas colaterales no responden de manera adecuada. Los vasos colaterales son, en su mayoría, la vena ácigos, venas intercostales, las venas paravertebrales y las venas de la pared torácica anterior (1,2,4,6,8).

Signos y síntomas

El cuadro se caracteriza por disnea, que es el síntoma más frecuente y está presente en el 65% de los casos. Además, se puede presentar edema en esclavina (edema cervicofacial, torácico y de los miembros superiores) e ingurgitación venosa yugular, este último síntoma es el hallazgo más común en la exploración física. De igual forma, es común encontrar pacientes con plétora facial, hipotensión y cianosis. Los síntomas empeoran al inclinarse hacia adelante y en la posición supina, debido al aumento de presión venosa proximal a la obstrucción; todos los síntomas y signos mencionados anteriormente pueden comprometer el estado hemodinámico del paciente. El signo de Botermann puede estar presente en algunos casos y consiste en el aumento de cianosis, edema facial y congestión cefálica cuando se elevan los brazos por encima de la cabeza (1,2,5,7,10).

Entre las manifestaciones respiratorias del SVCS, el paciente puede presentar, adicionalmente a la disnea, tos, disfonía y estridor. El estridor laríngeo se produce por edema o compresión traqueal, lo cual representa un escenario grave y requiere de atención inmediata (2,7,11).

En lo que respecta a manifestaciones por compromiso neurológico, el paciente puede presentar cefalea, síncope, mareo, confusión, obnubilación, apoplejía y en casos extremos, edema cerebral (2,4,9).

Dentro de otras manifestaciones, en algunos casos raros que comprometan el esófago, se puede presentar disfagia (1,2). En pacientes con sobrepeso, es difícil apreciar la distensión venosa yugular, por lo tanto, en ellos se debe buscar signos como apnea obstructiva del sueño o edema de miembros superiores (6,12).

Como ya se ha mencionado anteriormente, el cuadro clínico dependerá de la gravedad de la compresión, instauración y la presencia o no de un sistema de venas colaterales. Por lo tanto, se ha desarrollado una clasificación del síndrome de vena cava superior en base a la manifestación sintomática (Ver tabla 1).

Tabla 1. Sistema de estadificación de gravedad de Yale del síndrome de vena cava superior.

GRADO	CATEGORÍA	INCIDENCIA ESTIMADA (%)	DEFINICIÓN
0	Asintomática	10	Hallazgos radiográficos de obstrucción de la VCS en ausencia de síntomas.
1	Leve	25	Edema de cabeza y cuello (distensión vascular), cianosis y plétora.
2	Moderada	50	Edema de la cabeza y cuello con deterioro funcional (disfagia leve, tos, deterioro leve o moderado de la conciencia, movimientos de párpados y mandíbula, alteraciones visuales causadas por edema ocular).
3	Grave	10	Edema cerebral leve o moderado (cefalea, mareo) o edema laríngeo leve-moderado o disminución de la reserva cardíaca (síncope con la flexión del tronco).
4	Afectación vital	5	Edema cerebral significativo (confusión, obnubilación) o edema laríngeo significativo (estridor) o afectación hemodinámica significativa (síncope sin factores precipitantes, hipotensión e insuficiencia renal).
5	Fatal	<1	Muerte

El síndrome de vena cava superior puede producir la formación de várices esofágicas y derrame pleural. Hasta en el 60% de los casos de SVCS se reporta derrame, el cual, generalmente, es un exudado pequeño que ocupa menos de la mitad del hemitórax afectado (8).

Una manifestación tardía del síndrome de vena cava superior es el síndrome de Horner, el cual se identifica por ptosis del párpado superior e inferior, miosis ipsilateral y/o pérdida de la sudoración en una hemicara (3).

Diagnóstico

El SVCS puede ser el primer síntoma de presentación de un tumor no diagnosticado, hasta en un 60% de los casos. Por lo tanto, es indispensable siempre profundizar la causa una vez que esta condición sea diagnosticada (1,10).

El diagnóstico es clínico, sin embargo, siempre, en todos los casos, se debe realizar conjuntamente un diagnóstico citológico que orientará de la mejor manera el tratamiento terapéutico adecuado. Entre los métodos de imagen que nos ayudan al diagnóstico tenemos los siguientes (2,4,13):

Radiografía simple de tórax: presenta anomalías en el 80% de los casos. El hallazgo más frecuente es el ensanchamiento mediastínico. También se observan masas hiliares derechas, colapso del lóbulo superior derecho o derrame pleural secundario (Ver ilustración 3).

Tomografía computarizada de tórax contrastada: tiene una sensibilidad del 96% y especificidad del 92%. Proporciona información sobre las causas de compresión, trombosis y la presencia o no de drenaje venoso colateral. Además, proporciona información sobre estructuras adyacentes y sirve para planificar biopsias o intervenciones posteriores (11).

Resonancia magnética nuclear torácica: es una alternativa para los pacientes alérgicos al contraste, pacientes con enfermedad renal y en quienes tengan restricción a la exposición a radiación ionizante. No obstante, el uso de este método de imagen no es rutinario (2,14).

Como ya se mencionó anteriormente, es fundamental contar con el diagnóstico histológico para orientar las medidas terapéuticas. Entre los métodos para el estudio citológico se cuenta con citología de esputo, broncoscopia, mediastinoscopia, punción-aspiración con aguja fina guiada por tomografía, biopsia de adenopatía supraclavicular, entre otras (7).

El diagnóstico diferencial del SVCS incluye la insuficiencia cardíaca, el taponamiento cardíaco y el neumotórax a tensión (1).



Ilustración 3. Radiografía de tórax en donde se evidencia ensanchamiento mediastínico.

Tratamiento

El alivio de los síntomas y el tratamiento de la enfermedad subyacente constituye el pilar fundamental del tratamiento de este síndrome. El SVCS asociado a una neoplasia maligna tiene un pronóstico desfavorable y una alta mortalidad. En caso de existir estridor y/o edema laríngeo grave, se indica de manera inmediata la radioterapia. Es importante no iniciar el tratamiento específico hasta contar con el diagnóstico citológico de la neoplasia que tiene el paciente (1,2,3,7).

Una vez que se ha confirmado permeabilidad de la vía aérea y no existe compromiso vital, se prosigue a tomar unas medidas generales que consiste en oxigenoterapia según las necesidades del paciente, elevación de la cabecera de la cama a 45°, disminuir la precarga cardíaca con la administración de diuréticos de asa, como la furosemida. Se puede considerar la administración de corticoide intravenoso cuando se sospecha de edema de laringe o edema cerebral, además, está indicado cuando se confirman casos de timoma y linfoma que responden a este tratamiento. Se recomienda aplicar dexametasona en dosis fraccionada de 8-16 mg VO al día (1,2,4,7,8,10,15).

Los tumores de células germinales, el carcinoma broncopulmonar microcítico, el linfoma no Hodgkin y los tumores de células germinales son tumores quimiosensibles. Por otra parte, el carcinoma no microcítico de pulmón es un tumor radiosensible. Los primeros reportes de pacientes con SVCS tratados con radioterapia datan del año 1970, desde entonces, se han realizado múltiples avances y mejoras en esta modalidad de tratamiento. La radioterapia hipofraccionada tiene el potencial de proporcionar un mejor control del tumor (11,16,17).

El estándar de tratamiento del SVCS es el uso de radioterapia, con una efectividad cercana del 78% y un inicio de acción en 7-15 días. No se recomienda su uso en tumores no radiosensibles, radioterapia previa sobre la zona y si existe esclerodermia. Las modalidades de radiación dependerán del tumor (4,17).

En casos de SVCS producidos por trombosis venosa, se debe considerar al trombolisis y si esta no es efectiva, valorar la angioplastia. Si por otra parte, la trombosis fue producida por un catéter central, las medidas terapéuticas estarán enfocadas en la anticoagulación y a valorar la retirada y reemplazo del catéter (14,18).

La colocación de endoprótesis expandibles intraluminales (stent endovasculares) demuestra mejoría sintomática rápida en casos bien seleccionados como en pacientes con sintomatología severa, pacientes que no responden a la quimioterapia y radioterapia, y en pacientes que requieren de un tratamiento temporal hasta obtener la muestra histológica para el posterior tratamiento etiológico dirigido. Este método presenta un alivio sintomático del 78-100% de los casos después de su colocación, sin embargo, al utilizar exclusivamente este método, existe recurrencia de la estenosis hasta del 41% de los casos en los 35 meses posteriores al procedimiento. Por otra parte, si se combina la colocación de stent con quimioterapia, el porcentaje de mejoría clínica se incrementa al 87-100% y disminuye el riesgo de estenosis (1,2,8,11).

La radioterapia puede combinarse con la quimioterapia o el stent endovascular para proporcionar alivio inmediato de los síntomas y control de la enfermedad a largo plazo. Los médicos deben estudiar, de manera particular, cada caso para proporcionar el mejor tratamiento disponible. Se recomienda un equipo multidisciplinario que incluyan un médico oncólogo, especialistas en radioterapia y radiología intervencionista para proporcionar un tratamiento temprano y sin demora (4,10,16,19).

Bibliografía

- Amores Martín, A., Seijas Tamayo, R., Navarron Martín, L., Bellido Henández, L., & Rodríguez Sánchez, C. (2018). Urgencias en oncología. In J. Cruz Hernández, C. Rodríguez Sánchez, E. Barco Morillo, & E. Fonseca Sánchez, *Oncología Clínica* (pp. 79-90). Barcelona: Elsevier.
- Pech-Alonso, B., Arredondo-Ruiz, P., González-Galván, L. M., & Fermín-Hernández, C. (2018). Síndrome de la vena cava superior: diagnóstico y tratamiento. *Med Int Méx*, 403-411.
- Kinnard, E. (2012). Superior Vena Cava Syndrome in the Cancer Patient: A Case Study. *J Adv Pract Oncol*, 385-387.
- Cereceda, L. (2011). Emergencias Oncológicas. *Rev Med Clin Condes*, 665-676.
- Kar, M. (2008). Oncological Emergencies. *Journal of Indian Academy of Clinical Medicine*, 32-37.
- Cancer Care Nova Scotia. (2014). *Guidelines for the Management of Oncologic Emergencies in Adult Cancer Patients*. Scotland: CCNS.
- Amin, M. (2016). Urgencias oncológicas. In R. Govindan, & D. Morgensztern, *Manual Washington de Oncología* (pp. 383-393). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Cohen, R., Mena, D., Carbajal-Mendoza, R., Matos, N., & Karki, N. (2008). Superior vena cava syndrome: A medical emergency? *Int J Angiol*, 43-46.
- Nunnelee, J. D. (2007). Superior vena cava syndrome. *Journal of Vascular Nursing*, 2-5.
- Álvarez Marcos, M., & Fernández Fernández, G. (2014). *Guía de urgencias oncológicas*. México DF: GSK.
- Halfdanarson, T. R., Hogan, J., W., & Madsen, B. E. (2017). Emergencies in Hematology and Oncology. *Mayo Clin Proc.*, 609-641.
- Landis, B. N., Bohanes, P., & Kohler, R. (2009). Superior vena cava syndrome. *Canadian Medical Association Journal*, 355.
- Zutelman, G., Lanatta, J., García, A., Bulacio, N., Fernández, L., & Jiménez, J. (2015). *Emergencias Oncológicas II*. Buenos Aires: Separata.

- Cervantes, A., & Chirivella, I. (2014). Oncological Emergencies. *European Society for Medical Oncology*, 299-306.
- Plazaola, A., Aguillo García, A., & Arresti Sánchez, J. A. (2010). *Manual para el tratamiento de las Urgencias Oncológicas*. Madrid: Asociación Española Contra el Cáncer.
- Straka, C., Ying, J., Kong, F.-M., Willey, C. D., Kaminski, J., & Kim, D. W. (2016). Review of evolving etiologies, implications and treatment strategies for the superior vena cava syndrome. *Springer Plus*, 1-13.
- Alberta Health Services. (2014). *Oncologic Emergencies: A guide for family physicians*. Alberta: NCCN.
- Funaki, B. (2006). Superior Vena Cava Syndrome. *Semin Intervent Radiol*, 361-365.
- Kohútek, F., Litvin, I., Tamášová, M., & Bystrický, B. (2013). Syndrome of Vena Cava Obstruction in Oncology. *Klin Onkol*, 434-437.

02



Complicaciones renales

Fracaso renal agudo y hemodiálisis en el paciente oncológico

Dra. Gicela Portilla Merino¹

¹Nefrólogo Instituto de Cáncer Solca, Cuenca - Ecuador

Introducción

El fracaso renal agudo (IRA) es común en pacientes con cáncer, y provoca interrupciones en la terapia, aumento de la estancia hospitalaria, del costo y la mortalidad. Hay una serie de síndromes asociados a fracaso renal agudo, que se producen con más frecuencia o son únicos para esta población de pacientes, y puede ser una complicación importante de la propia enfermedad y de su tratamiento.

También implica un aumento considerable del riesgo de muerte a corto plazo. La capacidad de revertir el mismo augura un mejor resultado final en algunos tipos de cáncer, como por ejemplo en el mieloma múltiple

Los nuevos enfoques en la atención del enfermo oncológico obligan a que todos los participantes del equipo multidisciplinario nos esforcemos en mantenernos informados en un nuevo campo, al que podríamos llamarle como onco-nefrología.

Epidemiología del fracaso renal agudo en cáncer

Pocos estudios grandes han analizado la epidemiología de la IRA en pacientes con cáncer. Un estudio danés publicó los resultados de un seguimiento en el período 1999-2006 a 1,2 millones de personas, de las cuales 37.267 tenían diagnóstico de cáncer. El riesgo al año de IRA, que se define como un aumento > 50% en la creatinina sérica, era del 27% a los 5 años (1). El cáncer de riñón, el mieloma múltiple y el cáncer de hígado tienen los riesgos más altos de fracaso renal agudo al primer año, en 44.0%, 33.0% y 31.8%, respectivamente (2).

En una serie de 537 pacientes, ya sea con la leucemia mielógena aguda o síndrome mielodisplásico de alto riesgo sometido a QT de inducción, el 36% de los pacientes desarrolló IRA. Incluso entre los pacientes con IRA leve (definido por escala de riesgo RIFLE), la mortalidad a 8 semanas fue de 13,6% (IC del 95% = 7,8%-23%) en comparación con los pacientes sin IRA, cuya mortalidad a 8 semanas fue 3,8% (IC del 95% = 2,2%-6,4%). Los pacientes que requieren de terapia de reemplazo renal experimentan una mortalidad de 61,7% (IC del 95% = 50%-74%) (3).

Después del diagnóstico de carcinoma de células renales, muchos pacientes todavía experimentan la nefrectomía radical, y este procedimiento en sí se asocia con un riesgo del 33,7% de IRA y predice el futuro desarrollo de la enfermedad renal crónica en 1 año (4).

La asociación entre la IRA y el trasplante de células hematopoyéticas (TCH) se ha estudiado en profundidad y revisado recientemente. En particular, la IRA en los receptores de TCH es un factor de riesgo para la mortalidad a corto y largo plazo, con una relación gradual entre la gravedad de la IRA y el riesgo de mortalidad (5).

La alta tasa de mortalidad entre los pacientes con cáncer con IRA grave (que requiere diálisis) ha llevado a algunos a preguntarse si la terapia de reemplazo renal se debe ofrecer a todos. No obstante, cuando se ha estudiado, los datos sugieren que los pacientes con cáncer, que desarrollan IRA que requiere diálisis en la unidad de cuidados intensivos tienen una mortalidad similar a los pacientes sin cáncer (6).

Por otra parte, aunque la mortalidad es alta, iniciar la terapia de reemplazo renal por IRA en pacientes con cáncer no condena a diálisis crónica en muchos casos. En una gran serie, sólo 5 de los 22 pacientes que sufrieron IRA, que requirieron diálisis en la unidad de cuidados intensivos y que sobrevivieron hasta los 6 meses, permanecieron en diálisis (7).

Causas del fracaso renal agudo en el paciente con cáncer

El enfoque inicial a un paciente oncológico con IRA no es sustancialmente diferente que el enfoque a cualquier otro paciente. Una historia detallada y un examen físico siguen siendo los pilares del diagnóstico, con el análisis de laboratorio, el examen del sedimento urinario, y de imagen que proporciona información adicional. En la formulación de un diagnóstico diferencial, sin embargo, una variedad de causas de fracaso renal agudo tienen una mayor probabilidad clínica en pacientes con cáncer. A continuación, revisamos causas de IRA específico para pacientes con cáncer.

Causas prerrenales

Los pacientes que reciben tratamiento para el cáncer, con frecuencia desarrollan hipovolemia relacionada con náuseas, vómitos o diarrea por la toxicidad de la quimioterapia. Al igual que con la población general, también existe una alta frecuencia de terapia con medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, o el uso de beta bloqueantes. Todos estos factores hacen

de la IRA prerrenal un diagnóstico común entre los pacientes con cáncer. La hipercalcemia es una complicación frecuente en el cáncer, que se producen en el 20%-30% de los pacientes en el transcurso de la enfermedad y causa fracaso renal agudo mediante vasoconstricción renal directa y depleción de volumen, inducida por la nutriereis (8).

Causas intrínsecas

Infiltración linfomatosa del riñón

La infiltración linfomatosa de los riñones (LIK) es relativamente común y una complicación no reconocida de neoplasias malignas hematológicas, aunque por lo general es subclínica (9).

Aproximadamente la mitad de los pacientes con linfoma no Hodgkin desarrolla enfermedad extranodal, y la más grande serie de casos, hasta la fecha, encuentra que el 34% de los pacientes con linfoma tenía invasión del parénquima renal, pero sólo el 14% había sido diagnosticado antes de la muerte (10).

Riñón de mieloma

La insuficiencia renal se identifica en, aproximadamente, el 20%-40% de los pacientes recién diagnosticados con mieloma múltiple, y es un predictor independiente de aumento de la morbilidad y la mortalidad (11).

El riñón de mieloma es la presentación más común de IRA relacionada con el mieloma múltiple y la lesión histológica más común en las biopsias renales de pacientes con gammapatías monoclonales.

En condiciones fisiológicas normales, las cadenas ligeras de inmunoglobulina se filtran libremente por el glomérulo y son absorbidos por las células tubulares por los receptores cubilin / megalina y la endocitosis donde son posteriormente degradados en los lisosomas (12). El aumento de la producción de cadenas ligeras por las poblaciones de células plasmáticas neoplásicas sobrepasa la capacidad tubular proximal para realizar esta función, y el exceso de cadenas ligeras se une a la proteína de Tamm-Horsfall en el túbulo distal, causando obstrucción y una reducción en la tasa de filtración glomerular.

Los factores que promueven esta precipitación incluyen una pesada carga de cadenas libres en el suero, que llegan al túbulo distal, orina ácida, tratamiento concomitante con furosemda o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, la deshidratación, el contraste intravenoso y la hipercalcemia (13).

Si se trata a tiempo, el riñón de mieloma puede ser potencialmente reversible y, por lo tanto, las medidas de tratamiento deben iniciarse con el diagnóstico.

Los pacientes deben estar adecuadamente expandidos de volumen con líquidos intravenosos como la solución salina isotónica o bicarbonato de sodio, aunque este proceso resulta en una pequeña disminución en la concentración de las cadenas ligeras, en el mejor de los casos. La alcalinización urinaria puede ayudar a aumentar la solubilidad de las cadenas ligeras. Los agentes antimieloma (bortezomib, dexametasona, talido-

mida, lenalidomida), se deben iniciar a la brevedad posible para tratar de disminuir la producción de cadenas ligeras, porque una reducción temprana de las mismas augura recuperación renal en el riñón de mieloma (14).

Los agentes nefrotóxicos, incluidos los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos, medios de contraste intravenoso, diuréticos de asa, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, bloqueadores de los receptores de angiotensina y aminoglucósidos deben ser evitados. El papel de la plasmaféresis en el tratamiento del riñón de mieloma sigue siendo un tema de considerable debate. Dado el papel establecido de las cadenas ligeras de mieloma en la causa de la lesión renal, el beneficio clínico del uso de plasmaféresis para reducir la carga de las cadenas ligeras se ha investigado en varios estudios. (15).

Una revisión sistemática reciente de Gupta et al. 2010 concluyeron que la plasmaféresis no ofrece un beneficio significativo sobre la quimioterapia sola en cuanto a la supervivencia, la interrupción de la diálisis o la mejora de la función renal. Sin embargo, todos estos estudios se realizaron antes de la introducción de los inhibidores del proteosoma (por ejemplo, el bortezomib) y la cuantificación de las cadenas ligeras, por lo que el papel de la plasmaféresis en el contexto de estos acontecimientos importantes puede justificar una investigación adicional (15).

En un análisis de 14 pacientes con mieloma asociado a riñón de mieloma recién diagnosticado o recidivante tratados en la Clínica Mayo, el tratamiento con bortezomib más plasmaféresis ha dado lugar a la normalización de los niveles de creatinina sérica en el 43% de los pacientes, con otro 43% de pacientes que alcanzaron > 50% de reducción de la creatinina sérica o quedaron libres de hemodiálisis, dentro de los 6 meses de su inicio (16).

Basándose en estos datos, el trabajo de Cagnoli et al. llegó a la conclusión de que puede haber un papel para la plasmaféresis en combinación con bortezomib en la reversión de la IRA secundaria a nefropatía por cilindros, pero se necesitan estudios adicionales (17).

El reciente desarrollo de dializadores de alto poro o highcut-off (HCO) que se utiliza con sesiones de hemodiálisis extendidas ofrece un enfoque alternativo para la eliminación eficaz de las cadenas ligeras en suero. Los beneficios prometedores de hemodiálisis con HCO se están probando en combinación con quimioterapia basada en bortezomib en el estudio multicéntrico de prueba ECA Europeo de Eliminación de cadenas ligeras libres por hemodiálisis extendida en riñón de mieloma (18). Las gammapatías monoclonales en ausencia de un diagnóstico de mieloma son también una causa importante de IRA.

Síndrome de lisis tumoral

Considerada una emergencia oncológica, el síndrome de lisis tumoral (SLT) es una causa común de IRA en el paciente con cáncer. Este síndrome se produce cuando las células tumorales liberan sus contenidos intracelulares en el torrente sanguíneo, dando lugar a una constelación de trastornos metabólicos ya abordado en el anterior capítulo.

La fisiopatología de la IRA en el síndrome de lisis tumoral implica la formación de cristales formados por ácido úrico, fosfato de calcio, y / o la xantina, que pueden conducir a la obstrucción intratubular, inflamación y una reducción en la tasa de filtración glomerular. Además, la hiperuricemia puede causar IRA a través de mecanismos de depósito de cristales, asociado a la vasoconstricción renal, reducción del flujo sanguíneo renal, los metabolitos reactivos de oxígeno y la inflamación. (20)

Causas posrenales de insuficiencia renal aguda

La obstrucción es una causa importante de IRA y siempre se debe considerar en el paciente con cáncer. Es más común en los cánceres de próstata, vejiga y riñón, o secundaria a la compresión extrínseca del tracto urinario en los tumores malignos abdominales o pélvicos primarios y metastásicos. Muchos pacientes con carcinoma de células renales sólo tienen un riñón y, por tanto, son susceptibles a la IRA de la obstrucción ureteral unilateral.

El diagnóstico de la obstrucción, por lo general, se establece radiográficamente por la presencia de hidronefrosis en la ecografía abdominal o tomografía computarizada, pero los resultados falsos negativos pueden ser vistos en el contexto de la hipovolemia, obstrucción temprana o parcial o la obstrucción causada por fibrosis retroperitoneal.

Las intervenciones para aliviar la obstrucción incluyen la colocación de stents ureterales y tubos de nefrostomía percutánea, que puede conducir a la reversión de la insuficiencia renal.

Fracaso renal agudo luego del trasplante de células hematopoyéticas (tch)

Desde la década de 1960, el trasplante de células hematopoyéticas se ha utilizado para tratar una serie de enfermedades malignas y no malignas. Aunque el trasplante de células hematopoyéticas ofrece una cura potencial para varias condiciones que pueden ser refractarias a la quimioterapia, se asocia con una serie de toxicidades de órganos, siendo la IRA una de las complicaciones graves más comunes (20).

La incidencia y el momento de la insuficiencia renal después de TCH varían según el tipo de trasplante. El informe original de Zager que analizó 272 pacientes sometidos a TCH mieloablatoivo (89% alogénico y el 11% autólogo), y encontró que el 53% de los pacientes desarrolló IRA (definida como la duplicación de la creatinina sérica) y la mitad de estos pacientes requirió de diálisis. Esta notablemente alta incidencia de IRA en TCH alogenicomieloablatoivo se ha confirmado en varios estudios más recientes (21).

En TCH alogénico no mieloablatoivo, que emplea a un régimen de acondicionamiento menos tóxico y tiene menos complicaciones, la incidencia de IRA es menor (29% -40,4%).

El trasplante de células hematopoyéticas autólogo mieloablatoivo tiene la incidencia más baja de IRA (22%), una diferencia que se puede atribuir a la falta de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) y la ausencia de inhibidores de la calcineurina en esta población. La mayoría de los casos de IRA se producen dentro de los primeros 100 días después de TCH, con un inicio más temprano en mieloablatoivo (7-40 días), en com-

paración con los regímenes no mieloablativos (22-60 días). Las tasas de mortalidad global en los pacientes con IRA van desde 37% a 46% y son tan altas de hasta el 88% en los pacientes que requieren de diálisis. Es importante destacar que la IRA después de TCH predice el posterior desarrollo de la ERC, tanto para el TCH mieloablativo, como para el no mieloablativo (22).

Las causas de IR después de TCH se pueden dividir en aquellas que ocurren de forma temprana después de TCH (dentro de los primeros 30 días) y las causas que ocurren más tarde (> 3-4 meses).

Durante el período peritrasplante, la IRA es más comúnmente causada por sepsis, hipotensión, y la exposición a agentes nefrotóxicos (metotrexato, anfotericina B, aciclovir, aminoglucósidos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, contraste intravenoso y los inhibidores de la calcineurina), que predisponen al paciente a necrosis tubular aguda. Además, la administración de antibióticos y/o alopurinol puede causar nefritis intersticial aguda. El síndrome de lisis tumoral puede producirse como resultado del régimen de acondicionamiento, aunque la incidencia es baja en esta población.

El síndrome de obstrucción sinusoidal hepático se presenta de forma temprana post-TCH con características clínicas y de laboratorio similares al síndrome hepatorenal. La insuficiencia renal de inicio tardío después de TCH tiene un diagnóstico diferencial más limitado, y, por lo general, se atribuye a microangiopatía trombótica o a la toxicidad del inhibidor de la calcineurina (21).

Toxicidad por inhibidores de la calcineurina

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) se utilizan ampliamente para la prevención de la EICH en pacientes sometidos a TCH alogénico. Tanto la ciclosporina como el tacrolimus, ya sea en formulación oral o parenteral, pueden inducir vasoconstricción renal aguda y reducir la tasa de filtración glomerular de una manera dependiente de la dosis (23).

Además de su nefrotoxicidad aguda, los inhibidores de la calcineurina también pueden causar, de forma progresiva, enfermedad renal crónica irreversible y son un factor de riesgo para el desarrollo de la microangiopatía trombótica asociada a TCH. El monitoreo rutinario de la creatinina sérica y los niveles plasmáticos del fármaco (ciclosporina = 150-400 ng/ml; tacrolimus \leq 15 ng / ml) es importante para determinar si las reducciones de dosis son necesarias para ayudar a preservar la función renal (24).

Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática (enfermedad veno-oclusiva)

El síndrome de obstrucción sinusoidal hepático (SOS), anteriormente conocido como enfermedad veno-oclusiva, es la asociación de hepatomegalia, retención de líquidos, aumento de peso e ictericia, que ocurre después de la administración de altas dosis de regímenes de acondicionamiento, incluyendo ciclofosfamida, busulfán, y/o irradiación corporal total (25).

Los factores de riesgo para el desarrollo de SOS incluyen la edad avanzada, enfermedad hepática preexistente, medicamentos (metotrexato, itraconazol, sirolimus, y noretisterona), y ciertos agentes acondicionadores (ciclofosfamida y busulfán) (26).

El fracaso renal agudo se desarrolla en aproximadamente el 50% de los pacientes con SOS y es clínicamente indistinguible de la del síndrome hepatorenal. Los pacientes, inicialmente, se presentan con retención de sodio, aumento de peso, edema periférico, y ascitis acompañada de disfunción hepática e hiperbilirrubinemia. La IRA sobreviene a los 10-16 días post-TCH y aproximadamente la mitad de los pacientes requieren de diálisis (27). Biopsias renales y autopsias realizadas en pacientes con SOS no han mostrado evidencia de lesiones renales estructurales, lo que confirma la idea de que la IRA es probablemente de origen hemodinámico (28).

La mortalidad es del 37% en aquellos pacientes que experimentan una duplicación de la creatinina sérica y tan alto como 84% en aquellos pacientes que requieren de diálisis (29).

Más del 70% de los pacientes con SOS se recuperarán de forma espontánea y sólo con terapia de soporte, que consiste en mantener el equilibrio de sodio y agua, la preservación del flujo sanguíneo renal y el tratamiento de la ascitis sintomática con paracentesis repetidas (30).

Microangiopatía trombótica

Microangiopatía trombótica (MAT) es una causa frecuente de aparición tardía de fracaso renal agudo en pacientes que han sido sometidos a TCH. Anteriormente conocida como la nefropatía del trasplante de médula ósea o nefropatía por radiación, la MAT después de TCH se asemeja al síndrome hemolítico urémico, y por lo general se produce de 20 a 99 días después del trasplante. El diagnóstico de la MAT puede ser un reto, debido a que características tales como la anemia, trombocitopenia e insuficiencia renal están comúnmente presentes en la población de pacientes con TCH por otras razones, y la evidencia de esquistocitos o los niveles de lactato deshidrogenasa sérica elevados tampoco es del todo fiable (31).

La hipertensión está presente de forma frecuente. El análisis de orina puede ser normal o revelar proteinuria y / o hematuria variable y cilindros celulares en el sedimento urinario. La biopsia renal rara vez es necesaria para establecer el diagnóstico, excepto cuando la presentación es atípica. La histología típica incluye mesangiólisis, la duplicación de la membrana basal y la lesión tubular con fibrosis intersticial (32).

La sustitución de inhibidores de la calcineurina con daclizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado a la α -cadena del receptor de IL-2 ha demostrado que mejora la MAT en pacientes con enfermedad injerto-huésped y MAT asociada (33). Rituximab, un anticuerpo monoclonal contra CD20 también ha demostrado eficacia en el tratamiento de MAT asociado a TCH en estudios pequeños, no controlados (34).

Dado su importante papel en el tratamiento de la MAT no asociada al TCH, la plasmaféresis se utiliza a veces para tratar la MAT asociada al TCH pero no hay ninguna prueba establecida de beneficio con este enfoque. Los pacientes diagnosticados con MAT están

en mayor riesgo de sufrir complicaciones asociadas al trasplante, incluyendo infecciones sistémicas y la EICH aguda, y tienen una mayor mortalidad de 180 días. El pronóstico renal en estos pacientes es también pobre, con el desarrollo de MAT se aumenta el riesgo de IRA, ERC y enfermedad renal terminal, que requiere de diálisis a largo plazo (35).

Enfermedad injerto con huésped (eich)

EICH es la complicación más común de TCH ya que aumenta el riesgo de lesión renal aguda en ambos regímenes mieloablativos y no mieloablativos. La enfermedad renal asociada con la EICH puede ser causada directamente por la lesión ocasionada por citoquinas y la respuesta inmune, e incluye la enfermedad glomerular (nefropatía membranosa más comúnmente) así como tubulitis. La profilaxis contra la EICH con inhibidores de la calcineurina también puede contribuir a IRA como se discutió previamente. Los pacientes con EICH se encuentran en mayor riesgo de desarrollar MAT y sus complicaciones renales asociadas (36).

Conclusiones

El fracaso renal agudo es común entre los pacientes con cáncer. Nefrólogos y oncólogos deben ser conscientes de las causas únicas de IRA en esta población para su manejo óptimo. El creciente número de sobrevivientes de cáncer, combinando las nuevas terapias y un énfasis en la atención del cáncer en equipo significa que el campo de la onco-nefrología seguirá creciendo. Esperamos mejorar los resultados para los pacientes con cáncer con complicaciones renales.

Bibliografía

- Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ.: Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): A Cochrane systematic review of published randomized trials. *BJU Int* 108: 1556–1563, 2011 [PubMed]
- Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Lacy MQ, Hayman SR, Buadi FK, Zeldenrust SR, Dingli D, Russell SJ, Lust JA, Greipp PR, Kyle RA, Gertz MA.: Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 111: 2516–2520, 2008 [PubMed]
- Lahoti A, Kantarjian H, Salahudeen AK, Ravandi F, Cortes JE, Faderl S, O'Brien S, Wierda W, Mattiuzzi GN.: Predictors and outcome of acute kidney injury in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome. *Cancer* 116: 4063–4068, 2010
- Cho A, Lee JE, Kwon GY, Huh W, Lee HM, Kim YG, Kim DJ, Oh HY, Choi HY.: Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. *Nephrol Dial Transplant* 26: 3496–3501, 2011

- Darmon M, Thiery G, Ciroldi M, Porcher R, Schlemmer B, Azoulay E.: Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive CareMed* 33: 765–772, 2007 [PubMed]
- Salahudeen AK, Kumar V, Madan N, Xiao L, Lahoti A, Samuels J, Nates J, Price K.: Sustained low efficiency dialysis in the continuous mode (C-SLED): Dialysis efficacy, clinical outcomes, and survival predictors in critically ill cancer patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 4: 1338–1346, 2009
- Soares M, Salluh JI, Carvalho MS, Darmon M, Rocco JR, Spector N.: Prognosis of critically ill patients with cancer and acute renal dysfunction. *J Clin Oncol* 24: 4003–4010, 2006 [PubMed]
- Stewart AF.: Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 352: 373–379, 2005
- Cohen LJ, Rennke HG, Laubach JP, Humphreys BD.: The spectrum of kidney involvement in lymphoma: A case report and review of the literature. *Am J Kidney Dis* 56: 1191–1196, 2010
- Richmond J, Sherman RS, Diamond HD, Craver LF.: Renal lesions associated with malignant lymphomas. *Am J Med* 32: 184–207, 1962
- Bladé J, Fernández-Llama P, Bosch F, Montolíu J, Lens XM, Montoto S, Cases A, Darnell A, Rozman C, Montserrat E.: Renal failure in multiple myeloma: Presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution. *Arch Intern Med* 158: 1889–1893, 1998
- Hutchison CA, Batuman V, Behrens J, Bridoux F, Sirac C, Dispenzieri A, Herrera GA, Lachmann H, Sanders PW.; International Kidney and Monoclonal Gammopathy Research Group: The pathogenesis and diagnosis of acute kidney injury in multiple myeloma. *Nat Rev Nephrol* 8: 43–51, 2012
- Basnayake K, Cheung CK, Sheaff M, Fuggle W, Kamel D, Nakoinz S, Hutchison CA, Cook M, Stoves J, Bradwell AR, Cockwell P.: Differential progression of renal scarring and determinants of late renal recovery in sustained dialysis dependent acute kidney injury secondary to myeloma kidney. *J Clin Pathol* 63: 884–887, 2010
- Hutchison CA, Cockwell P, Stringer S, Bradwell A, Cook M, Gertz MA, Dispenzieri A, Winters JL, Kumar S, Rajkumar SV, Kyle RA, Leung N.: Early reduction of serum-free light chains associates with renal recovery in myeloma kidney. *J Am Soc Nephrol* 22: 1129–1136, 2011
- Gupta D, Bachegowda L, Phadke G, Boren S, Johnson D, Misra M.: Role of plasmapheresis in the management of myeloma kidney: A systematic review. *Hemodial Int* 14: 355–363, 2010 [PubMed]
- Burnette BL, Leung N, Rajkumar SV.: Renal improvement in myeloma with bortezomib plus plasma exchange. *N Engl J Med* 364: 2365–2366, 2011 [PubMed]
- Cagnoli L, Pasquali S, Rovinetti C, Zucchelli P.: Plasma exchange therapy in acute renal failure due to multiple myeloma. *Life Support Syst* 1 [Suppl 1]: 102–105, 1983 [PubMed]

- Hutchison CA, Bradwell AR, Cook M, Basnayake K, Basu S, Harding S, Hattersley J, Evans ND, Chappel MJ, Sampson P, Foggensteiner L, Adu D, Cockwell P.: Treatment of acute renal failure secondary to multiple myeloma with chemotherapy and extended high cut-off hemodialysis. *Clin J Am SocNephrol* 4: 745–754, 2009 [PubMed]
- Howard SC, Jones DP, Pui CH.: The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med* 364: 1844–1854, 2011[PubMed]
- Parikh CR, Schrier RW, Storer B, Diaconescu R, Sorrow ML, Maris MB, Maloney DG, McSweeney P, Storb R, Sandmaier BM.: Comparison of ARF after myeloablative and non myeloablative hematopoietic cell transplantation. *Am J KidneyDis* 45: 502–509, 2005
- Zager RA.: Acute renal failure in the setting of bone marrow transplantation. *Kidney Int* 46: 1443–1458, 1994
- Kersting S, Koomans HA, Hené RJ, Verdonck LF.: Acute renal failure after allogeneic myeloablative stem cell transplantation: Retrospective analysis of incidence, risk factors and survival. *Bone Marrow Transplant* 39: 359–365, 2007
- Parikh CR, Coca SG.: Acute renal failure in hematopoietic cell transplantation. *Kidney Int* 69: 430–435, 2006
- Soiffer RJ, editor. , ed: *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, Totowa, NJ, Humana, 2008
- McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA.: Venous-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 118: 255–267, 1993
- Coppell JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A, Guinan E, Vogelsang G, Krishnan A, Giral S, Revta C, Carreau NA, Iacobelli M, Carreras E, Ruutu T, Barbui T, Antin JH, Niederwieser D.: Hepatic venous-occlusive disease following stem cell transplantation: Incidence, clinicalcourse, and outcome. *Biol Blood Marrow Transplant* 16: 157–168, 2010
- McDonald GB.: Hepatobiliarycomplications of hematopoieticcelltransplantation, 40 yearson. *Hepatology* 51: 1450–1460, 2010
- Zager RA, O'Quigley J, Zager BK, Alpers CE, Shulman HM, Gamelin LM, Stewart P, Thomas ED.: Acute renal failure following bone marrow transplantation: A retrospective study of 272 patients. *Am J Kidney Dis* 13: 210–216, 1989
- McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, Schoch HG, Wolford JL, Banaji M, Hardin BJ, Shulman HM, Clift RA.: Venous-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. *Ann InternMed* 118: 255–267, 1993
- McDonald GB.: Hepatobiliarycomplications of hematopoieticcelltransplantation, 40 yearson. *Hepatology* 51: 1450–1460, 2010

- George JN, Li X, McMinn JR, Terrell DR, Vesely SK, Selby GB.: Thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome following allogeneic HPC transplantation: A diagnostic dilemma. *Transfusion* 44: 294–304, 2004
- Humphreys BD, Soiffer RJ, Magee CC.: Renal failure associated with cancer and its treatment: An update. *J Am Soc Nephrol* 16: 151–161, 2005
- Wolff D, Wilhelm S, Hahn J, Gentilini C, Hilgendorf I, Steiner B, Kahl C, Jungmann C, Hartung G, Casper J, Uharek L, Holler E, Freund M.: Replacement of calcineurin inhibitors with daclizumab in patients with transplantation-associated microangiopathy or renal insufficiency associated with graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 38: 445–451, 2006
- Choi CM, Schmaier AH, Snell MR, Lazarus HM.: Thrombotic microangiopathy in haematopoietic stem cell transplantation: Diagnosis and treatment. *Drugs* 69: 183–198, 2009
- Laskin BL, Goebel J, Davies SM, Jodele S.: Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: Hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy. *Blood* 118: 1452–1462, 2011
- Bruckamp K, Doyle AM, Bloom RD, Bunin N, Tomaszewski JE, Cizman B.: Nephrotic syndrome after hematopoietic cell transplantation: Do glomerular lesions represent renal graft-versus-host disease? *Clin J Am Soc Nephrol* 1: 685–694, 2006

Toxicidad renal y quimioterapia

Dra. Catalina Rivera¹

¹Jefe de Nefrología del Hospital José Carrasco Arteaga.

Introducción

La quimioterapia o empleo de medicamentos antineoplásicos en la lucha contra el cáncer, es considerada una de las alternativas más exitosas respecto del tratamiento de esta patología, con importantes avances en los últimos tiempos.

Posee una comprobada efectividad frente a enfermedades neoplásicas, y ofrece la posibilidad de adaptarse al estado del paciente y a su enfermedad. Hecho que le lleva a ser el tratamiento de elección para la inmensa mayoría de patologías cancerosas que deben ser tratadas, ya sea en régimen combinativo o por sí sola. No obstante, no es su único motivo, ya que la gran batería de fármacos citostáticos y vías de administración disponibles, permiten llegar a cualquier localización del cuerpo humano en la cual puede surgir la tumoración.

A pesar de estas útiles ventajas, los diversos fármacos citostáticos carecen de tropismo celular definido, actuando tanto en células sanas como en las cancerosas, indistintamente, causando efectos secundarios sobre el organismo.

Los riñones son una importante vía de eliminación de fármacos antineoplásicos y sus metabolitos. La vulnerabilidad de los riñones a diversos agentes potencialmente nefrotóxicos puede atribuirse a varias propiedades funcionales del riñón, incluyendo un mayor suministro de sangre (25% del gasto cardíaco), una alta capacidad de reabsorción tubular (a través de transportadores específicos) y una capacidad de concentración de toxinas dentro del intersticio medular, a través de los mecanismos de contracorriente renales.

Los pacientes con cáncer pueden desarrollar una variedad de lesiones renales desde injuria renal debido a vasoconstricción intrarrenal, toxicidad renal directa y obstrucción intratubular, pudiendo afectar tanto la sobrevida como el tratamiento integral. Es por ello indispensable una relación estrecha entre nefrólogo y oncólogo, lo que crea una nueva subespecialidad denominada “onco-nefrología”.

El ajuste en la dosis de los antineoplásicos se basa en 2 factores: estimación de la tasa de filtrado glomerular (TFG), el cual es un índice del número de nefronas funcionantes, y la evaluación de los signos clínicos de toxicidad como neutropenia, plaquetopenia. La TFG puede ser medida a través de clearance de creatinina (ClCr), el cual puede ser complejo e incompleto, pues requiere de la recolección de orina de 24 horas. La estimación por fórmulas como Cockcroft-Gault, MDRD y CKD-EPI, se basa en el uso de creatinina sérica (CrS). Cabe recalcar que la concentración de CrS puede ser falsamente baja en los pacientes con cáncer por la caquexia, baja masa muscular, que ocasiona un error en la estimación de la TFG.

Susceptibilidad renal a los agentes quimioterápicos

No todos los pacientes expuestos a agentes quimioterápicos desarrollan falla renal, lo que sugiere la presencia de factores de riesgo que afecten, de manera directa o indirecta el daño renal. De hecho, cerca del 60% de los pacientes con cáncer tiene alguna forma de daño renal (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar nefrotoxicidad por uso de quimioterapia.

Efectos renales relacionados con el tumor	Toxicidad medicamentosa	Factores del paciente
<p>Directos</p> <ul style="list-style-type: none"> Riñón de mieloma Infiltración renal (linfoma o leucemias) Obstrucción urinaria Glomerulopatía asociada a neoplasia <p>Indirectos</p> <ul style="list-style-type: none"> Depleción de volumen (vómito, diarrea, etc) Efectos metabólicos (hiperuricemia e hipercalcemia) 	<ul style="list-style-type: none"> Dosis y tiempo de tratamiento Metabolitos insolubles en forma de cristales Nefrotoxicidad directa Combinación de nefrotóxicos (AINES, aminoglucósidos, medio de contraste) 	<ul style="list-style-type: none"> Edad avanzada Presencia de ERC o FRA DM2 HTA
<ul style="list-style-type: none"> ERC (Enfermedad renal crónica) FRA (Fracaso renal agudo) DM2 (Diabetes mellitus tipo 2) HTA (Hipertensión arterial) 		

Quimioterapia en diálisis

Los métodos de sustitución de la función renal hemodiálisis (HD), hemofiltración, hemodiafiltración, terapia renal continua, diálisis peritoneal, afectan la eliminación de fármacos debido a diversos factores:

1. Dado que los riñones ya no funcionan, es necesario reducir la dosis para evitar la sobreexposición y la toxicidad del fármaco.
2. La eliminación del fármaco por diálisis debe ser tomada en cuenta para la sincronización apropiada de la quimioterapia en pacientes tratados con hemodiálisis. Por lo que se sugiere la administración posterior a la diálisis para evitar la eliminación del fármaco y el bajo rendimiento.

Drogas citotóxicas (tabla 3)

CISPLATINO: El cisplatino y sus análogos, como carboplatino y oxaliplatino, son muy usados. Algunos estudios reportan que >70% de los pacientes desarrollan falla renal aguda (FRA). Se considera como el principal medicamento antineoplásico. Es de excreción renal lo que ocasiona mayor nefrotoxicidad. Dentro de sus efectos están:

- Toxicidad celular: con afección del segmento S3 del túbulo contorneado proximal, por hidrólisis de las células, debido al reemplazo de átomos de cloro por agua, con disminución de la TFG.
- Vasoconstricción: con disminución del flujo sanguíneo en la microvasculatura renal.
- Efectos proinflamatorios.

Además, el cisplatino puede ocasionar microangiopatía trombótica (cuando se asocia con gemcitabina), hipomagnesemia (por pérdida urinaria de magnesio), síndrome de Fanconi-like (glucosuria, pérdida renal de aminoácidos y daño tubular), anemia (mielosupresión) y pérdida urinaria de sal.

Se sugiere evitar la administración de cisplatino si la creatinina sérica es mayor a 1,5 mg/dl o la TFG < 60ml/min, debido al riesgo de desarrollar FRA. En pacientes con insuficiencia renal previa se planteará el riesgo-beneficio para cada paciente.

Dentro de las maniobras preventivas para el desarrollo de nefrotoxicidad se encuentran:

1. Hidratación venosa, previa a dosis de quimioterapia con solución salina, al mismo tiempo que mejorar diuresis (se requiere débito urinario a 100ml/hora).
2. Análogos del cisplatino, como carboplatino, que son menos nefrotóxicos.
3. Se interrumpe la administración del cisplatino, en presencia de falla renal aguda (FRA), que se define como el aumento en la concentración de creatinina sérica $\geq 50\%$ sobre los niveles de referencia o disminución del volumen urinario <0,5 ml/kg/hora durante 6 horas.

CARBOPLATINO: Es menos tóxico que el cisplatino, pero la falla renal aguda se ha reportado en quienes han recibido dosis altas de cisplatino previamente, lo que ha provocado necrosis tubular aguda como principal mecanismo y en menor proporción hipomagnesemia. La toxicidad medular (principalmente trombocitopenia) es mayor que con el cisplatino, teniendo que ajustarse la dosis si el filtrado glomerular es <60 mL/min a través de la fórmula de Calvert: dosis total de carboplatino (mg) = AUC(área bajo la curva) x (TFG x 25). Se acepta entre 5–7 mg/ml/min para que la toxicidad sea aceptable.

CICLOFOSFAMIDA: La hiponatremia es el principal efecto renal, debido a un incremento de la actividad de la hormona antidiurética (ADH) que afecta la excreción renal de agua. El riesgo de desarrollar hiponatremia puede deberse al uso de dosis altas intravenosas de ciclofosfamida (30 a 50 mg/kg o 6 g/m² que ocurre en el trasplante de médula ósea) o a la sobrecarga hídrica para evitar cistitis hemorrágica. Se revierte la alteración electrolítica, con la suspensión del medicamento.

La complicación urológica de la ciclofosfamida es la cistitis hemorrágica, debido a la eliminación de acroleína, un metabolito hepático de la ciclofosfamida. El riesgo de presentar cistitis hemorrágica depende de la dosis individual, dosis acumulativa y del uso de ifosfamida por ciclofosfamida. Además, se ha relacionado con el desarrollo de carcinoma de células transicionales del uroepitelio.

El tratamiento para evitar ésta complicación consiste en:

1. Hidratación: de preferencia parenteral para lograr diuresis >150 ml/hora
2. MESNA (2-mercaptoetano sulfato sódico): se administra por vía intravenosa y se excreta por el tracto urinario. Ésta se une al grupo metilo de la acroleína, lo que da como resultado un tioéter atóxico

IFOSFAMIDA: La nefrotoxicidad producida por ifosfamida es mayor que por ciclofosfamida, con afección del túbulo renal proximal, debido a la presencia de 2 metabolitos tóxicos denominados acroleína y cloroacetaldehído, siendo éste último, el de mayor afección renal. Los daños tubulares producidos por la ifosfamida son:

- Acidosis tubular renal tipo 1 y 2
- Hipofosfatemia por disminución de la reabsorción de fosfato proximal.
- Disfunción renal proximal con glucosuria, aminoaciduria y aumento en la excreción de B-2 microglobulina (síndrome de Fanconi)
- Poliuria por diabetes insípida nefrogénica.
- Hipokalemia, por pérdida urinaria de potasio.

En presencia de insuficiencia renal, se deben hacer los ajustes pertinentes, basándose principalmente en 2 autores:

Tabla 2.

Kintzel	Aronoff
ClCr 46 a 60 mL/min - Administrar el 80% de la dosis	Sugiere reducir el 25% sólo en pacientes con ClCr >10 mL/min
ClCr 31 a 45 mL/min - Administrar el 75% de la dosis	
ClCr >30 mL/min – Administrar el 70% de la dosis	

El tratamiento de prevención es el mismo que se utiliza para la ciclofosfamida.

BEVACIZUMAB: La angiogénesis tiene un papel fundamental en el desarrollo de enfermedad metastásica. En los últimos años, el factor de crecimiento endotelial (VEGF) se ha convertido en uno de los principales objetivos en el tratamiento de los procesos tumorales, por inducir la angiogénesis. El VEGF se expresa en los podocitos y sus receptores se encuentran en las células endoteliales de los capilares glomerulares normales. Cuando VEGF se une a su receptor, promueve un incremento de la permeabilidad de la microvasculatura, migración y división de las células, inhibición de la apoptosis y reparación del daño endotelial. Diversos estudios han demostrado que el anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGF, bevacizumab, puede reducir la angiogénesis e inhibir el crecimiento de tumores sólidos, además el desarrollo de microangiopatía trombótica (MAT), con la presencia de anemia hemolítica microangiopatía, trombocitopenia, hipertensión y falla renal con hematuria-proteinuria. Otros efectos secundarios son la aparición de proteinuria moderada (hasta en un 64% de los casos) y la hipertensión. La proteinuria en rango nefrótico sólo ocurre en el 1–2% de los pacientes. La recuperación renal se da con la suspensión del fármaco.

Es importante la monitorización con exámenes de orina para vigilancia de la proteinuria.

METOTREXATE: El metotrexate a bajas dosis no causa daño renal, pero en dosis altas (1 – 15 g/m²) puede ocasionar:

1. Vasoconstricción de la arteriola aferente o las células mesangiales con disminución de la perfusión renal y por lo tanto, diuresis bajas.
2. El metotrexate puede precipitar en los túbulos, en presencia de orina ácida, y en casos de depleción de volumen ocasiona la formación de cristales.

Para evitar la afección renal se sugiere: hidratación venosa vigorosa, alcalinización urinaria. En casos de enfermedad renal crónica con ClCr entre 10 – 50 mL/min el ajuste en la dosis del 50% y la aplicación de leucovorin como rescate en las primeras 24 – 36 horas de aplicación del metotrexate.

Tabla 3. Nefrotoxicidad de los quimitoterápicos

MEDICAMENTO	TOXICIDAD RENAL	MECANISMO	TRATAMIENTO	HEMODIÁLISIS
Bevacizumab	Proteinuria, síndrome nefrótico	Microangiopatía trombótica		
Cisplatino	Acidosis tubular renal	Daño tubulointersticial	Hidratación venosa Forzar diuresis Aminofostine	Reducir el 50% de la dosis y HD inmediatamente posterior a la dosis
Carboplatino	Hipomagnesemia	Daño tubular reversible		Retrasar 16 horas entre la administración de la QT y HD
Ciclofosfamida	Hiponatremia Cistitis hemorrágica	Daño tubular distal	Hidratación venosa MESNA	La HD debe realizarse 12 horas después de la administración para evitar la remoción.
Ifosfamida	Síndrome de Fanconi Acidosis tubular renal Diabetes insípida nefrogénica Cistitis hemorrágica	Daño tubular renal por acroleína y ácido cloroacético	Hidratación venosa MESNA Control de electrolitos	La HD ayuda si la intoxicación causa encefalopatía
Metotrexate	Falla renal en altas dosis	Depósito intratubular demetotrexate	Hidratación venosa Alcalinización urinaria Forzar diuresis Leucovorin	Porcentaje de eliminación es alto en diálisis
Cetuximab	Hipomagnesemia	Daño tubular		

Bibliografía

- Cohen E, Krzesinski J, Launay-Vacher V, Sprangers B. Onco-Nephrology: Co-Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):869-883
- Perazella M. Onco-Nephrology: Renal Toxicities of Chemotherapeutic Agents. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7: 1713–1721.
- Lameire N. Nephrotoxicity of recent anti-cancer agents. *Clin Kidney J.* 2014; 7: 11–22
- Miller R, Tadagavadi R, Ramesh G, Reeves W. Mechanisms of Cisplatin-Nephrotoxicity. *Toxins* 2010, 2, 2490-2518;

Enfermedad glomerular y cáncer

Dra. Catalina Rivera¹

¹Jefe de Nefrología del Hospital José Carrasco Arteaga

Esta frase incluye al *síndrome paraneoplásico*, introducido por Galloway en 1922. Se caracteriza por ser una manifestación clínica que no está relacionada directamente con la carga tumoral, invasión o metástasis; pero es causado por la secreción de productos de células tumorales, como hormonas, citocinas, hormonas de crecimiento y antígenos tumorales (1).

La nefropatía membranosa asociada a tumor sólido es la causa más frecuente, con una prevalencia del 1 al 22%. Además, la enfermedad de cambios mínimos asociada a linfoma Hodgkin ha sido reconocida como las “glomerulonefritis paraneoplásicas clásicas”. Tabla 1 (2).

Tabla 1. Clasificación de las glomerulonefritis paraneoplásicas

RANGO	TUMORES SÓLIDOS	TUMORES HEMATOLÓGICOS
1	<i>Nefropatía membranosa</i> (cáncer de pulmón, gastrointestinal y renal)	<i>Enfermedad de cambios mínimos</i> (Linfoma Hodgkin, timoma)
2	<i>Enfermedad de cambios mínimos</i> (cáncer de pulmón, riñón y colorrectal)	<i>Glomerulonefritis membranoproliferativa</i> (leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin)
3	<i>Glomerulonefritis creséptica</i> (cáncer renal y gástrico)	<i>Nefropatía membranosa</i> (leucemia linfocítica crónica, linfoma no Hodgkin)
4	<i>Glomerulonefritis membranoproliferativa</i> (cáncer de pulmón, melanoma y cáncer renal)	<i>Glomerulonefritis creséptica</i> (leucemia linfocítica crónica, linfoma Hodgkin y no Hodgkin)
5	<i>Nefropatía por IgA</i> (cáncer renal)	<i>Nefropatía por IgA</i> (linfoma no Hodgkin)
6	<i>Glomerulosclerosis focal y segmentaria</i> (cáncer renal)	<i>Glomerulosclerosis focal y segmentaria</i> (linfoma Hodgkin)
7	<i>Amiloidosis AA</i> (cáncer renal)	<i>Amiloidosis AA</i> (linfoma Hodgkin y no Hodgkin)

El diagnóstico de la glomerulopatía paraneoplásica se basa en tres criterios fuertes. En primer lugar, se produce una remisión después de la eliminación completa del tumor, mediante cirugía, quimioterapia u otros tratamientos. En segundo lugar, una recaída renal acompaña a la recurrencia de la neoplasia. En tercer lugar, se establece un vínculo fisiopatológico entre el cáncer y síndrome nefrótico, incluyendo la detección de antígenos tumorales (como antígeno carcinoembrionario y antígeno prostático específico) y anticuerpos antitumorales, dentro de los depósitos inmunes subepiteliales. Sin embargo, su presencia no significa que sean causales, pero ellos pueden ser depositados pasivamente, dando como resultado un aumento de la permeabilidad glomerular a las proteínas.

La confirmación de enfermedad renal paraneoplásica está basada en la remisión de los síntomas y lesiones histológicas, luego de la cura o la remisión del cáncer (3).

Carcinoma asociado a glomerulopatía paraneoplásica

Nefropatía membranosa (NM)

La NM es la forma más frecuente de síndrome nefrótico en adultos, y la glomerulopatía paraneoplásica, más frecuente asociada a tumores sólidos, principalmente el carcinoma de pulmón, gastrointestinal y próstata (4).

Los hombres representan el 70% de los pacientes con NM, con un pico de edad entre la cuarta y quinta década de la vida. Los $\frac{2}{3}$ de los casos son idiopáticos o primarios. Las principales etiologías de NM secundaria son las infecciones, enfermedades autoinmunes y la toxicidad medicamentosa. La prevalencia de cáncer en pacientes con NM se estima de entre el 6 al 22%. La NM se caracteriza por un engrosamiento difuso de la membrana basal del capilar glomerular, debido a depósitos inmunes subepiteliales en ausencia de cambios inflamatorios o proliferativos (5).

La asociación entre NM y el cáncer se informó por primera vez en 1966. Desde entonces, varias series de casos sugieren un vínculo fuerte y se destacó la importancia de un examen intensivo de malignidad en pacientes diagnosticados con MN, sin causa secundaria evidente.

Además, la edad avanzada y el tabaquismo aumentan la probabilidad de malignidad en pacientes NM. Los pacientes con enfermedad maligna y NM tienen un peor pronóstico que aquellos sin cáncer. Es importante distinguir entre NM idiopática y NM asociada a neoplasia. La mayor parte de la evidencia disponible indica que, en las formas idiopáticas, los depósitos renales se forman in situ tras la fijación del anticuerpo a un antígeno diana propio del podocito, mientras que las formas secundarias se producen o bien como consecuencia del depósito subepitelial de inmunocomplejos circulantes que contienen antígenos extrarrenales, o bien como consecuencia de la formación de anticuerpos frente a antígenos extrarrenales que se han fijado a la superficie externa de la membrana basal (1,2).

En 2009 se identificó mediante inmunofluorescencia el receptor (R) tipo M de la fosfolipasa A2 (PLA2R), presente en la membrana podocitaria de la NM idiopática, con una sensibilidad y especificidad del 70 al 90%, respectivamente, siendo de baja prevalencia en la NM secundaria. Además, la presencia de IgG4 (inmunoglobulina G4) es predominante en los depósitos inmunes subepiteliales de la NM idiopática, en relación con el depósito de IgG1 e IgG2 presente en glomerulonefritis paraneoplásica.

La remisión de la lesión glomerular y proteinuria se da con la remisión del cáncer. Por lo tanto, la cura o remisión del cáncer es el objetivo principal. No se sabe si los tratamientos tales como la ciclofosfamida o rituximab para NM serán eficaces para su variante paraneoplásica. Es prudente utilizar también terapias nefroprotectoras, incluyendo una dieta baja en sal y tratamiento antihipertensivo adecuado, para tratar de frenar la progresión a la insuficiencia renal terminal (6).

Nefropatía por IgA

La nefropatía por IgA, en pacientes mayores de 60 años, se relaciona con tumores sólidos, especialmente del tracto respiratorio, cavidad oral y nasofaringe.

La asociación entre nefropatía por IgA y carcinoma de células renales ha sido descrita. En 60 nefrectomías realizadas por carcinoma de células renales, 11 presentaron nefropatía por IgA y de ellas 6 mostraron remisión de la proteinuria y hematuria entre los 2–3 meses de la cirugía (3,7).

Glomerulonefritis rápidamente progresiva

La prevalencia de cáncer se encuentra entre un 7 a 9%. El carcinoma de células renales es el más común. En un estudio retrospectivo de 477 pacientes con poliangeitis (conocida anteriormente como glomerulonefritis de Wegener) y 479 pacientes con artritis reumatoidea (odds ratio 8,79) pero la relación no es clara ni específica.

Además, existe un riesgo incrementado de malignidad en aquellos pacientes con vasculitis asociada a ANCA (anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos) (2).

Amiloidosis

Generalmente se relaciona con amiloidosis secundaria AA. Los carcinomas asociados con amiloidosis se presentan en un 25 a 33%, pero sólo el 3% corresponde a carcinomas de células renales. La fisiopatología se debe a una excesiva producción de IL-6 (interleucina) por las células tumorales renales, responsables de la respuesta inflamatoria (2,8).

Glomerulopatía paraneoplásica y neoplasia hematológica

Linfoma hodgkin

La enfermedad de cambios mínimos es la manifestación más frecuente del linfoma Hodgkin clásico (67%) y el tipo de celularidad mixta y esclerosis nodular son las variedades histológicas asociadas con mayor frecuencia.

El síndrome nefrótico (caracterizado por proteinuria, hipoalbuminemia, dislipidemia, edema) suele aparecer precozmente en el curso del linfoma o asociarse con sus recaídas, aunque en ocasiones constituye el síntoma de presentación, con una relación temporal variable (1-42 meses). La patogenia de la glomerulopatía se desconoce, aunque parece relacionarse con una alteración de células T, que producen citocinas que alteran la permeabilidad de la membrana basal glomerular (8).

El pronóstico del síndrome nefrótico en estos pacientes va ligado al del linfoma, y es el tratamiento específico, incluida la radioterapia y quimioterapia, el que hace remitir el cuadro paraneoplásico en la mayoría de los casos.

Paraproteínas

Bajo el término “discrasias plasmocelulares” se engloba a un amplio espectro de condiciones no fisiológicas: Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI), mieloma múltiple (MM), macroglobulinemia de Waldenstrom y amiloidosis primaria. La GMSI coexiste con otra policlonal (normal); en el MM, la práctica totalidad del compartimiento medular plasmocelular se compone de elementos monoclonales (1).

Gammapatía monoclonal de significado incierto (GMSI)

Aunque el MM constituye el paradigma de la gammapatía monoclonal, la más frecuente (hasta el 60%) es la GMSI. Se caracteriza por la presencia de un componente M sérico <3 g/dl (tipo IgG en la mayoría de los casos) sin que sea detectable, o sólo en concentraciones mínimas, proteína M urinaria, con $<10\%$ de células plasmáticas en médula ósea (MO) y en ausencia de síntomas o signos atribuibles a proliferación plasmocelular: Anemia, lesiones líticas óseas, hipercalcemia, insuficiencia renal, etc.

La prevalencia en países occidentales de GMSI en mayores de 70 años es del 3%. En grupos de edad más joven es significativamente inferior. Aunque no constituye per se una patología neoplásica, los pacientes con GMSI conocida desarrollan hemopatías con mayor frecuencia que la población general, no sólo MM sino también macroglobulinemia de Waldenstrom, linfoma No Hodgkin o amiloidosis primaria. Cuando la GMSI se transforma en mieloma, éste produce el mismo tipo de Ig que la GMSI preexistente. A pesar de que se postula que diversos cambios genéticos pudieran estar implicados, poco se conoce acerca de los factores que producen la evolución de GMSI a MM (9).

Mieloma múltiple (MM)

El MM representa el 1% de todas las neoplasias y el 10% de las hemopatías malignas. Su incidencia es de 30-50 casos/millón de habitantes/año, con una edad media al diagnóstico de 65 años (tan sólo el 15% tienen menos de 50 años). A pesar del reconocido papel de la GMSI como precursora, la mayoría de los mielomas se presentan sin que se haya detectado un estadio previo de GMSI. El MM se diagnostica cuando existe un componente M sérico ≥ 3 g/dl y/o $\geq 10\%$ de células plasmáticas en médula ósea. Si se cumplen uno o ambos de estos criterios, en ausencia de sintomatología o signos derivados de la enfermedad, el mieloma puede ser clasificado como asintomático o “smoldering” (15% de los mielomas que se diagnostican), mientras que, si hay datos de disfunción tisular, la terminología que se ha de emplear es la de mieloma sintomático (85%). Los mielomas asintomáticos progresan a sintomáticos con una latencia media de 1 a 3 años. Más de la mitad de los casos de MM son IgG (55%); le sigue en frecuencia el IgA (30%) y el MM de cadenas ligeras o de Bence-Jones (15%), que suele presentar hipogammaglobulinemia y eliminación urinaria de cadena ligera monoclonal (proteínuria de Bence-Jones) en cantidades significativas. Si no se detecta M sérico ni urinario, como sucede en el 1% de los casos, nos encontraremos ante un MM no secretor (1,2).

Las afecciones renales relacionada con MM son:

- a. Disfunción tubular renal: Las cadenas livianas se filtran en los glomérulos y se reabsorben en los túbulos proximales. Cuando la carga de cadenas livianas supera esta capacidad de reabsorción, las mismas se acumulan en el túbulo proximal ocasionando el síndrome de Fanconi con acidosis tubular renal proximal con fosfatúria. Además, se precipitan como cilindros en el túbulo distal, causando obstrucción tubular e inflamación tubulointersticial y daño renal agudo. La nefropatía con cilindros es responsable del 90% de los cuadros de insuficiencia renal relacionada con el mieloma. Otras causas son la deposición de amiloide, la deshidratación, la hipercalcemia, la hiperviscosidad y los fármacos nefrotóxicos, como los antiinflamatorios no esteroides.
- b. Hipercalcemia: El desequilibrio de la remodelación ósea en la médula ósea del mieloma está causado por el aumento de la actividad de los osteoclastos y la disminución de la función de los osteoblastos. Las células del mieloma provocan un aumento de la producción de los factores activadores de los osteoclastos y de las citocinas, que inhiben la diferenciación de los osteoblastos. La hipercalcemia es producto de la osteólisis sin oposición.

Para el diagnóstico de MM, se establece la siguiente tabla:

Tabla 2. Diagnóstico de mieloma múltiple

Pruebas de detección	Pruebas para establecer diagnóstico	Pruebas para calcular la carga tumoral y el pronóstico
Hemograma	Aspirado de la médula ósea con aguja y trépano, con fenotipificación de las células plasmáticas.	Análisis de hibridación por fluorescencia, en el aspirado de la médula ósea
Urea, creatinina		
Velocidad de eritrosedimentación	Inmunofijación en suero y la orina.	Concentración de microglobulina β ₂ en suero.
Calcemia, albuminemia	Medición de las cadenas livianas libres en el suero.	Albuminemia
Inmunoglobulinas y electroforesis en suero	Examen esquelético.	Cuantificación de las proteínas monoclonales en suero y orina.
Medición de proteínas de Bence-Jones		
Radiografía de las zonas sintomáticas		

En relación con el tratamiento, los pacientes con GMSI y mieloma asintomático no se tratan hasta que se desarrolla el mieloma sintomático. No se ha hallado ninguna intervención para retrasar o prevenir la progresión del GMSI a mieloma. Los pacientes con mieloma asintomático deben ser objeto de seguimiento bajo la supervisión de un hematólogo.

En la última década se ha producido un avance sin precedentes en el tratamiento del mieloma sintomático, debido a la introducción del bortezomib (un inhibidor del proteosoma), la talidomida y la lenalidomida, que son fármacos inmunomoduladores. En la actualidad, estos agentes son la base del tratamiento. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento inicial y entra en un período de estabilidad de la enfermedad, que se asocia generalmente con una buena calidad de vida. Sin embargo, altas dosis de quimioterapia en combinación con el trasplante de células madre sigue siendo el estándar de cuidado para los pacientes elegibles (1,2,9).

Leucemia linfocítica crónica

La coexistencia entre leucemia linfocítica crónica (LLC) y síndrome nefrótico fue descrito por Scott en 1957, con una prevalencia del 1 al 2%. La lesión glomerular en relación con LLC es la glomerulonefritis membranoproliferativa (35,7%) seguida de la NM (19%) (10).

Bibliografía

- Cohen E, Krzesinski J, Launay-Vacher V, Sprangers B. Onco-Nephrology: Core-Curriculum 2015. *Am J Kidney Dis.* 2015;66(5):869-883
- Cambier F, Ronco P. Onco-Nephrology: Glomerular Diseases with Cancer. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7: 1701–1712.
- Jørgensen L, Heuch I, Jenssen T, Jacobsen BK: Association of albuminuria and cancer incidence. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 992–998.
- Bacchetta J, Juillard L, Cochat P, Droz JP. Paraneoplastic glomerular diseases and malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;70:39-58.
- Debiec H, Ronco P. Nephrotic syndrome: a new specific test for idiopathic-membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7:496-498.
- Leeaphorn N, Kue-A-Pai P, Thamcharoen T, Ungprasert P, Stokes M, Knight E. Prevalence of Cancer in Membranous Nephropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies *Am J Nephrol* 2014;40:29–35
- Magyarlaci T, Kiss B, Buzogány I, Fazekas A, Sükösd F, Nagy J: Renal cell carcinoma and paraneoplastic IgA nephropathy. *Nephron* 1999;82: 127–130
- López J, Miñarro G, Cortés B, Riestra LI, Soler F. Síndrome nefrótico y linfoma de Hodgkin: una asociación infrecuente. *Anales de Pediatría* 2005;63(1):77-88
- Ganguli A, Sawinski D, Berns J. Kidney diseases associated with haematological cancers. *Rev. Nephrol.* 2015; 1-13
- Jhaveri K, Shah H, Calderon K, Campenot E, Radhakrishnan J. Glomerular diseases seen with cancer and chemotherapy: a narrative review. *Kidney International* 2013;84, 34–44.

Nefropatía por uso de medios de contraste

Dra. Cicela Portilla Merino¹

¹ Nefróloga Instituto de Cáncer Solca, Cuenca-Ecuador

Introducción

Es bien sabido que el uso de medios de contraste radiográfico yodado puede causar disfunción renal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal preexistente y en aquellos con diabetes. Esta disfunción puede variar entre un ligero aumento en creatinina sérica y fallo renal agudo severo con anuria (1).

Podemos definir la nefropatía por contraste o insuficiencia renal aguda (IRA) inducida por contraste a aquella que ocurre dentro de 24-72 horas después de la inyección intravascular de medios de contraste yodado radiográfico, que no puede atribuirse a otras causas. Es, por tanto, una enfermedad iatrogénica que representa la tercera causa más común de IRA adquirida en el hospital, tras la cirugía y la hipotensión severa.

Por lo general es una disminución transitoria no oligúrica y asintomática en la función renal, que se refleja en un aumento de creatinina sérica (CRs) de 0,5 mg / dl (o más) o por un aumento de 25% (o más) de sus basales, con un pico del tercer o al quinto día, para luego volver a niveles basales dentro de 10 a 14 días. Las fluctuaciones en el nivel de creatinina sérica se pueden producir de forma natural o en respuesta a la inestabilidad médica aguda. Es mejor considerar, en lugar del aumento de la CRs, la disminución del aclaramiento de creatinina (CICr) calculada a partir de la creatinina, edad, peso corporal y el género, utilizando el cálculo por MDRD, la ecuación CKDEPI o la simple fórmula de Cockcroft-Gault: $(140 - \text{años de edad número}) \times \text{kg peso corporal} / 72 \times \text{mg/dl de creatinina sérica}$. En las mujeres, el resultado $\times 0,85$ (2).

En algunos casos, el fracaso renal agudo puede causar una IRA grave con oliguria (<400 ml / 24 horas), que requieren de diálisis. En estos pacientes la mortalidad es alta.

Incidencia

La incidencia de la nefropatía ha disminuido durante la década pasada, debido a las mejores estrategias de prevención y el uso de medios de contraste menos nefrotóxicos (3). Se ha reportado que la nefropatía inducida por medios de contraste es la tercera causa de insuficiencia renal intrahospitalaria, y es un factor de riesgo de mortalidad en este grupo de pacientes. Ha sido reportada una incidencia entre 7.1% y 34% (4).

El fracaso renal agudo representa el 12% de todos los casos de IRA adquirida en el hospital. Ocurre en hasta un 5% de los pacientes hospitalizados, que presentan función renal normal antes de la introducción del medio de contraste (5). Para pacientes ambulatorios, el riesgo de lesión renal aguda cuando TFG_e > 45 ml / min por 1,73m² parece ser muy baja (aproximadamente 2%) (6).

Patogénesis

Los mecanismos subyacentes para la nefrotoxicidad de los medios de contraste no se han elucidado completamente y puede ser debido a varios factores. Cuando el medio de contraste yodado se inyecta por vía intravenosa o intraarterial, pasa desde el compartimiento vascular a través de los capilares al espacio extracelular. Finalmente se elimina casi por completo por filtración glomerular, concentrándose en la luz tubular renal por la reabsorción tubular de agua, tomando contacto de este modo con el endotelio del tracto urinario (7).

La inyección intravenosa de medios de contraste radiográficos causa un aumento inicial en el flujo sanguíneo renal, que es seguido luego por una disminución más prolongada en el flujo sanguíneo y acompañado por una disminución en la tasa de filtración glomerular (TFG), mientras que los vasos extrarrenales muestran vasoconstricción transitoria seguida por una disminución de las resistencias vasculares periféricas. El resultado será una isquemia renal, particularmente en la médula (8).

La hipoxia puede conducir a la formación de metabolitos reactivos del oxígeno (ROS) y pueden ejercer un daño tubular directo y lesión del tejido endotelial vascular, que podría intensificar aún más la hipoxia del parénquima renal (9). La disminución del óxido nítrico (NO) se cree que es debido a su reacción con ROS, en particular, superóxido. Esta reacción puede llevar a la formación del más potente oxidante, peroxinitrito, que puede ser más perjudicial (10).

La toxicidad causada por propiedades específicas del medio de contraste, como la osmolaridad, viscosidad y fuerza iónica, puede diferenciarse de la citotoxicidad común a todos los medios de contraste, que es probablemente causado por el yodo, y conduce a la apoptosis y la muerte celular de ambas células endoteliales y tubulares (11).

El daño endotelial también puede liberar la endotelina y, por lo tanto, dar lugar a la vasoconstricción. Además de daño endotelial, el medio de contraste causa daños también en las células epiteliales tubulares (12).

De hecho, los medios de contraste se filtran por glomérulos y se concentran en el interior de los túbulos renales y exponen a las células tubulares renales a daños directos aún peores. El daño celular puede ser agravado por factores tales como hipoperfusión e hipoxia tisular, por las propiedades de los medios de contraste, tales como la fuerza iónica, alta osmolaridad y/o la viscosidad, así como por las condiciones clínicamente desfavorables, tales como insuficiencia renal preexistente particularmente secundaria a la nefropatía diabética, la deshidratación, insuficiencia cardíaca congestiva y el uso concurrente de drogas nefrotóxicas (13).

Incidencia y factores de riesgo

El riesgo de nefrotoxicidad por uso de medios de contraste varía mucho, según la situación clínica. Así, la incidencia de un incremento de la creatinina plasmática de más del 50% sobre el nivel basal o de más de 1 mg/dL es:

- Despreciable en el caso de función renal normal, incluso en pacientes diabéticos.
- 4-11% en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada (creatinina 1,5 a 4 mg/dL).
- 40% o más en caso de insuficiencia renal más avanzada, depleción de volumen, insuficiencia cardíaca severa o varias exploraciones con contraste, en un plazo de 72 horas.
- 9-38% en el caso de insuficiencia renal de leve a moderada y diabetes mellitus.
- 50% o más en el caso de creatinina plasmática de 4-5 mg/dL, en particular en pacientes con diabetes mellitus.

La identificación de condiciones que representan un riesgo para el desarrollo de fracaso renal agudo es de gran importancia en la prevención de esta patología.

Deterioro previo de la función renal

La presencia de insuficiencia renal, independientemente de su causa, representa la principal condición de riesgo. Cuanto menor sea el filtrado glomerular estimado (FGe), mayor el riesgo de fracaso renal tras la administración de medios de contraste. Según Mehran y Nikolsky un FGe de 60 ml / min / 1,73m² es un punto de corte fiable para la identificación de pacientes con alto riesgo, para el desarrollo de fracaso renal. La incidencia varía de 14.8 a 55% (14).

Diabetes mellitus

Un importante factor de riesgo es la diabetes mellitus, particularmente cuando está asociada con insuficiencia renal (15). Según Mehran y Nikolsky en cualquier grado basal de FG, la diabetes duplica el riesgo de desarrollar fracaso renal en comparación con los pacientes no diabéticos. La incidencia de la IRA, en pacientes diabéticos varía desde 5,7 hasta 29,4% (16). Se ha demostrado que, en pacientes con diabetes, la hipercolesterolemia es el predictor más fuerte de fracaso renal agudo (17).

El uso concomitante de otras drogas

El uso concomitante de otras drogas puede representar un factor de riesgo para la insuficiencia renal inducida por medios de contraste. Este es sin duda el caso que cuando utilizando fármacos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos (que tienen un efecto nefrotóxico directo), anfotericina (causa disfunción del túbulo distal, concentración de la orina y pérdida de potasio y magnesio), ciclosporina A (una toxina celular directa, que altera la función lisosomal en los túbulos proximales y distales y provoca cambios túbulo-intersticiales), cisplatino (ataca a los grupos sulfhidrilo, que son esenciales para la función de la enzima adecuada) (18).

También el uso concomitante de drogas antiinflamatorias no esteroideas representa un importante factor de riesgo, debido a la inhibición de la biosíntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras, las cuales aumentarán la nefrotoxicidad de los medios de contraste.

El uso concomitante de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARA II), también puede representar un factor de riesgo, al menos según algunos autores. Hay, sin embargo, opiniones en conflicto en este punto (19).

Algunos autores sugieren que la interrupción del uso de IECA y ARA II, 48 horas antes de la exposición a agentes de contraste radiológico, especialmente en pacientes con múltiples factores de riesgo (20). Otros, sin embargo, creen que el mantenimiento de los IECA y ARA II hasta 24 h antes de la angiografía coronaria no influye en la incidencia de IRA, en pacientes estables con enfermedad renal crónica estadio 3-4 (21).

Reducción del volumen de sangre circulante eficaz

La deshidratación, la reducción del volumen sanguíneo circulante, secundaria a la pérdida anormal de líquidos (gastrointestinales, renales, otras), asociados con la baja ingesta de sal representa una condición que predispone a fracaso renal agudo por medios de contraste radiográfico, así como predispone a cualquier forma de fracaso renal (22).

Una reducción del volumen efectivo de sangre circulante puede ser debido a la insuficiencia cardíaca congestiva, hipotensión prolongada, cirrosis hepática o el síndrome nefrítico. Bajo tales circunstancias la vasoconstricción renal inducida por la adenosina se acentúa con lo que la isquemia renal es más severa.

Mieloma múltiple

El mieloma múltiple es un tumor maligno con la severidad clínica y el tiempo de supervivencia variable.

La medición de los niveles séricos beta 2-microglobulina puede ser beneficiosa antes de la administración del agente de contraste, a los pacientes con mieloma, porque probablemente sirve como un marcador de los pacientes que se encuentran en un mayor riesgo de desarrollar fracaso renal agudo. Esta medición sugiere un umbral de valor de menos de 2,8 mg / L de niveles séricos de β 2-microglobulina para eliminar esencialmente el riesgo de fracaso renal agudo (23).

Podemos concluir que el mieloma múltiple por sí solo no puede ser considerado un factor de riesgo principal para el desarrollo de fracaso renal agudo, tras la administración intravascular de medios de contraste yodados. El riesgo, sin embargo, llega a ser importante cuando se asocia con comorbilidades, como la enfermedad renal crónica, diabetes, hipercalcemia, deshidratación y el uso de fármacos nefrotóxicos (24).

Osmolaridad y viscosidad de los medios de contraste

La osmolaridad de los medios de contraste, en comparación con la osmolaridad de plasma, parece jugar un papel importante en la nefrotoxicidad.

Los medios de contraste, por lo general, tienen una alta viscosidad y una mayor osmolaridad (más moléculas por kilogramo de agua) que el plasma. La ionicidad es la característica de una molécula de que se divide en un catión y un anión, con lo que resulta en más moléculas por kilogramo de agua y aumentando así la osmolaridad. Los agentes no iónicos no tienen esta propiedad por lo que son menos osmolares (25).

Existen los medios de contraste iónicos de alta osmolaridad (MHO, por ejemplo, diatrizoato, 1500 a 1800mOsm/kg, es decir, 5-8 veces la osmolaridad de plasma), medios de contraste no iónicos de baja osmolaridad (LOCM, por ejemplo, iohexol, 600 a 850mOsm / kg, es decir, 2-3 veces la osmolaridad del plasma) y medios de contraste iso-osmolar no iónico (IOCM, por ejemplo, iodixanol, aproximadamente 290mOsm/kg, es decir, la misma osmolaridad del plasma) (26).

Las reacciones adversas al medio de contraste oscilan entre el 5% al 12% para MHO y desde 1% a 3% para LOCM. Se ha demostrado que LOCM, a diferencia de MHO, es beneficiosa en la prevención de fracaso renal agudo, inducido por contraste en los pacientes con insuficiencia renal preexistente (27).

El iodixanol (IOCM) parece menos nefrotóxico que iohexol (LOCM), por lo menos en pacientes con administración intra-arterial e insuficiencia renal. Pero los estudios y metaanálisis recientes no han encontrado diferencias significativas en las tasas de fracaso renal agudo entre IOCM y LOCM (28).

Además de la osmolaridad de los medios de contraste yodados, su viscosidad es muy importante, la mayor parte del agua filtrada por el glomérulo se reabsorbe a lo largo de la longitud del túbulo renal, provocando, de esta manera, una mayor concentración del medio de contraste dentro del túbulo.

El aumento de la viscosidad causada por el medio de contraste incrementa la presión intratubular, esto provoca una disminución en la filtración glomerular y contribuye a la hipoperfusión de la médula renal e hipoxia causada por la compresión de los vasos rectos medulares. Por otro lado, el aumento a la resistencia al flujo ralentiza marcadamente la velocidad de flujo tubular, con lo que aumenta el tiempo de contacto del medio de contraste citotóxico con las células epiteliales tubulares y en consecuencia aumenta su efecto perjudicial (29).

El uso de dosis grandes o múltiples inyecciones de medios de contraste yodado

El riesgo de fracaso renal agudo por medios de contraste es dosis-dependiente; aumenta con el volumen de medio de contraste administrado durante el procedimiento y con múltiples inyecciones dentro de las 72 horas (30).

Mayores volúmenes de agentes de contraste se utilizan en la angiografía coronaria que en otros estudios de imagen. Por lo tanto, los pacientes que se someten a la angiografía coronaria (estos pacientes suelen tener una o más comorbilidades) tienen fracaso renal agudo con más frecuencia que otros pacientes (31).

Vía de administración del medio de contraste yodado

Los medios de contraste radiográfico yodado son más nefrotóxicos cuando se administra por vía intra-arterial, debido a la mayor concentración intrarrenal. Se ha demostrado que en la aortografía, cuanto más cerca de las arterias renales se inyecte el medio de contraste, mayor es el riesgo de fracaso renal agudo (32).

Edad avanzada

La edad avanzada > 65 años, representa un factor que predispone al fracaso renal agudo inducido por medios de contraste. Las razones para este mayor riesgo son multifactoriales en ancianos. Incluyen cambios en la función renal relacionados con la edad, la presencia de vasos antiguos, de una o más condiciones de comorbilidad, como la deshidratación o enfermedad renal crónica, en particular si tienen tratamiento con IECA o ARA-II, y la presencia de enfermedad vascular más avanzada, enfermedad de la arteria coronaria, la hipertensión de larga data y de la diabetes (33).

La presencia de anemia

La anemia es un factor de riesgo para fracaso renal agudo al contribuir a la isquemia renal. Nikolsky et al. han estudiado la relación entre el hematocrito y el desarrollo de fracaso renal agudo. Los autores concluyen que la corrección del hematocrito antes de la administración del contraste podría disminuir las tasas de fracaso renal agudo (34).

Sepsis

La sepsis es un factor de riesgo, probablemente debido a daño tubular directo por las toxinas de las bacterias y el deterioro de la circulación (35).

La presencia del riñón trasplantado

Los pacientes con trasplante renal se encuentran en un mayor riesgo de fracaso renal asociado a contraste debido al uso concomitante de fármacos nefrotóxicos, como ciclosporina y mayor prevalencia de diabetes e insuficiencia renal.

Prevención del fracaso renal agudo

Es absolutamente necesario para tratar de evitar el fracaso renal asociado a medios de contraste. Esto es aún más necesario en pacientes de alto riesgo. Las siguientes son sugerencias útiles para su prevención.

Monitoreo de la función renal

La función renal debe ser monitorizada en cualquier paciente antes de cualquier procedimiento radiográfico que requiere del uso de contraste yodado. La creatinina se debe comprobar antes y después del uso de un medio de contraste. En los pacientes con alto riesgo de fracaso renal, la creatinina sérica se debe comprobar antes y una vez al día, durante 5 días después del procedimiento radiográfico (36).

La eliminación de drogas nefrotóxicas

Los medicamentos potencialmente nefrotóxicos deben suspenderse, siempre que sea posible, antes de la administración de un medio de contraste. Este es el caso de los aminoglucósidos, cuyo efecto nefrotóxico directo se potenciaría con la nefrotoxicidad del contraste, vancomicina, anfotericina B, cisplatino y fármacos anti-inflamatorios no esteroideos. En aquellos casos en los que los aminoglucósidos no pueden suspenderse, su dosis debe ser reducida.

La metformina es una biguanida que puesto que estimula la producción de ácido láctico intestinal, causa daño potencial si se acompaña de insuficiencia renal. Aproximadamente el 90% se elimina por vía renal en 24 hrs, por tanto, en insuficiencia renal (TFG <70 mL / min) dará lugar a su retención en los tejidos y la acidosis láctica que puede ser fatal. La aparición de la lesión renal después de la administración del medio de contraste es bastante rápida. Por lo tanto el fármaco tiene que ser interrumpido al menos 12 horas antes de administrar el contraste y no ser reanudado durante un mínimo de 36 horas después del procedimiento, o más si los niveles de creatinina sérica no ha vuelto a sus niveles basales (37).

La elección del agente de contraste radiográfico

Contrastes no iónicos de baja osmolaridad: hay poca ventaja en ausencia de insuficiencia renal previa ya que el riesgo es bajo. Por el contrario, en el caso de insuficiencia renal (creatinina >1,4 mg/L) reducen la incidencia de elevación de creatinina (1 mg/dL o más) de 16% al 7% (de 27% a 12% en caso de diabetes). Así, el beneficio clínico no es apreciable, a menos que la creatinina plasmática sea superior a 2 mg/dL, especialmente en diabéticos. De todas maneras, son los agentes utilizados actualmente en la rutina.

Es muy importante elegir el medio de contraste radiológico menos nefrotóxico. La IOCM (yodixanol) parece ser menos nefrotóxico que el LOCM (iohexol) y éste es menos nefrotóxico que MHO (diatrizoato) (38). Debería usarse la dosis más baja posible del agente de contraste radiográfico.

La hidratación adecuada

La medida preventiva fundamental de fracaso renal agudo inducida por contraste es una hidratación adecuada del paciente (39).

Según Mueller, un volumen de suplementación oral o intravenosa de fluidos, impide el fracaso renal en pacientes de bajo y moderado riesgo: 500 ml de líquido por vía oral antes y 2.500 ml durante 24 horas después de la administración de contraste, con el fin de asegurar la producción de orina de al menos 1 ml/min en un paciente no deshidratado; o administración por vía intravenosa de 100 ml/h de solución salina al 0,9%, 4 horas antes de la administración de contraste y continuarlo hasta 24 hrs después (40).

En pacientes de alto riesgo, una hidratación adecuada mediante infusión IV de solución salina al 0,9% a una velocidad de aproximadamente 1 mL / kg/hora , comenzando 6-12 horas antes del procedimiento y continuando durante un máximo de 12 a 24 horas, después de la administración del contraste.

La razón fundamental para la administración de suplementos de volumen es que la hidratación provoca la expansión del volumen intravascular, la supresión del sistema renina-angiotensina y la consiguiente reducción de la vasoconstricción y la hipoperfusión renal. Como resultado, al aumentar la diuresis se disminuye la concentración de contraste dentro del lumen del túbulo y su tiempo de contacto, por lo tanto, disminuye su toxicidad directa en el epitelio tubular; una mayor producción de orina se asocia con una menor incidencia de fracaso renal por contraste (41).

La hidratación con bicarbonato, comparado con el suero salino, reduce de forma muy significativa la incidencia de nefrotoxicidad y, por lo tanto, es la forma de hidratación de elección.

En una revisión sistemática y metaanálisis de Navaneethan et al., utilizando la base de datos de MEDLINE, se comparó la hidratación con i.v. bicarbonato de sodio con o sin N-acetilcisteína, en comparación con la hidratación con solución salina normal, con o sin N-acetilcisteína. El bicarbonato de sodio disminuyó significativamente la incidencia de la IRA inducida por contraste (42).

La justificación del uso de la infusión de bicarbonato se explica por el hecho de que cualquier condición (tales como la administración de acetazolamida o infusión de bicarbonato de sodio) que aumenta la excreción de bicarbonato disminuye la acidificación de la orina. Por consiguiente, esto reducirá la producción de radicales libres, protegiendo así el riñón de una lesión por medios de contraste (43).

Antioxidantes

Como se ha mencionado, los metabolitos reactivos de oxígeno han demostrado jugar un papel importante en el daño renal causado por agentes de contraste radiológico yodados. Por lo tanto, es razonable utilizar antioxidantes para la prevención de la IRA (44). Los estudios clínicos han sugerido un efecto protector con la administración de N-acetilcisteína (45).

La acetilcisteína es un antioxidante y vasodilatador que ha demostrado en algunos estudios que, combinado con hidratación con solución salina, reduce la incidencia de nefrotoxicidad por contraste. Este hecho, unido a su bajo coste y a su inocuidad han convertido su uso en recomendable.

Se ha sugerido utilizar la N-acetilcisteína en pacientes de alto riesgo, ya sea con una dosis oral de 600 mg, dos veces al día, el día antes y el día del procedimiento o, en pacientes que no pueden tomar el medicamento por vía oral, con una inyección i.v. dosis de 150 mg/kg media hora antes del procedimiento o 50 mg/kg administrado durante 4 horas.

Otros antioxidantes que se han sugerido para evitar el fracaso renal asociado a contraste: la vitamina C (ácido ascórbico), vitamina E (α - o γ -tocoferol) y Mesna. Los resultados contradictorios se han obtenido con el uso de ácido ascórbico (46).

Nebivolol

El nebolol es un antagonista β 1 adrenérgico de tercera generación.

Toprak et al. han planteado la hipótesis de que nebolol protege los riñones contra la IRA inducida por contraste, a través de sus propiedades antioxidantes y acción vasodilatadora mediada por óxido nítrico (47).

Las estatinas

Las guías actuales para la revascularización coronaria recomiendan el uso de altas dosis de estatinas antes de la angioplastia (ICP) para reducir el riesgo de infarto de miocardio peri procedimiento; pero el efecto clínico beneficioso del tratamiento previo con estatinas en pacientes sometidos a angioplastia coronaria surge no sólo como una protección cardíaca contra el daño miocárdico tras el procedimiento sino también como una protección contra fracaso renal agudo por contraste (48).

El efecto nefroprotector de las estatinas se ha atribuido a sus propiedades antioxidantes, anti-inflamatorias, propiedades antitrombóticas y a su propiedad vasodilatadora, mediada por el óxido nítrico, lo que mejora la microcirculación renal (49).

Esteroides

Ribichini et al. han sugerido altas dosis de esteroides como una medida eficaz preventiva contra fracaso renal agudo inducido por contraste. Los autores concluyeron que curso corto de prednisona reduce los cambios inducidos por el procedimiento en los biomarcadores de daño tubular renal (50).

Los diuréticos

Se ha sugerido el uso de furosemida o manitol para proteger contra la IRA inducida por agentes de contraste. Además, un aumento de la producción de orina, como ocurre con furosemida y manitol, disminuirá el tiempo de contacto de material de contraste

con el epitelio tubular, reduciendo así el daño epitelial. El uso de furosemida o manitol debe estar asociado con infusión de solución salina para evitar la deshidratación.

Varios estudios, sin embargo, han demostrado ya sea un no-efecto en la protección contra los medios de contraste o incluso un efecto perjudicial de la furosemida y manitol sobre la función renal. Por lo tanto, los diuréticos deben evitarse antes de la exposición a medios de contraste en pacientes de alto riesgo, que son susceptibles a la depleción de volumen (51).

Bloqueadores de los canales de calcio

El uso de bloqueadores de los canales de calcio ha sido sugerido para la prevención de la IRA inducida por agentes de contraste. Pero su uso ha dado resultados controvertidos, a veces de protección y, a veces sin ningún beneficio en absoluto (52).

Otras sustancias

Vasodilatadores: Teofilina (vía inhibición de la adenosina), captopril, nifedipina, péptido natriurético atrial (anaritide). Ninguno ha demostrado su eficacia en pacientes de alto riesgo (53).

La hemodiálisis o hemofiltración

Hemofiltración profiláctica antes y después de la administración del medio de contraste (1000 mL/h reposición 4-8 h antes y reiniciar post procedimiento por 18-24 h). No está recomendada por la falta de beneficio claro y el riesgo potencial de estas técnicas. Únicamente a considerar en el paciente de riesgo más elevado (diabético con creatinina basal ≥ 4 mg/dL) (54).

Recomendaciones y pauta que se deberá seguir antes del procedimiento

- Todos los pacientes que vayan a recibir agentes de contraste deben estar en un estado óptimo de volemia durante la prueba. La pauta de hidratación dependería de las circunstancias del paciente (ambulatorio o ingresado) y de la patología concomitante (riesgo de edema pulmonar con la pauta estándar). El ritmo y el tiempo de administración de los fluidos se debe individualizar siempre y mantener un mínimo de 3 horas posprocedimiento, en las pruebas intraarteriales.
- La profilaxis farmacológica solo se debería emplear en pacientes de alto riesgo, con agentes de eficacia probada.
- Evitar el uso de contraste si es posible. Valorar la realización de un estudio sin agente de contraste o bien de otras pruebas alternativas.
- Utilizar la menor dosis de agente de contraste y evitar varias exploraciones en poco tiempo (una exploración cada 72 horas en pacientes con dos o más factores de riesgo).
- En todos los pacientes se deberían usar medios de contraste de baja osmolaridad y reservar los contrastes isoosmolares para los pacientes de riesgo.

- Evitar la administración de fármacos que pueden interferir con la función renal antes e inmediatamente después de la exposición al medio de contraste. Estos incluyen AINE y fármacos nefrotóxicos (por ejemplo, aminoglucósidos). Los diuréticos de asa se han asociado con mayor incidencia de nefropatía por agentes de contraste. En cuanto a los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o los antagonistas de los receptores de la angiotensina II, no parece necesario retirarlos en pacientes estables con tratamiento crónico.
- Suspender la metformina. Se ha asociado a acidosis láctica con mortalidad del 50 % en pacientes con filtrado glomerular marcadamente disminuido y, por esta razón, su uso está contraindicado en concomitancia con otros agentes nefrotóxicos.
- A todos los pacientes de alto riesgo se les debe realizar un seguimiento de las cifras de creatinina entre las 24 y las 72 horas después de la administración del agente de contraste.

PAUTA PARA SEGUIR

RADIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

- En pacientes > 40 años.
- En pacientes < 40 años pero con factores de riesgo. Validez de la creatinina sérica (siempre que no haya habido cambios clínicos):
- 24 horas en pacientes ingresados.
- 30 días en pacientes ambulatorios.

1. Riesgo bajo: FGe > 60 ml/min/1,73 m²:

- Vigilar el estado de hidratación. Considerar la expansión de volumen i.v.
- No se recomienda medicación profiláctica (acetilcisteína).
- Usar medio de contraste de baja osmolaridad.

2. Riesgo moderado: FGe ≤ 60 ml/min/1,73 m²:

- Expansión de volumen i.v. con suero salino o con bicarbonato:
 - a) ≥ 1 ml/kg/h, 12 horas antes y 12 horas después de la prueba, o bien 3 ml/kg/h, 1 hora antes del procedimiento y 1 ml/kg/h durante las 3-6 horas después del procedimiento.
- Considerar la acetilcisteína: 1200 mg/12 h el día antes y el día de la prueba.
- Medio de contraste: isoosmolar (iodixanol).
- Medicación concomitante: suspender AINE 24 horas antes y no reintroducirla hasta 24 horas después de la prueba. Suspender metformina 48 horas antes y no reintroducirla hasta 48 horas después, si se comprueba la estabilidad de la función renal.

- Seguimiento: determinar la creatinina sérica 48-96 horas después del procedimiento. Si aumenta más de un 25 %, se debe realizar seguimiento al menos durante una semana.

3. Riesgo muy alto: FGe < 30 ml/min/1,73 m²:

- Valorar interconsulta con nefrología antes del procedimiento.
- Seguimiento: determinar la creatinina sérica 48-96 horas después del procedimiento. Si aumenta más de un 25 %, se debe realizar seguimiento prolongado.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA DIAGNÓSTICA

Se tendrán en cuenta los pacientes de riesgo. Validez de la última cifra de creatinina:

- Paciente ingresado: 7 días (preferible uno o dos días).
- Paciente ambulatorio: 30 días (siempre que no se hayan producido cambios clínicos).

1. Riesgo intermedio: FGe 45-60 ml/min/1,73 m² o creatinina < 1,5 mg/dl y riesgo alto: FGe < 45 ml/min/1,73 m², creatinina 1,5-2,5 mg/dl:

- Expansión de volumen por vía intravenosa recomendada: bicarbonato 1/6 M 3 ml/kg/h, 1 hora antes del procedimiento y 1 ml/kg/h, \geq 1 hora después del procedimiento. Se puede usar suero fisiológico al mismo ritmo, si no se dispone de bicarbonato.
- Medicación profiláctica (acetilcisteína): a criterio médico.
- Medio de contraste: baja osmolaridad.
- Medicación concomitante: suspender AINE 24 horas antes y no reintroducirla hasta 24 horas después de la prueba. Suspender metformina 48 horas antes y no reintroducirla hasta 48 horas después, si se comprueba la estabilidad de la función renal.
- Seguimiento sugerido: creatinina sérica \geq 48 horas posprocedimiento (48-72 horas recomendadas).

2. Riesgo muy alto: FGe < 30 ml/min/1,73 m² o creatinina 2-2,5 mg/dl y diabetes:

Considerar técnica de imagen alternativa. Si no está disponible, valorar interconsulta con nefrología antes de la prueba.

- Seguimiento muy recomendado: creatinina sérica \geq 48 horas posprocedimiento (48-72 horas recomendadas).

Recomendaciones para el uso de gadolinio en pruebas de imagen

La administración de gadolinio como contraste de resonancia magnética, en pacientes con función renal disminuida puede dar lugar a fibrosis sistémica nefrogénica (FSN).

La incidencia descrita en pacientes de riesgo es de hasta el 7 %.

Ninguna pauta profiláctica se ha demostrado útil. La recomendación en pacientes de riesgo (FGe < 60 ml/min/1,73 m² o niños < 1 año) es limitar y seleccionar el agente de contraste administrado, teniendo en cuenta que no se debe negar la administración del medio de contraste a pacientes, para el diagnóstico, de los cuales el gadolinio sea esencial.

- **FGe < 60 ml/min/1,73 m² // niños < 1 año:**
 - a. Limitar y seleccionar el agente de contraste administrado.
 - b. En caso de utilización de un agente de contraste de mayor riesgo, es obligatorio disponer de un FGe reciente.
- **FGe < 30 ml/min/1,73 m² // trasplante hepático:**
 - a. Contraindicado el gadolinio de mayor riesgo.
 - b. Limitar la dosis del agente de contraste.

Bibliografía

- M. Andreucci, R. Solomon, and A. Tasanarong, "Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, prevention," in Side Effects of Radiographic Contrast Media, M. Andreucci, R. Solomon, and A. Tasanarong, Eds., Special Issue. BioMed Research International, 2014.
- D. W. Cockcroft and M. H. Gault, "Prediction of creatinine clearance from serum creatinine," *Nephron*, vol. 16, no. 1, pp. 31–41, 1976.
- Coyle, R. S. (2009). N-acetilcisteína + hidratación en ptes diabéticos. *Pub-Med*, 1186/1745-6215-10-45.
- E Nikolsky, R. M. (2010). N-acetilcisteína en la prevención de la NIC. *Revista Cardiología Española*, 9-11.
- L. M. Curtis and A. Agarwal, "HOpe for contrast-induced acute kidney injury," *Kidney International*, vol. 72, no. 8, pp. 907–909, 2007.
- R. Solomon, "Contrast-induced acute kidney injury: is there a risk after intravenous contrast?" *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 3, no. 5, pp. 1242–1243, 2008.
- S. W. Murphy, B. J. Barrett, and P. S. Parfrey, "Contrast nephropathy," *Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 11, no. 1, pp. 177–182, 2000.
- S. Detrenis, M. Meschi, S. Musini, and G. Savazzi, "Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 20, no. 8, pp. 1542–1550, 2005.
- S. N. Heyman, S. Rosen, M. Khamaisi, J. Id'ee, and C. Rosenberger, "Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy," *Investigative Radiology*, vol. 45, no. 4, pp. 188–195, 2010.

- A. Pisani, E. Riccio, M. Andreucci et al., "Role of reactive oxygen species in pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy," *BioMed Research International*, vol. 2013, Article ID 868321, 6 pages, 2013.
- M. M. Sendeski, "Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media," *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, vol. 38, no. 5, pp. 292–299, 2011.
- A. Caiazza, L. Russo, M. Sabbatini, and D. Russo, "Hemodynamic and tubular changes induced by contrast media," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 578974, 7 pages, 2014.
- M. C. Heinrich, M. K. Kuhlmann, A. Grgic, M. Heckmann, B. Kramann, and M. Uder, "Cytotoxic effects of ionic highosmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolardimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro," *Radiology*, vol. 235, no. 3, pp. 843–849, 2005.
- R. Mehran and E. Nikolsky, "Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk," *Kidney International. Supplement*, no. 100, pp. S11–S15, 2006.
- K. J. Hardiek, R. E. Katholi, R. S. Robbs, and C. E. Katholi, "Renal effects of contrast media in diabetic patients undergoing diagnostic or interventional coronary angiography," *Journal of Diabetes and Its Complications*, vol. 22, no. 3, pp. 171–177, 2008.
- R. Mehran and E. Nikolsky, "Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk," *Kidney International. Supplement*, no. 100, pp. S11–S15, 2006.
- M. Pakfetrat, M. H. Nikoo, L. Malekmakan et al., "Comparison of risk factors for contrast-induced acute kidney injury between patients with and without diabetes," *Hemodialysis International*, vol. 14, no. 4, pp. 387–392, 2010.
- M. R. Rudnick, S. Goldfarb, and J. Tumlin, "Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer?" *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 3, no. 1, pp. 261–262, 2008.
- Z. Umrudin, K. Moe, and K. Superdock, "ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker use is a risk factor for contrastinduced nephropathy," *Journal of Nephrology*, vol. 25, no. 5, pp. 776–781, 2012.
- M. A. C. Onuigbo and N. T. C. Onuigbo, "Does reninangiotensin aldosterone system blockade exacerbate contrastinduced nephropathy in patients with chronic kidney disease? A prospective 50-month mayo clinic study," *Renal Failure*, vol. 30, no. 1, pp. 67–72, 2008.
- J. L. Rosenstock, R. Bruno, J. K. Kim et al., "The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrastinduced nephropathy," *International Urology and Nephrology*, vol. 40, no. 3, pp. 749–755, 2008.
- M. Andreucci, S. Federico, and V. E. Andreucci, "Edema and acute renal failure," *Seminars in Nephrology*, vol. 21, no. 3, pp. 251–256, 2001.

- J. K. Pahade, C. A. LeBedis, V. D. Raptopoulos et al., "Incidence of contrast-induced nephropathy in patients with multiple myeloma undergoing contrast-enhanced CT," *American Journal of Roentgenology*, vol. 196, no. 5, pp. 1094–1101, 2011.
- M. Andreucci, R. Solomon, and A. Tasanarong, "Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 741018, 20 pages, 2014.
- P. Aspelin, P. Aubry, S. G. Fransson, R. Strasser, R. Willenbrock, and K. J. Berg, "Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography," *The New England Journal of Medicine*, vol. 348, no. 6, pp. 491–499, 2003.
- R. W. Katzberg, "Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity," *Radiology*, vol. 204, no. 2, pp. 297–312, 1997.
- B. J. Barrett and E. J. Carlisle, "Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media," *Radiology*, vol. 188, no. 1, pp. 171–178, 1993.
- M. Dong, Z. Jiao, T. Liu, F. Guo, and G. Li, "Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: a meta-analysis of randomized controlled trials," *Journal of Nephrology*, vol. 25, no. 3, pp. 290–301, 2012.
- E. Seeliger, D. C. Lenhard, and P. B. Persson, "Contrast media viscosity versus osmolality in kidney injury: lessons from animal studies," *BioMed Research International*, vol. 2014, Article ID 358136, 15 pages, 2014.
- S. Harkonen and C. Kjellstrand, "Contrast nephropathy," *American Journal of Nephrology*, vol. 1, no. 2, pp. 69–77, 1981.
- K. Kato, N. Sato, T. Yamamoto, Y. Iwasaki, K. Tanaka, and K. Mizuno, "Valuable markers for contrast-induced nephropathy in patients undergoing cardiac catheterization," *Circulation Journal*, vol. 72, no. 9, pp. 1499–1505, 2008.
- A. S. Gomes, J. D. Baker, V. Martin-Paredero et al., "Acute renal dysfunction after major arteriography," *The American Journal of Roentgenology*, vol. 145, no. 6, pp. 1249–1253, 1985.
- V. E. Andreucci, D. Russo, B. Cianciaruso, and M. Andreucci, "Some sodium, potassium and water changes in the elderly and their treatment," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 11, supplement 9, pp. 9–17, 1996.
- E. Nikolsky, R. Mehran, Z. Lasic et al., "Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions," *Kidney International*, vol. 67, no. 2, pp. 706–713, 2005.
- A. Kolonko, F. Kokot, and A. Wieck, "Contrast-associated nephropathy: old clinical problem and new therapeutic perspectives," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 13, no. 3, pp. 803–806, 1998.
- M. Andreucci, R. Solomon, and A. Tasanarong, "Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, prevention," in *Side Effects of Radiographic Contrast Media*, M. Andreucci, R. Solomon, and A. Tasanarong, Eds., Special Issue *BioMed Research International*, 2014.

- K. R. Thomson and D. K. Varma, "Safe use of radiographic contrast media," *Australian Prescriber*, vol. 33, no. 1, pp. 19–22, 2010.
- T. G. Gleeson and S. Bulugahapitiya, "Contrast-induced nephropathy," *The American Journal of Roentgenology*, vol. 183, no. 6, pp. 1673–1689, 2004.
- C. E. A. Balemans, L. J. M. Reichert, B. I. H. van Schelven, J. A. J. G. van den Brand, and J. F. M. Wetzels, "Epidemiology of contrast material-induced nephropathy in the era of hydration," *Radiology*, vol. 263, no. 3, pp. 706–713, 2012.
- C. Mueller, "Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation," *Kidney international. Supplement*, no. 100, pp. S16–S19, 2006.
- R. Solomon and H. L. Dauerman, "Contrast-induced acute kidney injury," *Circulation*, vol. 122, no. 23, pp. 2451–2455, 2010.
- S. D. Navaneethan, S. Singh, S. Appasamy, R. E. Wing, and A. R. Sehgal, "Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 53, no. 4, pp. 617–627, 2009.
- J. Jang, H. Jin, J. Seo et al., "Sodium bicarbonate therapy for the prevention of contrast-induced acute kidney injury—a systematic review and meta-analysis," *Circulation Journal*, vol. 76, no. 9, pp. 2255–2265, 2012.
- D. Fliser, M. Laville, A. Covic et al., "A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27, no. 12, pp. 4263–4272, 2012.
- R. Safirstein, L. Andrade, and J. M. Vieira, "Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents—a new use for an old drug," *The New England Journal of Medicine*, vol. 343, no. 3, pp. 210–212, 2000.
- C. S. R. Baker, A. Wragg, S. Kumar, R. de Palma, L. R. I. Baker, and C. J. Knight, "A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 41, no. 12, pp. 2114–2118, 2003.
- O. Toprak, M. Cirit, M. Tannisev et al., "Preventive effect of nebivolol on contrast-induced nephropathy in rats," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 23, no. 3, pp. 853–859, 2008.
- M. Leoncini, A. Toso, M. Maioli, F. Tropeano, and F. Bellandi, "Statin treatment before percutaneous coronary intervention," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 5, no. 3, pp. 335–342, 2013.
- K. E. Al-Otaibi, A. M. Al Elaiwi, M. Tariq, and A. K. Al-Asmari, "Simvastatin attenuates contrast-induced nephropathy through modulation of oxidative stress, proinflammatory myeloperoxidase, and nitric oxide," *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol. 2012, Article ID 831748, 8 pages, 2012.

- F. Ribichini, A. Gambaro, M. Pighi et al., "Effects of prednisone on biomarkers of tubular damage induced by radiocontrast in interventional cardiology," *Journal of Nephrology*, vol. 26, no. 3, pp. 586–593, 2013.
- R. Solomon, C. Werner, D. Mann, J. D'Elia, and P. Silva, "Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents," *New England Journal of Medicine*, vol. 331, no. 21, pp. 1416–1420, 1994.
- D. Russo, A. Testa, L. D. Volpe, and G. Sansone, "Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker," *Nephron*, vol. 55, no. 3, pp. 254–257, 1990.
- A. Pflueger, T. S. Larson, K. A. Nath, B. F. King, J. M. Gross, and F. G. Knox, "Role of adenosine in contrast-media-induced acute renal failure in diabetes mellitus," *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 75, no. 12, pp. 1275–1283, 2000.
- D. Fliser, M. Laville, A. Covic et al., "A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27, no. 12, pp. 4263–4272, 2012.

Enfermedad renal crónica en el paciente oncológico

Dra. Gicela Portilla Merino¹

¹ Nefróloga Instituto de Cáncer Solca, Cuenca - Ecuador

Actualmente la prevalencia de esta afección en Latinoamérica es de 447 pacientes por millón de habitantes y la incidencia es de 147 pacientes por millón de habitantes.

En el Ecuador existen, hasta el momento, cerca de 150 mil personas diagnosticadas con insuficiencia renal aguda o enfermedad renal crónica. Esta cifra equivale al 15% de los ingresos hospitalarios según datos del Ministerio de Salud Pública.

Introducción

La aparición de la insuficiencia renal es un factor de riesgo de morbilidad y mortalidad adicional en el curso de la neoplasia. Varios datos sugieren un papel de la enfermedad renal crónica como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer con altas tasas de incidencia.

Debe considerarse en dos situaciones distintas: la enfermedad renal causada por la presencia de un cáncer y/o su tratamiento, particularmente la nefrotoxicidad de agentes antineoplásicos y la enfermedad renal como un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias (1).

La toxicidad renal de los antiguos y nuevos fármacos antineoplásicos

La insuficiencia renal aguda (IRA) es la complicación renal más frecuente inducida por el tratamiento de quimioterapia, que ocurre de 12 a 49% de los pacientes con cáncer terminal. Aunque una IRA preexistente podría influir en el resultado, se estima que un 9-32% de los pacientes con cáncer e IRA que requieren de hemodiálisis, presentan una alta tasa de mortalidad (72-85%). El principal mecanismo relacionado con el daño renal por fármacos antineoplásicos es la acumulación de algunos fármacos con la excreción renal causando un empeoramiento de un daño renal preexistente o causando una enfermedad renal de novo inducida por fármacos.

Varios medicamentos son responsables de algunos mecanismos fisiopatológicos de daño renal, tales como la activación de vías intracelulares que determinan la apopto-

sis o necrosis celular, la iniciación de la cascada inflamatoria y obstrucción tubular por precipitación de cilindros (2).

También se pueden categorizar las lesiones renales relacionadas con la quimioterapia, basadas en los sitios de la nefrona afectados principalmente por la droga. Algunos agentes pueden lesionar los túbulos, los glomerulos y/o la vasculatura renal.

Daño tubular

Entre los medicamentos que pueden causar lesión tubular, los más importantes son cisplatino y metotrexato (MTX). La nefrotoxicidad del cisplatino se produce en, aproximadamente, un tercio de los pacientes después de 10 días de administración, lo que resulta en eventos atribuibles a tubulopatía (hipopotasemia, hipomagnesemia y el síndrome de Fanconi) y la insuficiencia renal. La nefrotoxicidad está relacionada con la inflamación, apoptosis o muerte celular, el estrés oxidativo, así como una vasoconstricción que determina un daño isquémico temprano. La hipomagnesemia puede exacerbar la toxicidad del cisplatino. Esto es importante recordar durante el uso de otros medicamentos que puedan interferir con el metabolismo del magnesio, tales como cetuximab (3).

Varios otros fármacos, como los inhibidores de la sintasa de óxido nítrico, espirolactona y gemcitabina, aumentan la nefrotoxicidad del cisplatino. La combinación de un diurético no es ventajosa. Los protocolos de administración implican el uso de cisplatino en pacientes con aclaramiento de creatinina de más de 60 ml / min o creatinina menor a 2 mg/dl. En caso de necesidad de la utilización de este fármaco, el ajuste de dosis es necesario, con la reducción del 25% si el aclaramiento de creatinina es de entre 46 y 60 ml / min y una reducción del 50% para un aclaramiento de creatinina entre 31 y 45 ml/min. En caso de aparición de nefrotoxicidad, el cisplatino debe ser suspendido (4).

MTX representa otro fármaco responsable de nefrotoxicidad. El daño renal es debido a una toxicidad directa tubular y a la precipitación intratubular de cristales de MTX, determinado por un pH urinario ácido. Otros factores de riesgo son una enfermedad renal previa, una deficiencia de folato, la edad avanzada, el consumo de alcohol e hipoalbuminemia. El fracaso renal agudo inducido por MTX es reversible en la mayoría de los casos.

A fin de evitar la disfunción renal causada por el cisplatino, la hidratación (1,000 ml de solución salina 2-3 horas antes y 500 ml en las 2 h después de la infusión) y la adición de cloruro potásico y sulfato de magnesio son esenciales. Un volumen adecuado de infusión y un pH urinario mayor a 7, que mejora la solubilidad del fármaco, son esenciales para la prevención de nefrotoxicidad (5).

Daño glomerular

Muchos medicamentos pueden causar un daño glomerular a través varios mecanismos que van desde microangiopatía trombótica aguda (MAT) a daño podocitario. La MAT puede ser causada por gemcitabina o agentes antiangiogénicos, tales como bevacizumab y aflibercept. La anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, hipertensión, esquistocitosis, insuficiencia renal aguda (IRA) con hematuria y protei-

nuria son los síntomas más importantes. Curiosamente, la aparición de la hipertensión en pacientes tratados con bevacizumab es un predictor de la respuesta a la terapia.

El daño podocitario puede ocurrir después de terapia crónica con interferón (IFN-a, IFN-b), que se utiliza para tratar diversos tumores malignos. La histopatología renal revela enfermedad de cambios mínimos o glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS). Clínicamente, se podría hacer frente a síntomas que van desde el síndrome nefrótico al fracaso renal agudo (6).

Lesión renal aguda inducida por agente de contraste

Los pacientes con cáncer deben ser sometidos a estudios de forma periódica con el fin de etapificar la enfermedad y el uso de una dosis terapéutica apropiada en cualquier fase de la enfermedad. Por esta razón, los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de desarrollar una lesión renal aguda inducida por el contraste en comparación con la población general. La lesión renal aguda inducida por el contraste se ha convertido en la tercera causa de insuficiencia renal aguda adquirida en el hospital (7).

Los trastornos del equilibrio hidroelectrolítico asociados a neoplasia

La hiponatremia

La hiponatremia, definida como un nivel de sodio en suero de menos de 135 mEq/l, tiene una frecuencia de 47% en pacientes con cáncer.

La quimioterapia u otros fármacos, como los opioides o antidepresivos, pueden causar la deficiencia de sodio. El edema periférico o la ascitis son capaces de estimular la secreción de vasopresina (AVP) a través de la depleción de volumen. Por otra parte, la neumonía, la tuberculosis activa, el asma, las infecciones del sistema nervioso central, hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal y el trauma representan otras importantes causas de la hiponatremia. La AVP también podría ser producida por el tumor y podría determinar un síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH) (8).

La prevención de la hiponatremia incluye el control de pérdidas gastrointestinales y la hidratación antes de la quimioterapia. En ciertas circunstancias, el tratamiento consiste en la restricción de agua y de antagonistas de los receptores de vasopresina V1a, V1b y V2 (drogas acuaréticas). El tolvaptán aumenta la diuresis pero sin efectos natriuréticos. Varios estudios han demostrado la efectividad en el tratamiento de condiciones patológicas tales como la cirrosis, SIADH y falla cardíaca (9).

Hipernatremia

La hipernatremia, que se define como sodio en suero de más de 145 mEq/l, podría ser originada por una ingesta insuficiente de agua o insuficiencia renal y diabetes insípida. La hipernatremia causa deshidratación celular con síntomas inespecíficos, que incluyen náuseas, vómitos y fatiga; puede agravarse con alteración del estado de conciencia, temblores, somnolencia, confusión y coma.

La hipernatremia no debe ser corregida a más de 1 mEq/h, para permitir la adaptación celular. Aunque la hipernatremia es mucho menos común que la hiponatremia en pacientes oncológicos hospitalizados, se observó que se asocia con una alta tasa de mortalidad (10).

La hipercalcemia

La hipercalcemia se produce cuando el calcio sérico supera el valor de 10,4 mg/dl. Representa una emergencia metabólica común en pacientes con cáncer, especialmente en las etapas avanzadas de la enfermedad. La hipercalcemia en enfermedades malignas suele ser asociada a síndrome paraneoplásico y es una complicación frecuente del cáncer de mama avanzado, cáncer de pulmón y mieloma múltiple (11).

Las principales manifestaciones clínicas de la hipercalcemia en los riñones son nefrolitiasis y nefrocalcinosis, seguida de insuficiencia renal progresiva y, en casos severos, disminución de la capacidad para concentrar la orina, con poliuria y daño renal agudo.

El tratamiento de la hipercalcemia consiste en el bloqueo de la destrucción del hueso a través de los bifosfonatos (pamidronato, etidronato, clodronato, alendronato, ibandronato y ácido zoledrónico). Los bifosfonatos se utilizan para la osteoporosis, pero también son útiles para disminuir el riesgo de lesiones esqueléticas y dolor de huesos en caso de metástasis secundarias a tumores sólidos o mieloma múltiple. Sin embargo, los bifosfonatos pueden ocasionar efectos secundarios como fiebre, náuseas y osteonecrosis de la mandíbula y se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal (12).

Otras opciones de tratamiento para la hipercalcemia incluyen la calcitonina y mitramicina (o plicamicina). Estos fármacos, caracterizados por toxicidad hepática, renal y de médula ósea, están reservados para los pacientes que no responden a las terapias anteriores. Desde hace diez años, el denosumab, un anticuerpo monoclonal humano, se ha sintetizado. El denosumab inactiva RANKL con alta afinidad y especificidad, incrementando la densidad mineral ósea y reduciendo la resorción ósea. Puede causar osteonecrosis de la mandíbula, pero hasta la fecha, ningún caso de insuficiencia renal ha sido reportada (13).

Por último, la diálisis es necesaria cuando la hipercalcemia está asociada con trastornos mentales graves, insuficiencia renal o cardíaca.

La hipocalcemia

La hipocalcemia, que se define como un nivel de calcio sérico de menos de 8.5 mg/dl, es mucho más común que la hipercalcemia. Era una complicación frecuente de la tiroidectomía, por la eliminación accidental de las glándulas paratiroides. Puede también ser debida a la utilización de los bifosfonatos o denosumab, especialmente en pacientes con deficiencia pre-existente de vitamina D.

La hipocalcemia puede ser una complicación de metástasis osteoblástica (por cáncer de próstata y de mama) (14).

Otras causas pueden ser una deficiencia de proteínas o una resistencia a la PTH, causado por el tumor mismo o por los tratamientos. Causas no asociadas al cáncer son la pancreatitis aguda, alcoholismo, sepsis, insuficiencia hepática o insuficiencia renal,

tratamiento con ciertos fármacos antiepilépticos o con estrógeno. Una disminución aguda de calcio en la sangre puede conducir al síncope, insuficiencia cardíaca y angina de pecho. Otros síntomas son calambres musculares, entumecimiento u hormigueo en las extremidades, arritmias cardíacas y tétanos.

La hipocalcemia crónica conduce a la formación de cataratas, sequedad de la piel, cabello y uñas quebradizas, pérdida de dientes y picazón. Todos los pacientes tratados durante largo tiempo con bifosfonatos deben recibir, por adelantado, calcio y vitamina D por vía oral. Los pacientes con síntomas agudos de hipocalcemia deben ser tratados con una o dos ampollas de 10 ml de gluconato de calcio al 10% diluido en 50-100 ml de dextrosa al 5% e infundido lentamente durante 10 min hasta el re-establecimiento de los valores normales. Podría ser utilizado para una administración continua de gluconato de calcio para prevenir la recurrencia de la hipocalcemia (diez ampollas de 10 ml de 10% de gluconato de calcio en 1 litro de dextrosa al 5% o solución salina 0,9% dada a una velocidad de infusión inicial de 50 ml / h) (15).

Anemia

La anemia, en pacientes con cáncer, puede depender de los mecanismos provocados por la enfermedad inflamatoria crónica o del tipo de tumor. También puede haber pérdida de sangre, la hemólisis, la infiltración de la médula ósea por las células tumorales y los déficit nutricionales. De todos modos, la anemia está relacionada principalmente con los efectos tóxicos de la radioterapia y quimioterapia: >75% de los pacientes tratados con estas modalidades terapéuticas ha sufrido de anemia, de leve a moderada (16).

La eritropoyetina se utiliza en pacientes anémicos con tumores malignos, con el fin de reducir la necesidad de transfusiones de sangre. Sin embargo, algunos informes han subrayado efectos adversos de la eritropoyetina en pacientes oncológicos, como la reducción de la supervivencia, la progresión del proceso neoplásico y el aumento de la incidencia de trombosis venosa (17).

Recientemente, señala el estudio de Bennett (SONAR) la indicación de mantener los niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g% en pacientes con enfermedad renal crónica, y entre 11 y 12 g% en pacientes en hemodiálisis, debido a los riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso y la mortalidad de los pacientes con valores de Hb >12 g/dl (18).

Interpretación de los biomarcadores de cáncer en pacientes renales

En un estudio, Shebl demostró una estrecha relación entre la enfermedad renal y la presencia de cáncer, a través de un estudio de casos y controles, que involucró > 1 millón de pacientes de cáncer y casi 100.000 de controles con pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) (19).

El estudio informó de un aumento del riesgo de cáncer entre los individuos con enfermedad renal terminal. La enfermedad renal en etapa final fue asociada con un riesgo significativamente elevado de cáncer de estómago, intestino delgado, colon, hígado,

tracto biliar, pulmón y cáncer de cuello uterino, así como el mieloma múltiple y la leucemia mielóide crónica.

El alto riesgo estaba presente para el cáncer renal y cáncer del tracto urinario. Entre los tumores renales, el más observado fue el carcinoma de células renales. La enfermedad renal terminal se asocia con un bajo riesgo de cáncer de próstata, como se observa en un estudio colaborativo, aunque en otros estudios, la prevalencia de cáncer de próstata en pacientes con ERT era igual o superior en comparación con la de la población general (20).

Los pacientes con ERT son a menudo afectados por la hepatitis (VHB o VHC), son propensos a infecciones relacionadas con el virus de papiloma humano o fueron sometidos a tratamiento inmunosupresor. El riesgo de desarrollar cáncer en estos pacientes se incrementa no sólo por la enfermedad renal, sino también por su inmunodeficiencia.

Los pacientes con ERT tienen un alto riesgo de hospitalización y muerte, debido a la infección, especialmente relacionada con la enfermedad cardiovascular, septicemia debido a infecciones relacionadas con el catéter, la neumonía y la uremia; factores que podrían contribuir a modificar el sistema inmune en el paciente con ERT.

Además, en pacientes en hemodiálisis, el riesgo de cáncer aumenta, como recientes estudios lo demuestran, con una prevalencia de cáncer de órganos genitales femeninos y masculinos, cáncer renal, cáncer gastrointestinal, cáncer del tracto urinario y cáncer de piel (21).

Los marcadores de cáncer son un grupo heterogéneo de sustancias, del tipo glicoproteínas, producidas principalmente por un tumor y que puede ser útiles para la detección y seguimiento de muchos tipos de cáncer. Por desgracia, estos marcadores a menudo también se asocian con enfermedades no cancerosas, hábitos particulares de la vida y procedimientos de diagnóstico. Por otra parte, en algunas circunstancias, tan sólo en el caso en que coexiste con insuficiencia renal, su aclaramiento se altera y por lo tanto su valor se convierte en menos confiable (22).

Además, la cantidad de marcadores de cáncer en pacientes con ERC podría aumentar debido a un estado pro-inflamatorio vinculado con la enfermedad renal crónica o con el hábito de fumar, y disminuir debido a proteinuria franca.

Algunos autores demuestran que las concentraciones séricas de los marcadores tumorales pueden verse afectadas, no sólo por la función renal, sino también por el estado nutricional de los pacientes.

La concentración sérica de CA125 (en los hombres), CYFRA 21-1, NSE enolasa neuronal específica y antígeno de carcinoma de células escamosas SCC-Ag, CEA, fPSA, Chromogranin A y beta-2-microglobulina (23) parece estar aumentado en pacientes con ERC (24). En cuanto a CA 19-9 (antígeno gastrointestinal GICA), hay datos discordantes sobre su concentración en pacientes con ERC. Algunos autores observaron un incremento en suero de la concentración de CA19-9 en casos de insuficiencia renal, mientras que otros no identificaron diferencias en la concentración de CA19-9 entre los pacientes con ERC, en comparación con sujetos normales (25).

Por otro lado, los niveles de alfa feto proteína (AFP) y CA125 (en mujeres) parecen no modificarse por la presencia de insuficiencia renal, ni en ERT ni en pacientes en diálisis (26).

En pacientes en hemodiálisis, la concentración sérica de marcadores tumorales se puede modificar mediante el uso de diferentes tipos de membrana de hemodiálisis, por ejemplo, modificando el material de membrana o el cambio en el diámetro de poro; así, los marcadores tumorales con bajo peso molecular atraviesan el filtro, lo que resulta en la reducción de sus concentraciones séricas (27).

Algunos estudios demostraron que el nivel de PSA no se alteró en pacientes en hemodiálisis, aunque otros autores observaron un aumento en el PSA total y en el índice de PSA en esta población. Quizás, los diferentes resultados observados en los estudios mencionados anteriormente se deben a las diferentes edades de los pacientes incluidos (28).

Con respecto a CA15-3, la mayoría de los autores observó un aumento de su concentración en suero en pacientes en hemodiálisis, a diferencia de los pacientes con ERC (29).

AFP no parece estar alterado en pacientes en hemodiálisis, mientras que CA19-9 aumenta su concentración en suero, después de la hemodiálisis.

En cuanto CA 125, algunos autores observaron un aumento de la concentración de este marcador tumoral después del tratamiento con hemodiálisis, lo que podría ser específico de género (pacientes masculinos), otros hablan de la hipótesis de una relación entre niveles elevados de CA125 e infección por VHC (30).

Otros estudios son necesarios para evaluar el valor diagnóstico y pronóstico de los marcadores tumorales para evitar diagnósticos erróneos e innecesarias investigaciones de diagnóstico en presencia de insuficiencia renal.

Biomarcadores. ngal: un biomarcador entre nefrología y oncología

Entre todos los posibles biomarcadores de daño renal que son estudiados en plasma y orina, NGAL parece emerger como un posible predictor, no sólo de insuficiencia renal aguda sino también marcador de la progresión de la enfermedad tumoral (31).

Conclusiones

El paciente con cáncer es un paciente complejo. La enfermedad tumoral es capaz de afectar el cuerpo en su totalidad, daños en varios órganos y sistemas, incluyendo el riñón. Es muy importante conocer la función renal de los pacientes, y vigilar de cerca, antes y durante el tratamiento, utilizando tanto la fórmula MDRD y, sobre todo, biomarcadores específicos más tempranos y sensibles que el aumento de creatinina, como NGAL. Los médicos deben identificar a los pacientes con cáncer en riesgo de desarrollar insuficiencia renal y deben ser capaces de establecer una terapia personalizada, que tenga en cuenta los riesgos y beneficios del tratamiento, con el fin de mirar al paciente como un todo, evitando enfoques sectoriales y enfatizando un apoyo multidisciplinario. Por otra parte, se necesitan más estudios para identificar moléculas de daño renal agudo que permitirían monitorizar al paciente durante la historia natural del cáncer y para tomar medidas rápidas para evitar daño renal crónico.

Bibliografía

- Vajdic CM, McDonald SP, McCredie MR, et al. Cancer incidence before and after kidney transplantation. *JAMA*. 2006;296(23): 2823–2831.
- Ogawa T, Niho S, Nagai S, et al. Moderate renal dysfunction may not require a cisplatin dose reduction: A retrospective study of cancer patients with renal impairment. *Int J Clin Oncol*. 2013; 18(6):977–982.
- Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: Mechanisms and renoprotective strategies. *Kidney Int*. 2008;73(9):994–1007.
- Sahni V, Choudhury D, Ahmed Z. Chemotherapy-associated renal dysfunction. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5(8):450–462.
- Widemann BC, Balis FM, Kim A, et al. Glucarpidase, leucovorin, and thymidine for high-dose methotrexate-induced renal dysfunction: Clinical and pharmacologic factors affecting outcome. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3979–3986.
- Perazella MA. Onco-nephrology: Renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(10):1713–1721.
- McCullough PA, Sandberg KR. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(Suppl 5):S3–S9
- Vantyghem MC, Balavoine AS, Wemeau JL, Douillard C. Hyponatremia and antidiuresis syndrome. *Ann Endocrinol*. 2011; 72(6):500–512.
- Bolignano D, Medici MA, Coppolino G, et al. Aquaretic inhibits renal cancer proliferation: Role of vasopressin receptor-2 (V2-R). *Urol Oncol*. 2010;28(6):642–647.
- Salahudeen AK, Doshi SM, Shah P. The frequency, cost, and clinical outcomes of hypernatremia in patients hospitalized to a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer*. 2013; 21(7):1871–1878.
- Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes*. 2011; 18(6):339–346.
- Iguchi K, Tatsuda Y, Usui S, Hirano K. Pamidronate inhibits antiapoptotic bcl-2 expression through inhibition of the mevalonate pathway in prostate cancer PC-3 cells. *Eur J Pharmacol*. 2010; 641(1):35–40.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011;377(9768):813–822.
- Ikesue H, Tsuji T, Hata K, et al. Time course of calcium concentrations and risk factors for hypocalcemia in patients receiving denosumab for the treatment of bone metastases from cancer. *Ann Pharmacother*. 2014;48(9):1159–1165.
- Cooper MS, Gittoes NJ. Diagnosis and management of hypocalcaemia. *BMJ*. 2008;336(7656):1298–1302.

- Barni S, Rosti G, Pronzato P. L'anemia nel paziente oncologico. In: Kluwer Health Italia, ed. L'anemia in oncologia. Milano, MI: Springer; 2009:1–181.
- Buemi M, Fazio MR, Bolignano D, et al. Renal complications in oncohematologic patients. *J Investig Med.* 2009;57(8):892–901.
- Bennett CL, Spiegel DM, Macdougall IC, et al. A review of safety, efficacy, and utilization of erythropoietin, darbepoetin, and peginesatide for patients with cancer or chronic kidney disease: A report from the southern network on adverse reactions (SONAR). *Semin Thromb Hemost.* 2012;38(8):783–796
- Shebl FM, Warren JL, Eggers PW, Engels EA. Cancer risk among elderly persons with end-stage renal disease: A population-based case-control study. *BMC Nephrol.* 2012;13:65.
- Kamata T, Fushimi K. Prevalence of prostate cancer in end-stage renal disease patients. *Urol Int.* 2008;80:419–424.
- Marquardt P, Krause R, Schaller M, Bach D, Von Gersdorff G. Vitamin D and cancer in incident hemodialysis patients. *Anticancer Res.* 2015;35:1181–1188.
- Coppolino G, Bolignano D, Rivoli L, Mazza G, Presta P, Fuiano G. Tumour markers and kidney function: A systematic review. *BioMed Res Int.* 2014;2014:647541.
- Drueke TB, Massy ZA. Beta2-microglobulin. *Semin Dial.* 2009; 22(4):378–380.
- Bruun L, Savage C, Cronin AM, Hugosson J, Lilja H, Christensson A. Increase in percent free prostate-specific antigen in men with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2009; 24(4):1238–1241.
- Xiaofang Y1, Yue Z, Xialian X, Zhibin Y. Serum tumour markers in patients with chronic kidney disease. *Scand J Clin Lab Invest.* 2007;67(6):661–667.
- Lye WC, Tambyah P, Leong SO, Lee EJ. Serum tumor markers in patients on dialysis and kidney transplantation. *Adv Perit Dial.* 1994;10:109–111.
- Maoujoud O1, El Machtani S, Asseraji M, et al. Serum tumor markers in hemodialysis patients. *Int J Artif Organs.* 2014; 37(2):126–132.
- García-Sánchez C1, Corchuelo-Maillo C, Congregado-Ruiz CB, et al. PSA levels in patients on hemodialysis treatment. *Arch Esp Urol.* 2013;66(10):939–944.
- Estakhri R, Ghahramanzade A, Vahedi A, Nourazarian A. Serum levels of CA15-3, AFP, CA19-9 and CEA tumor markers in cancer care and treatment of patients with impaired renal function on hemodialysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(3):1597–1599.
- Tzitzikos G, Saridi M, Filippopoulou T, et al. Measurement of tumor markers in chronic hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transplant.* 2010;21(1):50–53.
- Ronco C. Biomarkers for acute kidney injury: Is NGAL ready for clinical use? *Crit Care.* 2014;18(6):680. doi: 10.1186/s13054-014-0680-0

03



Complicaciones pulmonares

Derrame pleural maligno

Dra., Ph.D., MS., Nathalie Pinos¹

Dr., Ph.D., MS., Aldo Mateo Torracchi Carrasco²

¹ Cirujana Torácica, Hospital José Carrasco Arteaga

² Neumólogo Hospital Universitario del Río

Introducción

El derrame pleural se define como la acumulación anormal de líquido en la cavidad pleural. Este puede ser debido a un exceso en su producción o a la falta de reabsorción. En el Hospital José Carrasco Arteaga, de Cuenca, en el año 2016 se atendieron 1170 pacientes con derrame pleural. En lo referente al derrame pleural maligno, este es frecuente en el cáncer avanzado y su presencia determina la reducción de la supervivencia del individuo que lo desarrolla. Tiene una incidencia en EEUU de 200,000 casos (60,000 por cáncer de pulmón, 50,000 por cáncer de mama, 40,000 por linfoma), pudiendo verse hasta en un 15% de todos aquellos pacientes con enfermedades neoplásicas. Cuando existe la sospecha es mandatorio realizar la confirmación histopatológica, para poder dar al paciente el tratamiento paliativo adecuado (1-5).

Etiopatogenia

Las neoplasias que producen un derrame pleural maligno son, en orden de frecuencia: cáncer de pulmón (50%) siendo el adenocarcinoma el más común; cáncer de mama (20%), linfomas, mesoteliomas, tumores ováricos y los tumores del aparato digestivo (5-8).

Existen diferentes mecanismos de producción del derrame pleural maligno como son: la siembra pleural por vía hematógena, la invasión por continuidad y la afectación linfática, que es la teoría más aceptada en la actualidad. Debemos diferenciarlo del derrame pleural paramaligno, que es el que se desarrolla a consecuencia del tumor primitivo, pero sin afectación directa de la pleura por el tumor y de los derrames derivados de la medicación o de patologías de base del paciente (insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, etc) (2,3,5,7,9).

Diagnóstico

Para llegar a su diagnóstico debemos realizar una completa anamnesis (historia de tabaquismo, antecedentes patológicos, sintomatología, duración y evolución de la misma) y examen físico. Los síntomas característicos son la disnea y el dolor torácico, a los que se suman los debidos al tumor primario. Al examen físico encontraremos matidez con disminución o abolición del murmullo vesicular. La técnica de imagen de elección es la radiografía de tórax, la cual nos permite tener una idea aproximada de la cantidad de líquido que existe en la cavidad pleural, pero en caso de dudas, como en los derrames atípicos (imagen radiológica de derrame pleural sin desviación del mediastino) se debe completar el estudio con una tomografía computarizada, pues esta es capaz de diferenciar el líquido de las atelectasias, consolidaciones, tumoraciones, etc., además de tener una mayor sensibilidad para la valoración de la patología pleural, en general. Otra prueba utilizada es la ecografía torácica, sobre todo para la localización de derrames pequeños o loculados (5,10).

Cuando hablamos de derrames malignos, lo más importante es su comprobación histológica. Para esto debemos hacer una serie de estudios como la toracocentesis diagnóstica, que incluye el estudio bioquímico (trasudado vs exudado), citológico y bacteriológico del líquido pleural. Los derrames malignos son, en su mayoría, exudados, cuando tienen niveles altos de colesterol debemos sospechar procesos linfoproliferativos, además un pH por debajo de 7,28 o una glucosa por debajo de 60 mg/dl se consideran factores de mal pronóstico. La citología del líquido pleural tiene una sensibilidad del 40 al 90%, dependiendo de la histología y la cantidad del derrame. Cuando la toracocentesis no es diagnóstica se debe realizar una biopsia pleural, esta puede ser cerrada a ciegas o guiada por ecografía o tomografía (sensibilidad del 40 al 75%) o abierta por toracoscopia (sensibilidad del 97%) (2,5,6,7,11).

Tratamiento

El tratamiento del derrame pleural maligno es, en la mayoría de casos, paliativo; su objetivo es aliviar el dolor, la disnea y evitar la recidiva. Para decidir el manejo lo primero que se debe hacer es comprobar la re-expansión pulmonar y la mejoría de la sintomatología, mediante una toracocentesis evacuadora (máximo 2 litros o mínimo 20 cm de H₂O de presión pleural, para evitar el edema ex vacuo) o la colocación de un drenaje pleural. Cuando no existe re-expansión pulmonar pero si mejoría de la sintomatología, nos vemos limitados a la realización de toracocentesis evacuadoras a repetición, cada vez que el derrame se vuelva sintomático o a la colocación de un drenaje pleural permanente. Pero si la re-expansión es posible, el tratamiento de elección es la pleurodesis (2,3,5,6).

Existen dos tipos de pleurodesis, la física, que está indicada en pacientes con patologías benignas, y la química, que es la mejor en los pacientes oncológicos. Existen varios agentes esclerosantes de la pleura, entre los más utilizados están: el talco estéril libre de asbesto (más efectivo 93%), la doxiciclina (80%), la bleomicina, la tetraciclina, la yodopovidona, mitomicina-C, interferón- B, etc. (2,3,5,6,12,13).

La pleurodesis con talco, que es la más aceptada en la actualidad, se puede realizar mediante la instilación del agente bajo visión directa (poudrage) por toracoscopia, con anestesia general e intubación selectiva o a ciegas, mediante la instilación de una solución del agente esclerosante (slurry) por el drenaje pleural. Se recomienda aplicar bajo sedación por el dolor que produce al entrar en contacto con la superficie pleural. Esta técnica es menos efectiva por lo que solo se realiza cuando el paciente no está en condiciones de tolerar la anestesia general. Independientemente de la técnica que se utilice, la cantidad máxima de talco es de 7 a 10 gr, siendo las complicaciones más frecuentes la infección y el distrés respiratorio (2,3,5,6).

El segundo agente más efectivo es la doxiciclina. Se utiliza a dosis de 500mg en 100cc de solución salina, a través del drenaje pleural. Esta tiene la ventaja de no ser dolorosa por lo que se puede instilar en la habitación del paciente. Y el tercero es la bleomicina a dosis de 60 UI más 100 ml de suero fisiológico; está también se administra a través del drenaje (2,3,5,6).

Una vez realizada la pleurodesis, el paciente debe permanecer con el drenaje el tiempo necesario para garantizar una adecuada adherencia. Los criterios que se utilizan para decidir el retiro son: drenaje menor a 300cc en 24 horas, falta de movilidad del sello de agua, no fuga aérea, radiografía de tórax sin derrame pleural (2,3).

Cuando el tumor primario causante del derrame es sensible a los tratamientos sistémicos, el mencionado tratamiento controla el derrame pleural, como en el caso de algunos linfomas, carcinomas pulmonares microcíticos, tumores germinales, cáncer de mama, de próstata, de ovario o de tiroides (2,5).

Bibliografía

- Light RW. Pleural effusions. *Med Clin North Am* 2011;95:1055-1070.
- Sahn SA. Malignant pleural effusions. *EurRespir Mon* 2002; 22: 177-88.
- Neragi-Miandoab S. Malignant pleural effusion, current and evolving approaches for its diagnosis and management. *Lung Cancer* 2006; 54: 1-9.
- Tan C, Sedrakyan A, Browne J, Swift S, Treasure T. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J CardiothoracSurg* 2006; 29: 829-38.
- Anthony VB, Lodenkemper R, Astoul P, Boutin C, Goldstraw P, Hott J, et al. ERS/ATS Statement. Management of malignant pleural effusions. *EurRespir J* 2001; 18: 402-19.
- Villena Garrido V, Ferrer Sancho J, Hernández Blasco L, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Rodríguez Panadero F, et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y tratamiento del derrame pleural. *ArchBronconeumol* 2006; 42: 349-72.

- Derrame pleural. En: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD, eds. Diagnóstico de las enfermedades del tórax. 4ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2002. p. 2718-58.
- Lopez-Segundo E, Salazar-Lezama MA. Métodos diagnósticos en el derrame pleural maligno. Revisión de casos de 1992-2000. *RevInstNalEnfRespMex* 2003; 16: 70-73.
- Wang NS. The performed stomas connecting the pleural cavity and the lymphatic is the parietal pleura. *Am RevRespirDis* 1975; 111: 12-20
- Diseases of the pleura. En: Lange S, Walsh G, eds. *Radiology of chest diseases*. 2ª ed. Stuttgart: Thieme; 1998. p. 217-30.
- Rodríguez Panadero F. Investigación de un derrame pleural. En: Martín Escribano P, Ramos Seisdedos G, Sanchís Aldás J, eds. *Medicina respiratoria*. 2ª ed. Madrid: Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR); 2006. p. 1127-38.
- da Silveira Paschoalini M, Vargas FS, Marchi E, Rodrigues Pereira J, Jatene FB, Antonangelo L, et al. Prospective randomized trial of silver nitrate vs talc slurry in pleurodesis for symptomatic malignant pleural effusions. *Chest* 2005; 128 (2): 684-9.
- Agarwal R. Iodopovidone: an inexpensive and effective agent for chemical pleurodesis. *Lung Cancer* 2007; 55: 253-4.

Hemoptisis

Dra., Ph.D., MS., Nathalie Pinos¹

Dr., Ph.D., MS., Aldo Mateo Torracchi Carrasco²

¹ Cirujana Torácica, Hospital José Carrasco Arteaga

² Neumólogo Hospital Universitario del Río

Definición

Se define como hemoptisis a la eliminación por la boca de sangre procedente del aparato respiratorio, siempre por debajo de la glotis(1,2). La hemoptisis en principio debe interpretarse como un signo de enfermedad potencialmente letal. Puede deberse a múltiples causas, pero su presencia debe alertarnos y encaminar el diagnóstico a descartar las tres principales causas: carcinoma broncogénico, infecciones respiratorias incluida la tuberculosis y bronquiectasias(3, 4).

Etiología

La hemoptisis es una condición frecuente y abarca casi el 15% de las consultas neumológicas y es la segunda indicación para broncoscopia(5). Ésta puede ser benigna y auto limitada, como en el contexto de una bronquitis, pero también puede ser la manifestación de un gran número de enfermedades de gravedad considerable.

Su etiología varía de acuerdo con las regiones, al momento no existen datos locales ni regionales que nos permitan incluir las principales causas de sangrado respiratorio en el Ecuador. Esta dificultad es aún más patente por el hecho de que la hemoptisis suele considerarse como un signo clínico y no como un diagnóstico, lo que imposibilita realizar estudios retrospectivos de prevalencia o de causalidad.

Tabla 1. Principales causas de hemoptisis.

Infeciosas	Tuberculosis, neumonías, absceso pulmonar, aspergiloma, parasitosis (<i>Paragonimus westermani</i>), herpes simple.
Neoplásicas	Carcinoma broncogénico primario, metástasis pulmonares, tumores benignos tipo carcinoide.
Iatrogénicas	Accidentes de anticoagulación, agentes trombolíticos, intubación orotraqueal, broncoscopia.
Afectación bronquial	Bronquiectasias, EPOC, bronquitis, fibrosis quística, broncolitiasis, fístula traqueoesofágica.
Cardiovasculares	Tromboembolismo pulmonar, edema de pulmón, estenosis mitral, insuficiencia cardíaca izquierda, hipertensión pulmonar, aneurismas de aorta, telangiectasias bronquiales, varices bronquiales.
Hematológicas	Trombocitopenia, disfunción plaquetaria, enfermedad de Von Willebrands, coagulación intravascular diseminada.
Enfermedades del colágeno y otras inmunológicas	Hemorragia alveolar (Wegener, Goodpasture, Churg-Strauss), síndrome antifosfolípido, Lupus, poliangeitis, enfermedades granulomatosas.
Traumáticas	Trauma cerrado, trauma abierto, trauma por desaceleración.
Accidentales	Cuerpo extraño, inhalación de tóxicos.
Congénitas	Quistes broncogénicos
Misceláneas	Uso de cocaína, tratamiento con bevacizumab, enfermedad de Dieulafoy, endometriosis torácica
Criptogénicas	Puede llegar a ser hasta el 30% del total de hemoptisis
Facticia	Diagnóstico por descarte

En el diagnóstico diferencial de la hemoptisis siempre debe descartarse el sangrado de vía aérea alta, nasofaríngeo, bucal, hemorragia digestiva alta (6) y la expectoración de características similares a la sangre como en el caso de infección por *Serratia marcescens*.

Clasificación

En función del origen del sangrado, este puede proceder de las arterias pulmonares (sistema de baja presión pero de alto flujo) o de las arterias bronquiales (sistema de alta presión y de bajo flujo). Estas últimas son el origen de la mayoría de hemoptisis (7).

En función de la zona de sangrado, puede clasificarse en: originario de la vía aérea, del parénquima pulmonar o de los vasos pulmonares (tabla 1).

Y de acuerdo con la cantidad del sangrado, se puede diferenciar en expectoración hemoptoica, cuando el esputo se acompaña de estrías de sangre ($\leq 30\text{mL}$ en 24h); hemoptisis franca, definida como la eliminación únicamente de sangre (30mL a 600mL en 24h); y hemoptisis masiva. Esta definición se reserva al sangrado que potencialmente pone en riesgo la vida del paciente, si bien su definición en términos de cantidad varía ampliamente en la literatura, en general se acepta cuando la expectoración de sangre es $\geq 600\text{mL}$ en 24h. o $\geq 150\text{mL/h}$ ya que esta cantidad puede inundar el espacio muerto pulmonar. En los casos de hemoptisis no solo es importante el volumen de sangre eliminado, también hay que tener presente la velocidad del sangrado, la reserva funcional del paciente, la posibilidad de obstrucción de la vía aérea, la presencia de insuficiencia respiratoria o la inestabilidad hemodinámica (8).

Como recomendación general, cualquier sangrado mayor a 150ml debe considerarse como potencialmente letal, ya que dificulta el intercambio gaseoso.

Valoración clínica inicial

Ante un paciente que acude por hemoptisis se debe centrar la atención en estos tres aspectos:

1. Confirmar la presencia de hemoptisis. Establecer un diagnóstico diferencial con sangrado de las vías aéreas superiores, incluidas las fosas nasales, boca y con la hematemesis (tabla 2).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de hemoptisis y hematemesis (3).

	HEMOPTISIS	HEMATEMESIS
Antecedentes	Enfermedad cardiorrespiratoria	Enfermedad gastrointestinal
Clínica	Tos, disnea, dolor torácico	Náusea, vómito, melenas
Mecánica de expulsión	Tos	Vómito
Aspecto de la sangre	Rojo brillante, espumoso	Rojo oscuro o negro, restos alimentarios
pH de la sangre	Alcalino	Acido
Anemia	Raro	Frecuente
Confirmación	Broncoscopia	Endoscopia digestiva alta

Las preguntas fundamentales que debemos responder en todo paciente con hemoptisis son:

- ¿Cuánta sangre ha eliminado con la tos en las últimas 24 horas?
- ¿La sangre está mezclada con flema blanca o purulenta?
- ¿Qué tan frecuente es la hemoptisis?
- ¿Es la primera vez o es recurrente?
- ¿Se encuentra el paciente disneico?
- ¿Hay otros síntomas que sugieran infección?
- ¿Hay otras sintomatologías que sugieren enfermedad sistémica?
- Historia detallada de medicación.

2. Valoración de la gravedad. En este punto es importante determinar la velocidad y la cantidad del sangrado, la repercusión hemodinámica y la presencia de insuficiencia respiratoria (9).

3. Aproximación a la etiología. Basado en la historia clínica y examen físico, incidiendo especialmente en la presencia de antecedentes traumáticos, inmovilización, antecedentes de exposición a tabaco u otros tóxicos (cocaína, anfetaminas, etc.), historia de consumo de fármacos (AINES, anticoagulantes), antecedentes laborales (exposición asbesto o sílice), viajes a zonas endémicas, exposición a tuberculosis e historias familiares.

4. Antecedentes personales de bronquiectasias, EPOC, cardiopatías, enfermedades infecciosas, coagulopatías, enfermedades renales, hematológicas, neoplásicas o autoinmunes.

5. Examen físico. Debe ser completo pero prestando especial atención a características del esputo; presencia de signos sugerentes de insuficiencia respiratoria (taquipnea, taquicardia, cianosis, fatiga diaforesis, uso de musculatura accesoria, ortopnea), auscultación pulmonar (sibilantes, roncus, crepitantes, derrame pleural), auscultación cardíaca (soplos, extratonos), piel (equimosis, telangiectasias, rash, púrpura palpable), extremidades (edema, signos de trombólisis venosa profunda), deformidad articular, sinovitis.

Estudios iniciales de laboratorio

A todo paciente con hemoptisis debe solicitarse: Hemograma, pruebas de coagulación, pruebas de función renal, pruebas hemáticas, gasometría arterial, examen elemental de orina, esputo (citológico, Gram, Ziehl-Neelsen, cultivos, etc.) y tipo sanguíneo.

En función de la sospecha etiológica podremos ampliar la analítica: dimero D, proBNP, ANAS, ENAS, ANCAS, anticuerpo antimembrana basal, marcadores tumorales, electrocardiograma, ecocardiograma, etc.

Estudios de imagen

La radiografía pósterio-anterior y lateral de tórax es indefectiblemente el primer estudio de imagen que debe solicitarse en todo paciente con hemoptisis. Permite orientar el diagnóstico y definir el lado del sangrado en cerca del 65% de casos (10). Hay que tener presente que el estudio adolece de limitaciones y que un reporte normal no excluye la malignidad u otras patologías pulmonares (11).

Si se cuenta con la disponibilidad y no hay contraindicaciones (embarazo, insuficiencia renal, alergia al contraste) se debe realizar una tomografía multidetector simple o preferentemente contrastada a todo los pacientes que acuden por hemoptisis (12).

Broncoscopia flexible

Es el estudio de elección, que permite localizar el origen del sangrado en 73% a 93% de los casos (11), preferentemente debe realizarse dentro de las primeras 48 horas (mientras antes, mejor) y en todo paciente inestable (13). Esta técnica permite maniobras diagnósticas (biopsias, cepillado, lavado broncoalveolar) con el fin de filiar la etiología del sangrado. También puede ser terapéutica, ya que permite realizar un taponamiento, instilar sustancias que favorecen la hemostasia directa (suero frío a 4°C, adrenalina, ácido tranexámico) o en casos más severos, permite bloquear la luz bronquial mediante un catéter de Fogarty, intubación selectiva, fotocoagulación con láser-YAG o argón-plasma, braquiterapia (14-16).

El uso del broncoscopio rígido, de manera sistemática, es debatido, cuenta con ventajas como una mayor luz de trabajo, que permite instrumentación y mejor capacidad de absorción. Con la desventaja de requerir anestesia general y la imposibilidad de acceder a todo el árbol bronquial. En cualquier caso hoy en día se considera una técnica complementaria (17).

Tratamiento de la hemoptisis (3, 18, 19)

1. Medidas generales.

- Nada por vía oral
- Monitorización
- Cuantificar hemoptisis
- Soporte ventilatorio: oxigenoterapia en función de las necesidades del paciente, aspiración de secreciones, intubación orotraqueal (8-9mm).
- Soporte hemodinámico: acceso venoso (periférico o central), cristaloides o coloides, trasfusión, vasopresores.
- Proteger el pulmón sano: reposo absoluto en decúbito lateral ipsilateral al lugar del sangrado, intubación selectiva.
- Tratamiento antibiótico empírico para evitar infecciones.

2. Tratamiento médico

- Codeína 30mg cada 6 a 8 horas.
- Corrección de trastornos de coagulación: vitamina k, trasfundir plaquetas.
- Agentes inhibidores de la lisis del coagulo: ácido aminocaproico o ácido tranexámico, aunque no se cuenta con la evidencia suficiente como para recomendar su uso sistemático (20, 21).

3. Tratamiento broncoscopio (remitirse a apartado anterior)

4. Angiografía y embolización. Una vez que se ha localizado el sitio de sangrado y sus alteraciones anatómicas mediante angiografía, se puede aplicar un agente embolizador (microesferas de dextran, coils metálicos, gelfoam, etc.). En el caso de hemoptisis amenazante su éxito es del 78 a 98% de los casos, con una posibilidad de recurrencia de 10 a 55% (22, 23).

5. Tratamiento quirúrgico. Se reserva para cuando los tratamientos anteriores han fracasado o en los casos excepcionales donde la intervención es el único tratamiento: estenosis mitral, aneurisma de aorta, ruptura de arteria pulmonar, trauma de tórax, fístula traqueo-inominada. La mortalidad de la cirugía en situaciones de emergencia oscila entre el 25 y 50% (24).

Hemoptisis y cáncer

Del 4 al 22% de todos los casos de hemoptisis son debidos a cáncer, lo que nos sugiere que en todo paciente con sangrado de vía aérea debemos considerar esta posibilidad. Por otro lado, hasta un 10% de pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón pueden presentar hemoptisis durante el curso de su enfermedad, sobre todo si las lesiones son centrales. Como en otras hemoptisis los estudios de imagen y la broncoscopia suelen servir tanto para el diagnóstico como para el tratamiento y se pueden complementar la terapia con embolización, laser YAG o con argón plasma. El tratamiento definitivo está condicionado a la estadificación del tumor (25, 26).

Factores predictores de mortalidad

La presencia de cáncer, aspergilosis, alcoholismo, ventilación mecánica, sangrado de origen arterial e infiltrados que afecten a dos o más cuadrantes en la radiografía de tórax son factores independientes de mortalidad (27).

Bibliografía

- Stoller J. Diagnosis and management of massive hemoptysis: a review. *Respiratory care*. 1992;37(6):564-81.
- Jeudy J, Khan AR, Mohammed T-L, Amorosa JK, Brown K, Dyer DS, et al. ACR Appropriateness Criteria® Hemoptysis. *Journal of thoracic imaging*. 2010;25(3):W67-W9.
- Cordovilla R, de Miguel EB, Ares AN, Povedano FJC, Ortega IH, Merchán RJ. Diagnóstico y tratamiento de la hemoptisis. *Archivos de bronconeumología*. 2016;52(7):368-77.
- Abdulmalak C, Cottenet J, Beltramo G, Georges M, Camus P, Bonniaud P, et al. Haemoptysis in adults: a 5-year study using the French nationwide hospital administrative database. *European Respiratory Journal*. 2015:ERJ-02182-2014.
- Prakash UB, Offord KP, Stubbs SE. Bronchoscopy in North America: the ACCP survey. *Chest*. 1991;100(6):1668-75.
- Bidwell JL, Pachner RW. Hemoptysis: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2005;72(7):1253-60.
- Cahill BC, Ingbar DH. Massive hemoptysis: assessment and management. *Clinics in chest medicine*. 1994;15(1):147-68.
- Ibrahim W. Massive haemoptysis: the definition should be revised. *European Respiratory Journal*. 2008;32(4):1131-2.
- Jean-Baptiste E. Clinical assessment and management of massive hemoptysis. *Critical care medicine*. 2000;28(5):1642-7.
- Ketai LH, Mohammed T-LH, Kirsch J, Kanne JP, Chung JH, Donnelly EF, et al. ACR appropriateness criteria® hemoptysis. *Journal of thoracic imaging*. 2014;29(3):W19-W22.
- Hsiao EI, Kirsch CM, Kagawa FT, Wehner JH, Jensen WA, Baxter RB. Utility of fiberoptic bronchoscopy before bronchial artery embolization for massive hemoptysis. *American Journal of Roentgenology*. 2001;177(4):861-7.
- Bruzzi JF, Rémy-Jardin M, Delhay D, Teisseire A, Khalil C, Rémy J. Multi-detector row CT of hemoptysis. *Radiographics*. 2006;26(1):3-22.
- Sakr L, Dutau H. Massive hemoptysis: an update on the role of bronchoscopy in diagnosis and management. *Respiration*. 2010;80(1):38-58.
- Folch E, Mehta AC. Airway Interventions in the Tracheobronchial Tree. *Semin Respir Crit Care Med*. 2008;29(04):441-52.
- Solomonov A, Fruchter O, Zuckerman T, Brenner B, Yigla M. Pulmonary hemorrhage: a novel mode of therapy. *Respiratory medicine*. 2009;103(8):1196-200.

- Márquez-Martín E, Vergara DG, Martín-Juan J, Flacón AR, López-Campos JL, Rodríguez-Panadero F. Endobronchial administration of tranexamic acid for controlling pulmonary bleeding: a pilot study. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 2010;17(2):122-5.
- Wahidi MM, Herth FJ, Ernst A. State of the art: interventional pulmonology. *Chest*. 2007;131(1):261-74.
- Johnson JL. Manifestations of hemoptysis: How to manage minor, moderate, and massive bleeding. *Postgraduate medicine*. 2002;112(4):101-13.
- Lordan J, Gascoigne A, Corris P. The pulmonary physician in critical care. Illustrative case 7: Assessment and management of massive haemoptysis. *Thorax*. 2003;58(9):814-9.
- Prutsky G, Domecq J, Salazar CA, Accinelli R. Antifibrinolytic therapy to reduce haemoptysis from any cause. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4.
- Moen CA, Burrell A, Dunning J. Does tranexamic acid stop haemoptysis? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*. 2013;17(6):991-4.
- Yoon W, Kim JK, Kim YH, Chung TW, Kang HK. Bronchial and nonbronchial systemic artery embolization for life-threatening hemoptysis: a comprehensive review. *Radiographics*. 2002;22(6):1395-409.
- Chun J-Y, Morgan R, Belli A-M. Radiological management of hemoptysis: a comprehensive review of diagnostic imaging and bronchial arterial embolization. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2010;33(2):240-50.
- Andréjak C, Parrot A, Bazelly B, Ancel PY, Djibré M, Khalil A, et al. Surgical lung resection for severe hemoptysis. *The Annals of thoracic surgery*. 2009;88(5):1556-65.
- Simoff MJ, Lally B, Slade MG, Goldberg WG, Lee P, Michaud GC, et al. Symptom management in patients with lung cancer: diagnosis and management of lung cancer: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2013;143(5):e455S-e97S.
- Razazi K, Parrot A, Khalil A, Djibre M, Gounant V, Assouad J, et al. Severe haemoptysis in patients with nonsmall cell lung carcinoma. *European Respiratory Journal*. 2015;45(3):756-64.
- Fartoukh M, Khoshnood B, Parrot A, Khalil A, Carette M-F, Stoclin A, et al. Early prediction of in-hospital mortality of patients with hemoptysis: an approach to defining severe hemoptysis. *Respiration*. 2012;83(2):106-14.

Linfangitis carcinomatosa pulmonar

**Dr. Eddyn Macías J.¹, Dra. Leydy Rodas O.²,
Dra. Payuska Zambrano Quiroz³, Dra. Genoveva Velasteguí⁴.**

¹ Jefe Neumología del Hospital Carlos Andrade Marín, Quito.

² Neumóloga Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca.

³ Patóloga del Hospital Carlos Andrade Marín.

⁴ Radióloga Hospital Carlos Andrade Marín.

Principios generales

El pulmón es el segundo sitio más común de metástasis después de los ganglios linfáticos (1). La linfangitis carcinomatosa pulmonar (LCP) es una metástasis pulmonar poco frecuente, con la que a veces se manifiestan algunas enfermedades malignas, determinando un mal pronóstico; esta se produce por la infiltración difusa de células malignas al sistema linfático de los pulmones (2).

El diagnóstico puede ser complicado cuando no se sospecha en esta entidad y es necesario hacer el diagnóstico diferencial con otras patologías de presentación imagenológica similar.

Epidemiología

Las metástasis intratorácicas ocurren en un 30 a 40% de pacientes con enfermedad maligna; de estos, del 6 al 8% desarrolla linfangitis carcinomatosa. Los tumores primarios que más frecuentemente se asocian a esta entidad son: pulmón, mama, estómago, páncreas, colon y próstata, en orden de frecuencia (3, 4). Se describen además otras localizaciones menos frecuentes como tiroides, cérvix, laringe o el adenocarcinoma de tumor primario desconocido.

La edad de presentación es variable, en un estudio publicado por la American Journal of Roentgenology en 2010, la media fue de 64.5 años y más frecuente en varones (1).

Según el INEC, en el año 2011, el número de muertos por cáncer pulmonar en el Ecuador fue de 743. De estos 438 fueron hombres y 305 mujeres (5).

La prevalencia de la LCP es difícil de determinar, debido a que, por lo general el diagnóstico se lo realiza por imagenología. En el servicio de Neumología del Hospital Andrade Marín se han definido 3 casos por histopatología en el año 2017.

Etiología y fisiopatología

La LCP se produce por diseminación linfática retrógrada desde los ganglios linfáticos afectados, y a través del conducto torácico se invade los ganglios mediastínicos e hiliares y posteriormente invaden los espacios peribronquiales (6).

Existe otra teoría que indica que las metástasis hematógenas producen endarteritis obliterante y posteriormente las células tumorales salen a través de las paredes vasculares a los vasos linfáticos perivasculares (2).

Diagnóstico

Se debe tener una alta sospecha clínica en el paciente oncológico que presente disnea; es el síntoma más frecuente, pero no específico de esta patología. En estos pacientes la disnea puede deberse a varias causas: infecciones, enfermedad tromboembólica, metástasis pulmonares, etc. Se dificulta aún más el diagnóstico en caso de enfermedad maligna no identificada.

La disnea es progresiva, menos frecuentemente se presenta tos seca y hemoptisis (7), dolor torácico, crisis de broncoespasmo, adenopatías palpables y acropaquias (8).

La radiografía de tórax es inespecífica para el diagnóstico de la enfermedad, con una precisión aproximada del 25% (1). Pueden existir opacidades reticulonodulares, engrosamiento de la vasculatura bronquial perihiliar, línea A y B de Kerley, adenopatías hiliares o derrame pleural. Un 30% no presentan hallazgos radiográficos (9).

Las siguientes imágenes corresponden a un paciente varón de 72 años, con historia de tos productiva de 3 meses de evolución, síntomas constitucionales, disnea, hipoxemia, disminución del murmullo vesicular en base izquierda. En la broncoscopia se observa lesión infiltrativa, grado II en el lóbulo inferior izquierdo. Se le realiza biopsia por VATS, y se determina, en el examen histopatológico (Imagen 3), un adenocarcinoma pulmonar y linfangitis carcinomatosa.

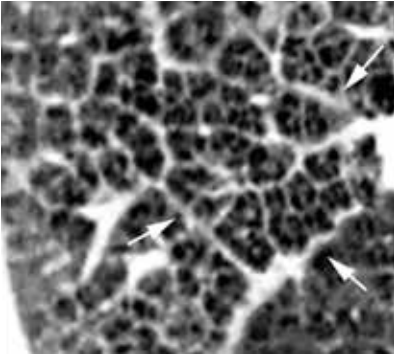


Ilustración 1. RX PA de tórax: Patrón intersticial reticular basal izquierdo, borramiento del ángulo costofrénico ipsilateral, lesión redondeada de bordes no definidos paratraqueal derecha. Fracturas antiguas de arcos costales posteriores 8 y 9 derecho.



Ilustración 2. TC simple de tórax ventana pulmonar: engrosamiento irregular de los septos interlobulillares a nivel de segmento basal posterior izquierdo, que delinea la forma poligonal del acino con presencia de la arteria central (flecha roja); infiltrado alveolar peribroncovascular central también está presente (flecha amarilla). Derrame pleural laminar ipsilateral. Nódulo subpleural subcentimétrico basal posterior derecho.

La tomografía de alta resolución es mayor en sensibilidad y especificidad. Es posible observar el compromiso del compartimento intersticial axial, pudiendo existir: engrosamiento liso o nodular del intersticio peribroncovascular adyacente a vasos y bronquios perihiliares, de los septos interlobulares, del intersticio subpleural y preservación de la arquitectura normal del pulmón (10). Estos hallazgos pueden presentarse hasta en un 50% de forma asimétrica (11). En aproximadamente la mitad de los casos pueden presentarse con derrame pleural.



TCAR localizada en el pulmón derecho, que muestra un típico patrón reticular debido al engrosamiento del intersticio intralobular (flechas)

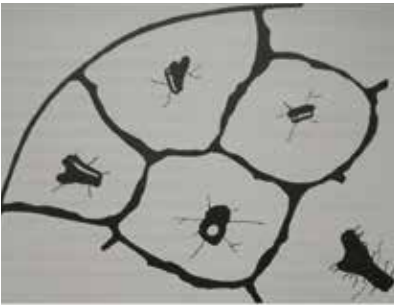
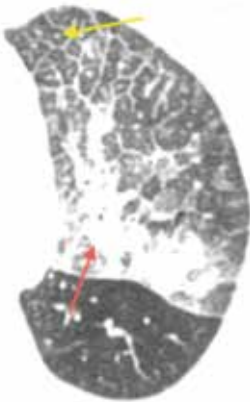


Diagrama de la apariencia en la TACAR de la infiltración intersticial en la LCP. Además de un engrosamiento irregular prominente del tabique interlobulillar, algunas veces hay una apariencia "plumosa" de los haces broncovasculares infiltrados y engrosados.



Se observa engrosamiento septal interlobular en el lóbulo superior izquierdo en un paciente con cáncer de pulmón. Los lóbulos poligonales delineados por engrosamiento del septo. Las arterias centrolobulares son visibles en el centro (flecha amarilla). Intersticio peribroncovascular central engrosado (flecha roja)

Imágenes tomadas de Seminarios de la Fundación Española de Reumatología (12), del libro de Tórax, Diagnóstico Radiológico (13) y del libro Fundamentals of High-Resolution Lung CT (14).

Este patrón se puede encontrar también en sarcoidosis, linfoma, neumonía intersticial usual, edema de pulmón, por lo que debe hacerse el diagnóstico diferencial.

La FDG PET/CT puede mostrar un aumento difuso de la captación de FDG; en 2010, Prakash y col, determinaron una sensibilidad del 86% y una especificidad del 100% para el diagnóstico de LCP. El SUV (standardized uptake ratio) medio en el área de linfangitis (1,37) es significativamente superior al del pulmón normal (0,51). Puede no detectarse cuando las lesiones son focales y están cerca del tumor primario (1).

En la gammagrafía de ventilación y perfusión, aunque no específicos de LCP, puede haber alteraciones en la perfusión con ventilación normal. En las pruebas de función pulmonar existen alteraciones típicas de las enfermedades intersticiales, un patrón restrictivo, disminución de la capacidad de difusión del CO₂. El lavado broncoalveolar puede ayudar para el diagnóstico del primario y para descartar otras patologías.

El diagnóstico definitivo lo hará el examen histopatológico de la biopsia pulmonar transbronquial mediante fibrobroncoscopia flexible, que ha mostrado ser un procedimiento seguro y con buena precisión diagnóstica (8), pero que cuando hay el antecedente oncológico, sintomatología e imágenes características, en muchos casos no es necesario realizarlo.

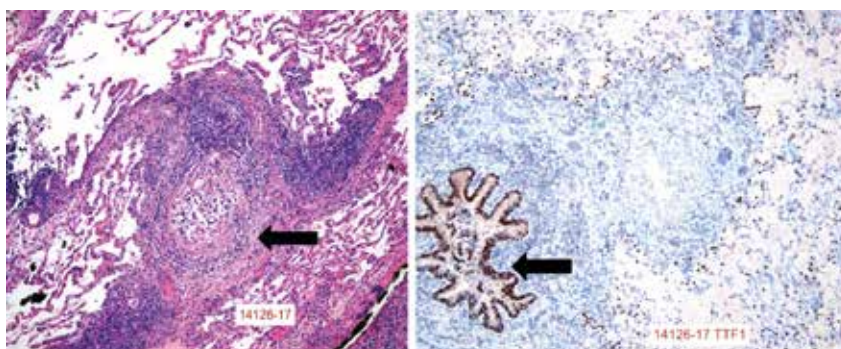


Ilustración 3. Infiltrado de células neoplásicas dentro y alrededor de los linfáticos. TTF1 positivo dentro del linfático, que determina origen adenocarcinoma del primario. Flechas.

Se observa infiltración de células neoplásicas dentro y alrededor de los vasos linfáticos, así como en el espacio intersticial.

Pronóstico y tratamiento

El pronóstico es malo, con una mortalidad alta a los 3 meses del diagnóstico; aunque actualmente existe una mejor perspectiva de vida, consecuente a la respuesta a los tratamientos quimioterápicos (11).

No hay tratamiento específico. Se ha observado mejoría de la disnea con el uso de corticoides junto con la quimioterapia específica de cada primario. La quimioterapia nebulizada ha sido usada con éxito en algunos casos (15).

Bibliografía

- Prakash P, Kalra MK, Sharma A, Shepard JAO, Digumarthy SR. FDG PET/CT in assessment of pulmonary lymphangitic carcinomatosis. *Am J Roentgenol*. 2010;194(1):231–6.
- 2Raja A, Seshadri RA, Sundersingh S. Lymphangitis Carcinomatosa: Report of a Case and Review of Literature. *Indian J Surg Oncol*. 2010;1(3):274–6.
- Bruce DM, Heys SD, Eremin O. Lymphangitis carcinomatosa: a literature review. *J R Coll Surg Edinb* [Internet]. 1996 Feb;41(1):7–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8930034>
- Zhang K, Huang Y. [Clinical features and diagnosis of pulmonary lymphangitic carcinomatosis]. *Ai Zheng* [Internet]. 2006 Sep;25(9):1127–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16965655>
- Gonzalo D, Alcívar V, Administración DDE, Talento DEL. INEC- ANUARIO DE NACIMIENTOS Y DEFUNCIONES 2011.
- Jiménez PG. Manejo del pulmón metastásico.
- Soares FA, Pinto AP, Landell GA, de Oliveira JA. Pulmonary tumor embolism to arterial vessels and carcinomatous lymphangitis. A comparative clinicopathological study. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 1993 Aug;117(8):827–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8343048>
- F. Muñoz Lucena, D. Martínez Parra FRP, Mejias NPC y JL. Linfangitis carcinomatosa pulmonar. correlaciones clínico-morfológicas. 1984;
- Placer C, Alkorta M, Enriquez-Navascués JM. Linfangitis carcinomatosa pulmonar. Una excepcional forma de presentación del cáncer de colon. *Gac Médica Bilbao*. 2012;109(3):120–1.
- Ikezoe J, Godwin JD, Hunt KJ, Marglin SI. Pulmonary lymphangitic carcinomatosis: Chronicity of radiographic findings in long-term survivors. *Am J Roentgenol*. 1995;165(1):49–52.
- Lamot S, Hernández M, Itcovici N, Martín V, Quadrelli S. Carcinomatosis linfática y embolismo tumoral pulmonar. *Rev Am Med Respir*. 2014;14(2):153–62.
- Palleiro AG, Franquet T. Seminarios de la Fundación Española de Reumatología Patrones radiológicos en la enfermedad pulmonar intersticial Radiological patterns in interstitial lung disease. *Semin la Fund Española Reumatol*. 2013;14(4):97–105.
- Hansell, Armstrong, Lynch M. Tórax Diagnóstico Radiológico. 4TH ed. LEBROS M, editor. OXFORD, UNITED KINGDOM; 2007.
- Elicker BMWRW. *Fundamentals of Power*. 2015. 250 p.
- Fernandes DJ. Case report : Nebulization chemotherapy for lymphangitis carcinomatosa. 1993;(2):69–71.

04



Complicaciones inmunológicas

Complicaciones inmunológicas

Dr. Juan Fernández de Córdova¹

¹ Inmunólogo Hospital Universitario del Río, Cuenca - Ecuador

Introducción

El sistema inmunológico posee dos mecanismos complementarios, de reacción y defensa en contra de estímulos potencialmente patológicos, internos y externos. El primero, brinda una respuesta rápida, es la *inmunidad innata*; el segundo, se desarrolla en mayor tiempo y es mucho más específico, es la *inmunidad adaptativa humoral y celular*.

Una manera de mantener la homeostasis ante moléculas internas y externas es mediante la *tolerancia inmunológica*. La falta de tolerancia produce patologías, como autoinmunidad, alergia, hipersensibilidad e inmunodeficiencias primarias o secundarias. Las reacciones inmunológicas más intensas que las normales, se las consideran como respuestas de hipersensibilidad. La fisiopatología de la tolerancia inmunológica hacia estímulos externos e internos es compleja. Están involucrados varios factores asociados como susceptibilidad genética, ruta de exposición, dosis, tiempo de exposición, características moleculares y estructurales del alérgeno o antígeno, por ejemplo el peso molecular y las cadenas laterales de las moléculas de los fármacos.

Las respuestas de hipersensibilidad se clasificaron en cuatro tipos por Gell y Coombs en 1964. *La hipersensibilidad de tipo I* o inmediata es mediada por IgE y liberación de mediadores pro-inflamatorios de mastocitos y basófilos. En *La hipersensibilidad de tipo II* o citotóxica, los anticuerpos IgG o IgM de un individuo se dirigen contra antígenos de sus propios tejidos. La unión del anticuerpo a la superficie celular provoca la activación del sistema del complemento, que dirige la activación de linfocitos y lesión tisular. Puede existir citotoxicidad tisular mediada por anticuerpos. *En la hipersensibilidad de tipo III* o por inmuno-complejos, los complejos antígeno-anticuerpo IgG e IgM de un tamaño determinado no se eliminan de la circulación y se fijan en pequeños capilares a lo largo de todo el cuerpo, activan el sistema del complemento que provoca lesiones tisulares. Algunos ejemplos clínicos son la enfermedad del suero (debido a fármacos), el lupus y las glomerulonefritis. *En la hipersensibilidad de tipo IV* o retardada, el receptor de antígenos de los linfocitos T colaboradores se une a los antígenos tisulares provocando

expansión clonal de la población de linfocitos y activación de linfocitos T, con liberación de citocinas proinflamatorias. Actualmente la hipersensibilidad de tipo II se subclasifica en IIa y II b; y la hipersensibilidad de tipo IV se subclasifica en IVa, IVb, IVc y IVd.

La organización mundial de alergia recomienda el empleo de los términos “inmediato” si es menor a una hora, y “tardío” si es luego de la primera hora, para referirse al inicio de las manifestaciones clínicas mediadas por hipersensibilidad a fármacos.

Las reacciones de hipersensibilidad se han documentado en casi todos los fármacos utilizados en esquemas de quimioterapia, en enfermedades oncológicas. Al igual que el incremento en la incidencia de enfermedades oncológicas, también se ha incrementado el uso de fármacos utilizados en esquemas de quimioterapia. Es necesario que todo el personal de salud que esté involucrado en el uso de estos medicamentos conozca los efectos secundarios y su manejo. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad se ha visto con más frecuencia en ciertas drogas antitumorales como son los platinos (cisplatino, carboplatino y oxaliplatino), los taxanos (paclitaxel y docetaxel), L-asparaginasa, tenipósidos, etopósidos y procarbazona.

Las reacciones pueden asociarse con su estructura, sus metabolitos activos e inactivos o los solventes y vehículos. Las principales manifestaciones de hipersensibilidad son cutáneas (rash, prurito, urticaria y angioedema), respiratorias (rinorrea, tos, broncoespasmo, disnea), gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) y sistémicas (hipotensión y síncope), pudiendo llegar al choque anafiláctico y a la muerte.

Alteraciones inmunológicas de la transfusión sanguínea y anafilaxia

Dr. Juan Fernández de Córdova¹

¹ Inmunólogo Hospital Universitario del Río, Cuenca - Ecuador

Introducción

La transfusión de algún componente sanguíneo lleva inherente un alto riesgo de complicaciones por la introducción de un tejido extraño para el receptor. Pueden presentarse efectos adversos inmediatos o tardíos, producidos por mecanismos inmunológicos o no inmunológicos (1).

La transfusión se refiere a la transferencia de células sanguíneas circulantes o plasma de un sujeto a otro. La transfusión es una forma de trasplante, en la que la sangre completa o células sanguíneas de uno o más sujetos se transfieren, por vía intravenosa, a la circulación de otra persona (2).

Aproximadamente 15 millones de unidades de eritrocitos son transfundidos anualmente en Estados Unidos (3); y alrededor de 85 millones en todo el mundo (4). Para su uso se utilizan criterios clínicos, tales como signos y síntomas de anemia, niveles de hemoglobina, a fin de tomar la decisión de transfusión de sangre total o concentrados de eritrocitos (5,6,7).

Alrededor de 2.2 millones de dosis de plaquetas son transfundidas anualmente en Estados Unidos (8). La mayoría de transfusiones de plaquetas son profilácticas, para reducir el riesgo de sangrados espontáneos en pacientes con trombocitopenias, secundarias a tratamientos de quimioterapia o después de trasplantes de médula ósea (9, 10). Tal como otros componentes de la sangre, las plaquetas, tienen que conservarse a bajas temperaturas máximo 5 días por el riesgo de crecimiento bacteriano (11,12). Los riesgos de las transfusiones plaquetarias son reacciones alérgicas, reacciones no hemolíticas febriles y sepsis por unidades contaminadas con bacterias (13).

Las transfusiones de plasma son comúnmente indicadas para remplazo de volumen, factores de coagulación en transfusiones masivas, prevención de sangrados, revertir intoxicaciones con warfarina, anormalidades de factores de coagulación y ataques de angioedema hereditario. Por lo general, se utiliza plasma fresco congelado y no siempre es una intervención inocua, siendo relativamente comunes las reacciones de hipersensibilidad (14,15).

Fisiopatología

La principal barrera para el éxito de las trasfusiones sanguíneas es la respuesta inmunitaria a las moléculas de la superficie celular, que difieren entre los sujetos. El sistema de aloantígenos mas importantes en la trasfusión sanguínea es el sistema ABO. Los antígenos ABO se expresan en casi todas las células, incluidos los eritrocitos. Los sujetos que carecen de un antígeno de grupo sanguíneo particular producen anticuerpos IgM naturales contra ese antígeno. Si a tales sujetos se les administran células sanguíneas que expresen el antígeno diana, los anticuerpos preexistentes se unen a las células trasfundidas, activan el complemento y dan lugar a las reacciones transfusionales, que pueden poner en peligro la vida.

La trasfusión a través de una barrera ABO puede inducir una reacción hemolítica inmediata, lo que provoca una lisis intravascular de eritrocitos, probablemente mediada por el sistema del complemento, y una fagocitosis extensa de eritrocitos cubiertos de anticuerpos y complemento por los macrófagos del hígado y bazo (16). La hemoglobina se libera de los eritrocitos lisados en cantidades que pueden ser tóxicas para las células renales, lo que provoca una necrosis celular tubular aguda renal e insuficiencia renal.

También puede aparecer, súbitamente, otra respuesta importante, la fiebre, gracias a que se integran en el hipotálamo, circuitos fisiológicos y neuronales con el fin de la conservación de la especie. Las principales citocinas que entran en juego son las llamadas pirógenas endógenas, a la cabeza la IL-6, la misma que moviliza linfocitos de órganos linfáticos para activar a la inmunidad innata y adaptativa (17).

El choque y coagulación intravascular diseminada son reacciones más graves, que implican una liberación masiva de citocinas (TNF, IL-1 e IL-6). La coagulación intravascular diseminada consume factores de la coagulación con más rapidez de lo que pueden sintetizarse, y el paciente puede morir paradójicamente de hemorragia en presencia de una coagulación generalizada (18).

Pueden aparecer reacciones hemolíticas más tardías debido a incompatibilidades de antígenos secundarios de grupo sanguíneo. Esto da lugar a una pérdida progresiva de los eritrocitos trasfundidos, lo que conduce a la anemia y la ictericia, dando como consecuencia una sobrecarga al hígado de pigmentos derivados de la hemoglobina.

Los antígenos ABO son glúcidos unidos a proteínas y lípidos de la superficie celular, que sintetizan enzimas glucosiltransferasa polimórficas, cuya actividad varía en función del alelo heredado. Los antígenos ABO fueron el primer sistema de aloantígenos que se definió en los mamíferos. Todos los sujetos normales sintetizan un glucano cen-

tral común, llamado antígeno O, que está unido, sobre todo, a proteínas de la membrana plasmática. La mayoría de los sujetos posee una fucosiltransferasa que añade una fucosa a un azúcar no terminal del antígeno O, y el glucanofucosilado se llama antígeno H. Un solo gen en el cromosoma 9 codifica una enzima glucosiltransferasa, que modifica más el antígeno H.

Existen tres variantes alélicas de este gen. El producto del alelo del gen O está dedicado a la actividad enzimática. La enzima codificada por el alelo A transfiere una N-acetilgalactosamina terminal y el producto del gen B transfiere una galactosa terminal. Los sujetos homocigotos para el alelo O no pueden añadir azúcares terminales al antígeno H y expresan solo el antígeno H. Por el contrario, los sujetos que poseen un alelo A (homocigotos AA, heterocigotos AO o heterocigotos AB) forman el antígeno A al añadir una N-acetilgalactosamina terminal a algunos de sus antígenos H. De forma análoga, los sujetos que expresan un alelo B (homocigotos BB, heterocigotos BO o heterocigotos AB) forman el antígeno B añadiendo una galactosamina terminal a algunos de sus antígenos H. Los heterocigotos AB forman antígenos A_y B a partir de algunos de sus antígenos H.

La terminología se ha simplificado, de manera que se dice que los sujetos OO tienen el tipo sanguíneo O; los sujetos AA y AO el tipo sanguíneo A; los sujetos BB y BO el tipo sanguíneo B; y los sujetos AB el tipo sanguíneo AB (19).

En la transfusión clínica, la elección de los donantes de sangre para un receptor particular se basa en la expresión de antígenos del grupo sanguíneo y de las respuestas de anticuerpos frente a ellos. Si un paciente recibe una transfusión de eritrocitos de un donante que expresa el antígeno no expresado en los eritrocitos propios, puede producirse una reacción transfusional. De este hecho deriva que los sujetos AB pueden tolerar transfusiones de todos los posibles donantes y se llamen, por tanto, receptores universales; de una forma análoga, los sujetos O pueden tolerar transfusiones solo de donantes O, pero pueden donar sangre a todos los receptores, y por tanto se les llama donantes universales (20).

En general, las diferencias en grupos sanguíneos secundarios producen una lisis de eritrocitos, solo después de que transfusiones repetidas desencadenen una respuesta de anticuerpos secundaria. Los antígenos ABO se expresan en muchos otros tipos celulares además de las células sanguíneas, incluidas las células endoteliales (21).

Clasificación

Las reacciones transfusionales se clasifican en hemolíticas y no hemolíticas. Las reacciones hemolíticas son causadas por una reacción antígeno anticuerpo entre los anticuerpos plasmáticos del receptor en contra del antígeno eritrocitario del donante, causando la destrucción del glóbulo rojo, lo que desencadena una serie de efectos que pueden llegar hasta la muerte del receptor; por lo general esto se produce por la administración de sangre ABO incompatible; puede ocurrir por errores en la identificación de muestras de sangre del paciente, problemas en el laboratorio de pruebas cruzadas o al instalar la transfusión a un paciente no identificado adecuadamente. Este tipo de

reacción es la más severa pudiendo presentarse en transfusión de glóbulos rojos o de cualquier componente plasmático que presente contaminación con eritrocitos (22).

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas producidos en la reacción hemolítica son: fiebre, hipotensión, opresión torácica, dolor lumbar, náuseas, vómitos, disnea, hemoglobinuria, hemorragia. Si la reacción evoluciona puede ocasionar insuficiencia renal aguda y muerte. Por otra parte, las reacciones no hemolíticas inmediatas son más frecuentes en la transfusión de eritrocitos y plaquetas, por diversos mecanismos inmunológicos (hipersensibilidad de tipo I mediado por IgE) que no causan hemólisis (23). La manifestación clínica más importante y mortal es la anafilaxia, la cual detallaremos a continuación.

Anafilaxia

La complicación más grave de una transfusión sanguínea es el choque anafiláctico, por lo grave de la reacción y la elevada mortalidad que ocasiona. Este cuadro suele ser poco frecuente. Richet denominó aphyllaxis (del griego a: contra y phyllaxis: protección) y posteriormente se reemplazó por anafilaxis. Se distingue por síntomas característicos en diferentes órganos del cuerpo y produce afecciones sistémicas de gravedad variable. La anafilaxia es un síndrome que implica alguno o los siguientes signos y síntomas: eritema difuso, prurito, urticaria, angioedema, broncoespasmo, edema laríngeo, náuseas, vómitos, hiperperistalsismo, diarreas, hipotensión, arritmias cardíacas, cefalea y pérdida del estado de alerta (24). Se han reportado reacciones anafilácticas mediadas por IgE, mecanismos citotóxicos, complejos inmunitarios o reacciones tardías luego de una transfusión sanguínea (25).

Existe una clasificación de anafilaxia por reacciones transfusionales basada en siete mecanismos inmunopatológicos con funciones protectoras y de daño: 1) reacciones de activación-inactivación de moléculas biológicamente activas mediadas por factores inmunológicos; 2) reacciones citolíticas o citotóxicas mediadas por anticuerpos; 3) reacciones mediadas por complejos inmunitarios; 4) reacciones alérgicas; 5) citotoxicidad dependiente de linfocitos T; 6) hipersensibilidad retardada; y 7) reacciones granulomatosas (26).

Fisiopatología e inmunopatología de la anafilaxia

Las reacciones anafilácticas ocurren por la liberación de mediadores bioquímicos y sustancias quimiotácticas durante la degranulación de basófilos y mastocitos. Las sustancias preformadas son: histamina, triptasa, heparina, quimasa y citocinas (almacenadas en los gránulos de dichas células) y las moléculas sintetizadas de novo son derivadas de lípidos (prostaglandinas, leucotrienos y factores activadores de plaquetas). La reacción ocurre después de la re-exposición al antígeno (alérgeno) en los individuos que han producido con anterioridad anticuerpos específicos de IgE (sensibilización).

Los anticuerpos IgE producidos reconocen varios epítopes del alérgeno. Estos anti-

cuerpos se unen al receptor de alta afinidad (FceRI) en la superficie de los mastocitos y basófilos. En el segundo contacto con el alérgeno se une directamente al mastocito o al basófilo con la IgE específica, lo cual produce la degranulación celular y la síntesis de mediadores químicos. La histamina se considera el mediador primario del choque anafiláctico, ya que activa los receptores H1 y H2. Las concentraciones de histamina se correlacionan con persistencia de los síntomas cardiopulmonares.

El leucotrieno C4 se convierte en LTD4 y LTE4, cuyo resultado es hipotensión, broncoespasmo y producción de moco durante la anafilaxia; también funciona como señal químico atrayente para eosinófilos y neutrófilos. Desde el punto de vista teórico, el LTB4 es un agente quimiotáctico que contribuye a la fase tardía o a reacciones de duración prolongada. Otras vías metabólicas son el sistema del complemento, el sistema calicreína-cinina, la cascada de coagulación y el sistema fibrinolítico.

La activación de la vía de coagulación ocurre por disminución del factor V, VIII y del fibrinógeno. La activación del sistema de contacto inicia cuando disminuye el cininógeno de alto peso molecular, se forma la calicreína-C1 y los complejos inhibidores del factor XIIa-C1. La activación de calicreína produce bradixinina y el factor XII; este último degrada el coágulo a través de la formación de plasmina y activa el complemento. La triptasa es la única proteína que se concentra selectivamente en los gránulos secretorios de los mastocitos humanos. Sus concentraciones plasmáticas se relacionan con la gravedad clínica de la anafilaxia (27).

Reacciones anafilácticas bifásicas en transfusiones sanguíneas

La reacción bifásica es la recurrencia de los síntomas anafilácticos después de la remisión inicial del cuadro clínico (28). Varios autores recomiendan que los pacientes con un episodio de anafilaxia debieran ser vigilados de 8 a 24 horas. En los adultos, la incidencia de episodios varía de 5 a 20% (29). Existen reportes en donde analizaron 108 episodios de anafilaxia en niños y encontraron incidencia del 6% de reacciones bifásicas; éstas tuvieron relación con retraso en la administración de epinefrina subcutánea (30).

Tratamiento

El médico debe reconocer de manera temprana los signos y síntomas de la anafilaxia. La recomendación actual (estándar de oro) es la administración temprana de epinefrina/adrenalina (31). El algoritmo propuesto por las guías de los Estados Unidos (32) incluyen: reanimación inicial con vía aérea permeable, vía venosa periférica, administración inmediata de epinefrina acuosa 1:1,000 (1 mg/1 ml), 0.2 a 0.5 ml (0.01 mg/kg en niños; dosis máxima: 0.3 mg), vía intramuscular en la pierna (cara externa del vasto externo) en dosis repetidas cada cinco minutos hasta controlar los síntomas o incrementar la tensión arterial. Las inyecciones intramusculares se absorben con mayor rapidez y permiten el restablecimiento de las concentraciones plasmáticas (33).

Si persiste la hipotensión, debe considerarse la siguiente secuencia: a) Infusión intra-

venosa de epinefrina (bomba de infusión). b) Bolo intravenoso de atropina en caso de bradicardia significativa. c) Vasoconstrictores (noradrenalina, adrenalina, vasopresina). Dosis inicial de 0.05 a 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, dosis máxima: 2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. Diluir con SG5% (nunca con suero fisiológico) hasta concentraciones entre 4-16 mcg/ml por vía parenteral, en perfusión continua por catéter venoso central para evitar la posibilidad de extravasación, ya que ésta puede provocar necrosis tisular. Infundir inicialmente a 8-12 mcg/min; mantenimiento 2-4 mcg/min. d) Monitorización invasiva. e) Glucagón intravenoso (en caso de uso crónico de betabloqueadores), milrinona, amrinona o soporte mecánico (balón de contrapulsación aórtica) (34).

Como tratamiento complementario (35) se pueden administrar otros medicamentos según las manifestaciones clínicas, de los aparatos y sistemas implicados: 1. Metilprednisolona 125 mg por vía intravenosa cada seis horas, en los niños, 1 a 2 mg/kg/día. Hidrocortisona intravenosa de 5 a 10 mg/kg de peso (máximo 500 mg en adultos); 2. Difenhidramina: 1 a 2 mg/kg para niños o 25 a 50 mg por vía parenteral. 3. Salbutamol: 0.5 ml de solución al 0.5% con 2.5 ml de solución salina isotónica, nebulizados o dos inhalaciones (inhalador de dosis media) cada 20 minutos hasta completar tres dosis. 4. Ranitidina: 50 mg para adultos o 1 mg/kg/dosis para infundir en 10 a 15 minutos. 5. Líquidos intravenosos, bolos de solución salina isotónica cada 20 a 30 minutos, según se necesite, para mantener la tensión adecuada o 20 ml/kg/dosis en niños (36).

Los errores comunes en el tratamiento de la anafilaxia se dan por no seguir las recomendaciones de los lineamientos, ausencia de un plan de diagnóstico y tratamiento, falta de reconocimiento de los factores de riesgo, los factores exacerbantes y las comorbilidades; no identificar la causa del episodio anafiláctico, retardo en hacer el diagnóstico, falta de evaluación de la gravedad de la crisis, no solicitar ayuda, retardo en el inicio del tratamiento, tratamiento farmacológico incorrecto, administración inadecuada de epinefrina, falta de orientación al personal de salud (37).

Bibliografía

Practice guidelines for perioperative blood transfusion and adjuvant therapies: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on blood transfusion and adjuvant therapies. *Anesthesiology* 2006; 105:198–208

Fleisher LA, Fleischmann KE, Auerbach AD, Barnason SA, Beckman JA, Bozkurt B, Davila-Roman VG, Gerhard-Herman MD, Holly TA, Kane GC, Marine JE, Nelson MT, Spencer CC, Thompson A, Ting HH, Uretsky BF, Wijeyesundera DN: 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014.

- U.S. Department of Health and Human Services. The 2009 national blood collection and utilization survey report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Assistant Secretary for Health; 2011.
- Takei T, Amin NA, Schmid G, Dhingra-Kumar N, Rugg D. Progress in global blood safety for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52Suppl 2:S127-31.
- Vuille-Lessard E, Boudreault D, Girard F, Ruel M, Chagnon M, Hardy JF. Red blood cell transfusion practice in elective orthopedic surgery: a multicenter cohort study. *Transfusion*. 2010;50:2117-24.
- Practice guidelines for blood component therapy: a report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy. *Anesthesiology*. 1996;84:732-47.
- Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA, et al; American College of Critical Care Medicine of the Society of Critical Care Medicine. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med*. 2009;37:3124-57.
- Whitaker BI. The 2011 National Blood Collection and Utilization Survey Report. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services; 2013.
- Greeno E, McCullough J, Weisdorf D. Platelet utilization and the transfusion trigger: a prospective analysis. *Transfusion*. 2007;47: 201-5.
- Estcourt L, Stanworth S, Doree C, Hopewell S, Murphy MF, Tinmouth A, et al. Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD004269.
- Fuller AK, Uglich KM, Braine HG, King KE. A comprehensive program to minimize platelet outdating. *Transfusion*. 2011;51:1469-76.
- Riley W, Smalley B, Pulkrabek S, Clay ME, McCullough J. Using lean techniques to define the platelet (PLT) transfusion process and cost-effectiveness to evaluate PLT dose transfusion strategies. *Transfusion*. 2012;52:1957-67.
- Stramer SL. Current risks of transfusion-transmitted agents: a review. *Arch Pathol Lab Med*. 2007;131:702-7.
- Guidelines for clinical practice: from development to use. Washington, DC: National Academy Press; 1992.
- Schunemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, Williams JW Jr, Kunz R, Craig J, Montori VM, Bossuyt P, Guyatt GH; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336: 1106-10

- Chen C, Zhang FJ, Gong M, Yan M: Effect of perioperative autologous versus allogeneic blood transfusion on the immune system in gastric cancer patients. *J Zhejiang UnivSci B* 2007; 8:560–5
- Liu, E. et al. Naturally occurring hypothermia is more advantageous than fever in severe forms of lipopolysaccharide- and *Escherichia coli*-induced systemic inflammation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2012. 302, R1372–R1383
- Saper, C. B. Romanovsky, A. A. & Scammell, T. E. Neural circuitry engaged by prostaglandins during the sickness syndrome. *Nature Neurosci.* 15, 1088–1095, 2012.
- Garrido-Martín P, Nassar-Mansur MI, de la Llana-Ducrós R, Virgos-Aller TM, Rodríguez Fortuñez PM, Ávalos-Pinto R, Jimenez-Sosa A, Martínez-Sanz R: The effect of intravenous and oral iron administration on perioperative anaemia and transfusion requirements in patients undergoing elective cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Interact CardiovascThoracSurg* 2012; 15:1013–8
- Olsson, M. L. et al. Universal red blood cells-enzymatic conversion of blood group A and B antigens. *Transfus. Clin. Biol.* 11, 33–39, 2004.
- Edgren G, Kamper-Jørgensen M, Eloranta S, Rostgaard K, Custer B, Ullum H, Murphy EL, Busch MP, Reilly M, Melbye M, Hjalgrim H, Nyrén O: Duration of red blood cell storage and survival of transfused patients (CME). *Transfusion* 2010; 50:1185–95
- Koch CG, Li L, Sessler DI, Figueroa P, Hoeltge GA, Mihaljevic T, Blackstone EH: Duration of red-cell storage and complications after cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008; 358:1229–39
- Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood* 2008; 112: 2617-26
- Ross MP, Ferguson M, Street D, et al. Analysis of food-allergic and anaphylactic events in the National Electronic Injury Surveillance System. *J Allergy ClinImmunol.* 2008;121:166e171
- Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, et al. Evaluation of National Institute of Allergy and Infection Disease/Food Allergy & Anaphylaxis Network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy ClinImmunol.* 2012;129:748e752
- Klein JS, Yocum MW. Under-reporting of anaphylaxis in a community emergency room. *J Allergy ClinImmunol.* 1995;95:637e638.
- Clark S, Long AA, Gaeta TJ, Camargo CA. Multicenter study of emergency-department visits for insect sting allergies. *J Allergy ClinImmunol.* 2005;116: 643e649.
- Mehl A, Wahn U, Niggemann B. Anaphylactic reactions in children—a questionnaire-based survey in Germany. *Allergy.* 2005;60:1440e1445.

- Campbell RL, Luke A, Weaver AL, et al. Prescriptions for self-injectable epinephrine and follow-up referral in emergency department patients presenting with anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101:631e636.
- Huang F, Chawla K, Järvinen KM, Nowak-Wegrzyn A. Anaphylaxis in a New-York City pediatric emergency department: triggers, treatments, and outcomes. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129:162e168.
- Manivannan V, Decker WW, Stead LG, et al. National Institute of Allergy and Infectious Disease and Food Allergy and Anaphylaxis Network criteria for anaphylaxis. *Int J Emerg Med.* 2009;2:3
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis: practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;126:477
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second Symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report of the Second NIAID/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391
- Confino-Cohen R, Goldberg A. Allergen immunotherapy-induced biphasic systemic reactions: incidence, characteristics and outcome: a prospective study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;104:73
- Greenberger P, Rotskoff BD, Lifschitz B. Fatal anaphylaxis: post-mortem findings and associated comorbid diseases. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98
- Gelinek A, Emirurk M, Zilmaz E, et al. Anaphylaxis in a tertiary adult allergology clinic: a retrospective review of 516 patients. *Ann Allergy Immunol.* 2013;110
- Simons FE, Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130:597

Efectos adversos de las terapias biológicas

Dr. Juan Fernández de Córdova¹

¹ Inmunólogo Hospital Universitario del Río, Cuenca - Ecuador

Introducción

La respuesta inmune humoral es mediada por las inmunoglobulinas, cuyas funciones principales son: neutralización, opsonización y activación de complemento. Los anticuerpos participan principalmente en la defensa contra microbios extracelulares. Los linfocitos B son las células productoras de anticuerpos. Estas células se producen en la médula ósea, donde maduran para luego migrar hacia los órganos linfoides secundarios o periféricos, donde llevan a cabo las etapas de reconocimiento antigénico y activación. Los procesos de recombinación genética de los genes de las inmunoglobulinas que se llevan a cabo en la médula ósea son responsables de la generación de la diversidad de las inmunoglobulinas en la región responsable del reconocimiento del antígeno. Gracias a estos sofisticados eventos moleculares, se generan anticuerpos con capacidad de reconocer una amplia diversidad de antígenos utilizando un número reducido de genes. Los receptores para el antígeno de los linfocitos B son inmunoglobulinas IgM o IgD unidas a la membrana

Anticuerpos

Los anticuerpos son proteínas circulantes que se producen en los vertebrados, en respuesta a la exposición a estructuras extrañas conocidas como antígenos.

Los anticuerpos son diversos y específicos en su capacidad para reconocer estructuras moleculares extrañas, y son los principales mediadores de la inmunidad humoral contra todas las clases de microorganismos patógenos.

Los anticuerpos, las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad y los receptores de los linfocitos T para el antígeno son las tres clases de moléculas que utiliza el sistema inmunitario adaptativo para unirse a los antígenos. De estos tres, los anticuerpos reconocen el espectro más amplio de estructuras antigénicas, y tienen la mayor capacidad de discriminar entre diferentes antígenos y se unen a los antígenos con mayor fuerza.

Existen en dos formas: los anticuerpos unidos a la membrana en la superficie de las células donde actúan como receptores para el antígeno; y los anticuerpos secretados, que residen en la circulación, los tejidos, las mucosas, y neutralizan las toxinas, impidiendo la entrada y propagación de microorganismos patógenos, además de evitar la entrada de los mismos.

Los linfocitos B son las únicas células humanas que sintetizan anticuerpos. Tras su exposición a un antígeno, los linfocitos B se diferencian en células plasmáticas que secretan anticuerpos de cinco tipos IgM, IgG, IgA, IgD, IgE. Un ser humano adulto sano de 70 kg produce unos 2 a 3 g de anticuerpos al día.

Anticuerpos monoclonales (biológicos)

Los anticuerpos monoclonales fueron desarrollados por ingeniería genética y son producidos in vitro en grandes cultivos de células procarióticas o eucarióticas. Un tumor de células plasmáticas (mieloma o plasmocitoma) es monoclonal y, por tanto, produce anticuerpos de una sola especificidad. En la mayoría de los casos se desconoce la especificidad del anticuerpo tumoral, de manera que el anticuerpo no puede utilizarse para detectar o unirse de un modo específico a moléculas de interés. Sin embargo, el descubrimiento de anticuerpos monoclonales producidos por estos tumores llevó a la idea de que es posible producir anticuerpos monoclonales similares de cualquier especificidad deseada, inmortalizando células secretoras de anticuerpos individuales a partir de un animal inmunizado con un antígeno conocido.

Georges Kohler y Cesar Milstein describieron, en 1975, esta técnica, que ha resultado ser uno de los avances más valiosos de toda la investigación científica y la medicina clínica. El método se apoya en la fusión de linfocitos B procedentes de un animal inmunizado (habitualmente un ratón) con una línea celular de mieloma y en un cultivo que en condiciones en las que las células normales y tumorales que se han fusionado se llaman hibridomas; cada hibridoma produce un solo tipo de anticuerpos, llamados anticuerpos monoclonales, los mismos que tienen aplicaciones prácticas en la medicina, para diagnóstico y terapéutica.

Los biológicos o anticuerpos monoclonales son drogas o medicamentos derivados de organismos vivos. En estricto sentido, esta categoría engloba cualquier agente hecho por un proceso biológico, incluyendo proteínas recombinantes como objetivos terapéuticos, sangre, productos de la sangre, proteínas u otras moléculas derivadas de materiales vivos, como podría ser la inmunoglobulina intravenosa, células y terapia génica, alérgenos, vacunas.

Son agentes que seleccionarán y bloquearán o incrementarán los procesos biológicos celulares con mucha afinidad, a los cuales se los conoce como prender o apagar procesos biológicos y/o genes. Cabe señalar que podrían presentarse efectos adversos colaterales serios. Los biológicos son costosos, los cuales limitan el uso general, particularmente en países en vías del desarrollo, como el nuestro.

Su complejidad molecular y alto grado de estructura heterogénea los hace relativamente difíciles de desarrollarse en laboratorios básicos. Pueden tener graves conse-

cuencias si la fabricación no es adecuada. Cualquier cambio en el proceso de manufacturación va a repercutir en la estructura final del producto y existe la posibilidad de grandes variaciones en su actividad biológica. Esto hace la generación de formas genéricas de biológicos esencialmente imposible. Los mal llamados “biosimilares” pueden tener la misma secuencia de aminoácidos como el biológico aprobado por los organismos reguladores, pero las modificaciones postraduccionales nunca serán idénticas. Estas pequeñas pero grandes variaciones demandan que los organismos reguladores requieran para su aprobación la demostración de su estructura química idéntica y de los procesos biológicos como farmacocinética y farmacodinamia, eficacia clínica y seguridad idénticos. Otro aspecto general de los biológicos es su inmunogenicidad; así como las moléculas proteínicas grandes, estas drogas son potencialmente buenos inmunógenos.

Estructura

Muromanab-CD3, el primer anticuerpo monoclonal en Estados Unidos en 1986, fue derivado de un ratón inmunizado con linfocitos T humanos. Este reconoce la subunidad CD3 de los receptores de la célula T y fue efectivo en el tratamiento de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH). Induce anticuerpos IgG antirratón, los cuales son peligrosos y fueron la razón de que se descontinúe su uso en 2010.

Algunos anticuerpos monoclonales murinos todavía se usan en la práctica clínica diaria, especialmente para ciclos cortos; pero en general, las modificaciones genéticas y la construcción de los nuevos anticuerpos humanos son menos inmunogénicos. La humanización de los anticuerpos se obtiene sustituyendo regiones de los dominios variables. Un anticuerpo monoclonal completamente humano puede ser producido por dos formas. La primera: es usado un ratón en el cual los genes de inmunoglobulina son reemplazados con genes humanos. Este ratón entonces fabrica anticuerpos que responden con secuencias de anticuerpos humanos. Canakinumab se produjo de esta forma. La segunda forma usa una biblioteca de secuencias de regiones variables de bacteriófagos y selecciona para unión con antígeno in vitro, adalimumab fue construido de esta forma.

Los anticuerpos monoclonales humanos también pueden provocar respuestas inmunes en menor porcentaje, llamadas anticuerpo anti-humano, probablemente como una respuesta anti-idiotipo. Infliximab en altas dosis o combinándola con metotrexate, disminuye la incidencia de formación de anticuerpos anti-idiotipo.

Nomenclatura de los biológicos, basados en su estructura

1.- última sílaba:

"-mab-"= anticuerpo monoclonal: basiliximab

"-cept-"= receptor de proteína de fusión: alefacept

2.- penúltima sílaba antes del "mab":

"-xi-"= quimérico (regiones variables murinas, regiones constantes humanas)

"-zu-"= humanizados (anticuerpos monoclonales quiméricos, humanizados con ingeniería genética)

"-u-"= completamente humanos

"-mo-"= murinos

3.- antepenúltima sílaba:

"-li-" o "-lim-"= sistema inmunológico

Entonces:

Quiméricos: son ximabs; infliximab

Humanizados: son zumabs; alemtuzumab

Completamente humanos: son umabs; adalimumab

Murinos: momabs; ibritumomab.

Reacciones adversas

La respuesta inmune a los agentes biológicos disminuye su efectividad, y la principal reacción adversa es la hipersensibilidad. Otra clase de reacciones adversas de los biológicos viene de su potencia terapéutica. Pueden inhibir acciones fisiológicas celulares, por bloqueos de procesos biológicos directos o indirectos. El ejemplo más conocido y estudiado es el anti-TNF que pueden reactivar las infecciones de micobacterias latentes de una forma característica, o eculizumab (anti-C5), que puede poner a los pacientes en riesgo de infecciones serias con cocos gram-negativos por el bloqueo de la cascada terminal del complemento. Existen reportes de reacciones de hipersensibilidad inmediata. Estos reportes incluyen síntomas de anafilaxia. La anafilaxia es un evento potencialmente fatal y se ha reportado tanto con dosis iniciales, como con dosis repetitivas.

Cuando se diagnostican reacciones de hipersensibilidad a medicamentos biológicos, el siguiente paso es decidir si suspender la quimioterapia, cambiar a otro fármaco o realizar una desensibilización con el mismo fármaco responsable de las reacciones alérgicas. La decisión es fundamental en relación con la gravedad de las reacciones, el estado del paciente, la enfermedad de base y la supervivencia y mejoría del pronóstico. Las reacciones de hipersensibilidad a biológicos limitan su indicación debido a la gravedad de algunas de las reacciones y del miedo a inducir una potencial reacción

mortal en pacientes sensibilizados. Los pacientes que experimentan una reacción de hipersensibilidad tienen el riesgo de abandonar la primera línea de tratamiento y tener que cambiar a la segunda, quizá menos efectiva.

Mecanismos

Los mecanismos involucrados en estas reacciones de hipersensibilidad incluyen: reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE, reacciones de hipersensibilidad no alérgicas y algunas reacciones con patogénesis poco claras. Los protocolos de desensibilización son una alternativa digna de atención, que hace posible reiniciar el tratamiento con el agente causal de la reacción inicial. La indicación debe evaluarse individualmente y tomando en cuenta el riesgo-beneficio.

Tratamiento

Si bien existen muchos protocolos de desensibilización disponibles, son empíricos y basados en ensayo-error, además de que su seguridad no ha sido validada en diferentes series. Para que el tratamiento sea exitoso es necesario un abordaje multidisciplinario, que proporcione al paciente las mejores opciones.

El primer intento se realiza con un esquema de pre-medicación con metilprednisona a la dosis de 1 mg/kg/día, antihistamínicos antiH1 y antiH2, 13, 7 y 1 hora antes de la administración del biológico. Si no funciona, el médico alérgico puede programar la realización de una prueba cutánea y, finalmente, la desensibilización en la unidad de terapia intensiva.

Rituximab

Rituximab se utiliza actualmente en el tratamiento de enfermedades linfoproliferativas y de varios trastornos reumatológicos y es una causa frecuente de reacciones agudas a la infusión, generalmente clasificadas como síndrome de liberación de citocinas. Algunas reacciones con la infusión de rituximab podrían ser mediadas por hipersensibilidad inmediata de tipo I, aunque no se han reportado hasta la fecha anticuerpos IgE específicos en contra de rituximab. Las reacciones anafilácticas a rituximab se han reportado en la literatura. Podrían ser mediadas por IgE. En la Universidad de Harvard, bajo la dirección de Marianna Castells se han reportado varios casos de anafilaxia con rituximab en su serie de reacciones anafilácticas a los anticuerpos monoclonales. Para el diagnóstico oportuno, recomiendan realizar pruebas cutáneas con rituximab. Se inicia con una gota de rituximab en una concentración de 10 mg/ml. Si es negativo, se emplea una prueba intradérmica, empíricamente a una dilución de 1: 100. Una vez que se llega al diagnóstico de hipersensibilidad a rituximab se puede intentar un protocolo de desensibilización rápida. Es un procedimiento para la administración graduada de fármacos, permite la re-administración con seguridad de un medicamento después de ciertos tipos de reacciones de hipersensibilidad y está indicado en los casos en los que no existen alternativas terapéuticas razonables. No existe validación científica

ni aceptación mundial para este procedimiento, en lo que respecta a los anticuerpos monoclonales. Sin embargo, algunos investigadores sugieren que la desensibilización rápida es un método prometedor para el suministro de agentes terapéuticos monoclonales después de una reacción adversa, pero la posibilidad de una reacción se mantiene con cada desensibilización.

Trastuzumab

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado, que se dirige al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). El tratamiento con trastuzumab en combinación con quimioterapia adyuvante es utilizado por los médicos oncólogos en pacientes con cáncer de mama. Se han reportado reacciones adversas inmediatas (< de 1 hora) con este biológico, se sospecha que son mediadas por IgE mediante una respuesta de hipersensibilidad de tipo I; también se han reportado reacciones no inmediatas y/o retardadas de hipersensibilidad inducidas por este fármaco (tiempo de inicio > 1 hora). Las reacciones adversas con trastuzumab van del 0,6% al 5%. La mayoría de estas reacciones ocurren después de múltiples exposiciones y se pueden evitar durante los tratamientos posteriores mediante el uso de pre-medicación y desensibilización. En contraste, los tratamientos de desensibilización y pre-medicación para las reacciones de hipersensibilidad retardada no han sido exitosos. Otras alternativas de manejo incluyen metilprednisolona IV y esteroides tópicos.

Bibliografía

- Kavcic M, Fisher B, Seif A, Li Y, Huang YS, Walker D, et al. Leveraging administrative data to monitor rituximab use in 2875 patients at 42 freestanding children's hospitals across the United States. *J Pediatr* 2013;162:1252.
- Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ, et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342:763–9.
- Ringold S, Weiss P, Beukelman T, Dewitt E, Ilowite N, Kimura Y, et al. 2013 update of the 2011 American College of Rheumatology recommendations for the treatment of juvenile idiopathic arthritis: recommendations for the medical therapy of children with systemic juvenile idiopathic arthritis and tuberculosis screening among children receiving biologic medications. *Arthritis Care Res* 2013;65: 1551
- Migone TS, Subramanian G, Zhong J, Healey L, Corey A, Devalaraja M, et al. Raxibacumab for the treatment of inhalational anthrax. *N Engl J Med* 2009;361:135–44.
- Economides AN, Carpenter LR, Rudge JS, Wong V, Koehler-Stec EM, Hartnett C, et al. Cytokine traps: multi-component, highaffinity blockers of cytokine action. *Nat Med* 2003;9:47–52.

Reacciones de hipersensibilidad a fármacos antineoplásicos

Dr. Juan Fernández de Córdova¹

¹ Inmunólogo Hospital Universitario del Río, Cuenca - Ecuador

Introducción

Las reacciones adversas a los fármacos antineoplásicos son de dos tipos: alérgicas y no alérgicas. La mayoría de las reacciones adversas a estos fármacos no son alérgicas y tienen relación con las acciones farmacológicas del medicamento (1). Algunas reacciones de hipersensibilidad tienen características independientes de las acciones propias del medicamento y son dependientes de una respuesta anómala del paciente, por ejemplo, sujetos acetiladores lentos que desarrollan un síndrome similar al lupus eritematoso cuando son tratados con hidralazina y sujetos deficientes en la enzima glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, que, cuando son tratados con cloroquina, presentan hemólisis intravascular. Las reacciones adversas a medicamentos son efectos perjudiciales o indeseados, pueden presentarse con dosis utilizadas para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de las enfermedades oncológicas (2). La mayoría de las reacciones adversas no responden a mecanismos inmunológicos, se relacionan con los efectos farmacológicos conocidos del fármaco y por ello son previsibles. Este tipo de reacciones se denominan de tipo A, son las más frecuentes y corresponden al 85-90% del total de las reacciones adversas. Las reacciones inmunológicas a medicamentos se engloban en las de tipo B (no previsibles) y se deben a respuestas anómalas de una pequeña parte de la población. Pueden deberse a intolerancia, idiosincrasia o hipersensibilidad resultante de una respuesta inmune; en estas últimas se incluyen las reacciones alérgicas a medicamentos de tipo I mediado por IgE, así como hipersensibilidad de tipo II, III y IV (3). Las reacciones por hipersensibilidad tienen características diferentes de las reacciones de tipo A. Si existe un contacto previo con el fármaco implicado (continuo o intermitente) que causa la sensibilización del paciente, sus manifestaciones clínicas deben concordar con las propias de las reacciones alérgicas conocidas, y serán recurrentes ante nuevas exposiciones al alérgeno. La reacción debe mejorar al retirar el fármaco, la reacción debe ser reproducible con dosis mínimas de fármaco y es posible

la reactividad cruzada con fármacos de estructura similar (4). En las reacciones por intolerancia, los pacientes presentan reacciones tóxicas predecibles frente a uno o varios fármacos, a dosis bajas o incluso infra terapéuticas. Las reacciones idiosincrásicas son cualitativamente distintas de la toxicidad conocida del fármaco y pueden deberse a alteraciones genéticas en el paciente y, a pesar de que hay algunos ejemplos bien descritos, sus mecanismos no son bien conocidos (4).

Epidemiología

La prevalencia real de la hipersensibilidad a fármacos antineoplásicos es mal conocida. La mayoría de autores acepta porcentajes entre el 6 y el 10% dentro de todas las reacciones adversas a fármacos. Los estudios realizados se han llevado a cabo predominantemente en medio hospitalario, lo que ya supone un sesgo importante. En edad pediátrica se supone baja, menor que en el adulto, y aún peor conocida (5).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo para desarrollar hipersensibilidad a fármacos antineoplásicos son: sexo femenino, por motivos mal conocidos las mujeres tienden a presentar con mayor frecuencia que los hombres alergia a los medicamentos, tanto para reacciones de tipo inmediato como tardío; historia previa de reacciones alérgicas a medicamentos (una historia previa de reacciones alérgicas a uno o más fármacos aumenta el riesgo de desarrollar otras alergias medicamentosas, incluso con fármacos no relacionados), exposición recurrente a fármacos antineoplásicos, tratamientos repetidos con los mismos fármacos favorecen la alergia a estos; tipo de HLA, hay pruebas de propensión familiar a desarrollar reacciones graves de hipersensibilidad a medicamentos concretos en presencia de ciertos tipos de alelos HLA-B; algunas situaciones clínicas, en los pacientes con linfocitos anormales o atípicos se presentan con mayor frecuencia reacciones a aminopenicilinas (por ejemplo: infecciones por virus), los pacientes con inmunodeficiencia adquirida (SIDA) tienen con frecuencia reacciones por sulfamidas y otros fármacos. La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana crea un entorno inflamatorio que favorece la alergia medicamentosa; atopia, parece ser que los pacientes con enfermedades atópicas no tienen riesgo mayor de presentar alergia a medicamentos, pero sí pueden presentar reacciones mediadas por IgE de mayor gravedad; edad, la edad no es un factor de riesgo independiente para la alergia a medicamentos antineoplásicos, pero los datos se confunden dados los diferentes patrones terapéuticos usados en las distintas edades (6).

Inmunopatología

La mayoría de los medicamentos usados en oncología son compuestos de bajo peso molecular y composición química simple, y sus estructuras no son fácilmente reconocibles por el sistema inmune, que solo de forma excepcional es capaz de reconocer sustancias de peso molecular inferior a 5000 δ (daltones). Son moléculas demasiado pequeñas para interactuar con los receptores inmunes con suficiente potencia para activar las células T o B. En su estado original, la mayoría de fármacos no tienen capacidad inmunógena. Sin embargo, si el fármaco es presentado a los linfocitos por una

célula presentadora de antígeno en su forma original o modificada por metabolización o haptización (unión a otra estructura, por ejemplo, la albúmina) puede desarrollar una respuesta inmune específica mediada por células T, anticuerpos, o tener características de ambos tipos de respuesta (7).

Carboplatino

Es un platino de segunda generación, que induce alteración en el ADN, inhibe el crecimiento celular y favorece la apoptosis. Actualmente, por sus propiedades de antineoplásico de amplio espectro, forma parte de los esquemas de primera línea y de regímenes de retratamiento en múltiples tumores, por ejemplo, ovario, pulmón, mama, entre otros. Tiene buena efectividad clínica y perfil de toxicidad aceptable. Una de las principales barreras en el uso del carboplatino es el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad. Estas reacciones pueden ser definidas como “signos y síntomas objetivos, medibles y reproducibles que se inician con la exposición del fármaco a una dosis que es bien tolerada en un individuo normal”. El mecanismo exacto de la hipersensibilidad mediada por carboplatino es desconocido. Existen reportes de comportamiento igual a una hipersensibilidad de tipo I mediada por IgE específica. También se han reportado pacientes con sintomatología de hipersensibilidad celular retardada de tipo IV. La evidencia de hipersensibilidad de tipo I mediada por IgE se remonta a descripciones de casos en trabajadores de refinerías, con repetida exposición a sales de platino. Estas personas luego de sensibilizarse desarrollaron signos y síntomas recurrentes y crónicos, tales como rinitis, conjuntivitis, broncoespasmo, cuando fueron retados con soluciones que contenían platino. En pacientes que han presentado hipersensibilidad inmediata, se ha documentado la presencia de IgE específica. La prevalencia de la hipersensibilidad de tipo I mediada por IgE en adultos y niños que reciben carboplatino va de 8 a 16%. La frecuencia es directamente proporcional al número de exposiciones. La incidencia incrementa en 1% en pacientes que han recibido 6 o menos infusiones de carboplatino durante la terapia inicial, diferente a aquellos que han recibido 7 o más en donde el incremento de la incidencia es de 27%; y en pacientes que han recibido más de 15 infusiones va a más del 46%. Por lo general, en la octava o novena dosis que generalmente corresponde al segundo o tercer ciclo de retratamiento después de la recurrencia de un tumor, se presenta la mayoría de casos de hipersensibilidad. Aproximadamente el 50% de hipersensibilidad por carboplatino está asociado con síntomas moderados o severos. Clásicamente se presenta dermatosis caracterizada por eritema difuso, disnea, sibilancias, angioedema, prurito, náuseas, vómitos, diarrea o hipotensión. Las reacciones tipo IV son menos comunes y ocurren horas o días después de la administración de carboplatino. Estas reacciones típicamente consisten de manifestaciones cutáneas moderadas, pero también se han reportado reacciones severas que incluyen dermatosis descamativa. En casos severos de difícil manejo, recomendamos solicitar apoyo al médico alergólogo, quien utilizara métodos de evaluación diagnóstica, como son pruebas cutáneas o pruebas de activación de basófilos. Las pruebas cutáneas para carboplatino fueron descritas por primera vez en la década de los 90s e incluyen epicutáneas e intradérmicas. Para evitar falsos negativos en las pruebas cutáneas, se deben realizar de 4 a 6 semanas después de la última exposición al fármaco, porque parece ser que existe en ese intervalo de tiempo un periodo de “anergia”.

Tratamiento

El primer paso es caracterizar la reacción de hipersensibilidad que presentó. Está contraindicada la re-exposición de platinos en pacientes que desarrollaron síndromes sistémicos con eosinofilia, síndrome de Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica o una dermatosis generalizada ampollar. Podemos considerar una re-exposición en aquellos pacientes que presentaron hiper/hipotensión leves, dolor o malestar general. El siguiente paso es realizar pruebas cutáneas por parte de un alergólogo y, por último, analizar cada caso clínico individualizado para intentar realizar desensibilización. En el caso de una reacción al medio, de forma aguda, se recomienda utilizar el mismo esquema que para anafilaxia: epinefrina, esteroide sistémico, beta2 agonistas y antihistamínicos H1 y H2 (8).

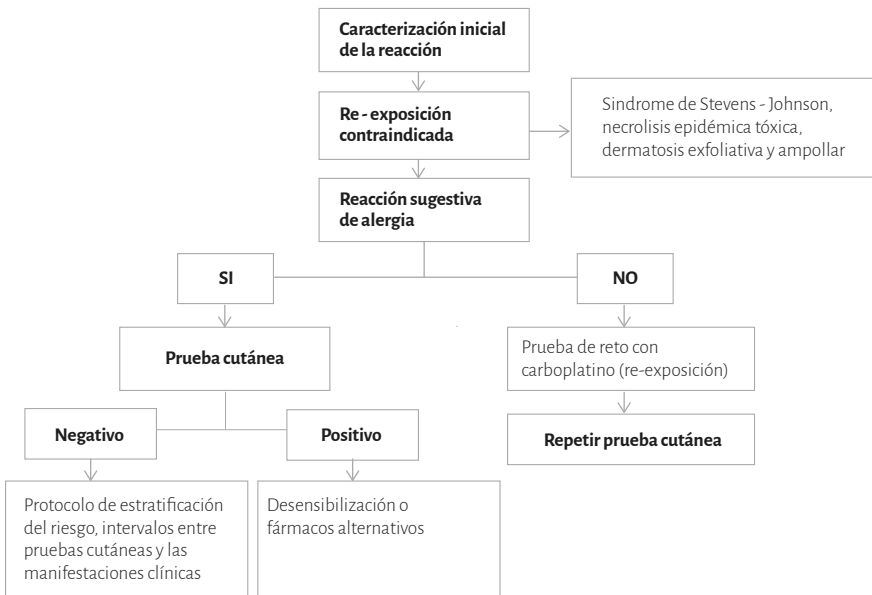


Figura 1. Hipersensibilidad al carboplatino: estrategia de manejo

Taxanos

Los fármacos antineoplásicos pueden producir reacciones adversas graves. Se consideran la tercera causa de anafilaxia mortal inducida por medicamentos en los Estados Unidos (9). Los taxanos están entre los más frecuentes. Se han reportado alrededor de 300 muertes desde su comercialización y aprobación por FDA (10,11,12). Aunque no se han logrado demostrar con exactitud los mecanismos inmunológicos implicados, se utiliza con frecuencia el término de reacciones de hipersensibilidad inmediata para designar a las reacciones que se presentan luego de su administración y que son sugestivas de degranulación de los mastocitos y basófilos (13,14,15). Los taxanos son parte integral de la quimioterapia; se los usa en tumores ginecológicos y también en pacientes con cáncer de mama, próstata y pulmón (16,17). Usualmente durante la primera y segunda administración, paclitaxel y docetaxel causan reacciones de hipersensibilidad inmediatas (13,18). Se ha logrado disminuir a menos del 10% las reacciones adversas

gracias al uso de pre-medicación con paracetamol, antihistamínicos y corticoesteroides (13,19). Sin embargo, continúan reportándose reacciones graves en alrededor del 1 al 2% (20,21,22). Las reacciones de hipersensibilidad a los taxanos se las atribuyen a los surfactantes usados en su formulación (Cremophor EL para paclitaxel y polysorbate 80 para docetaxel) (23). Esas moléculas pueden causar activación del complemento, resultando en la formación de anafilotoxinas (24). Se recomienda utilizar paclitaxel (Nanoparticle albumin-bound, nab-paclitaxel; Abraxane, Celgene, Summit, NJ) porque es una formulación sin Cremophor EL (25); en ensayos clínicos se lo administra sin pre-medicación y se han presentado reacciones leves en el 4% de los pacientes (26). Sin embargo, actualmente se han reportado muertes por anafilaxia, incluso con esta formulación, lo que nos sugiere que algunos pacientes reaccionan a la propia molécula del fármaco y no solo a los surfactantes (27). Existen reportes de reacciones de hipersensibilidad tipo I mediada por IgE hacia paclitaxel (28). Hemos observado que después de la tercera administración del fármaco la mayoría de pacientes lo toleran mejor con pre-medicación. Se sugiere también que, en caso de presentarse reacciones adversas con taxanos y que no mejoren con pre-medicación con paracetamol, antihistamínicos anti H1 y H2 y esteroides, consultar un alergólogo para valorar la posibilidad de desensibilización.

Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad de los taxanos

Las manifestaciones clínicas también las podemos estudiar según su etiología, basada en la clasificación de hipersensibilidad en inmediatas mediadas por IgE, y tardías, mediadas por células. También las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en 3:

Leve: dermatosis como urticaria o rash; o síntomas aislados leves como dolor de espalda.
Moderado: reacciones que involucran al menos 2 órganos o sistemas (ejemplo: piel más sistema respiratorio), sin modificar signos vitales ni saturación de oxígeno.
Severo: síntomas que involucran más de 2 órganos o sistemas, con disminución de la presión arterial y/o saturación menor a 90%.

Tratamiento

El personal de salud a cargo de pacientes que reciben taxanos debe estar preparado para una reacción durante la infusión del fármaco. Equipos médicos, suministros necesarios para la reanimación (agentes farmacológicos como epinefrina, antihistamínicos, líquidos intravenosos y broncodilatadores en aerosol, así como oxígeno, equipos de traqueotomía, y un desfibrilador) deben estar fácilmente disponibles en cualquier área donde se administra la quimioterapia. El tratamiento de una reacción en la infusión depende del tipo y de la gravedad. Las reacciones leves se pueden manejar con la interrupción temporal del fármaco. Después de que todos los síntomas hayan desaparecido, la re-exposición con una velocidad de perfusión reducida y pre-medicación adicional suele tener éxito. En reacciones moderadas, que fracase la re-exposición con pre-medicación, los protocolos de desensibilización han permitido el uso del fármaco en algunos casos. Se puede considerar el apoyo de un especialista en alergias con experiencia en la desensibilización de drogas. Las reacciones graves o severas requieren de la interrupción definitiva de la infusión del fármaco y el tratamiento inmediato con epinefrina y antihistamínicos, aplicando los protocolos para anafilaxia.

Bibliografía

- Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs – an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013;68(6):702-712.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58(9):854-863.
- Romano A, Torres MJ, Castells M, Sanz ML, Blanca M. Diagnosis and management of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3 Suppl):S67-73.
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J, Romano A, Weck A, Aberer W, et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58(10):961-972.
- Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014;69(4):420-437.
- Halevy S. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009; 9(4):322-328.
- Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical features, diagnosis, etiology, and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(7):625-645.
- Randall JM, Bharne AA, Bazhenova LA. Hypersensitivity reactions to carboplatin and cisplatin in non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*. 2013;5(2):E53-E57.
- Boulanger J, Boursiquot JN, Cournoyer G, et al. Management of hypersensitivity to platinum- and taxane-based chemotherapy: cepto review and clinical recommendations. *Current Oncology*. 2014;21(4):e630-e641.
- Jerschow E, Lin RY, Scaperotti MM, McGinn AP. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1318-28.e7.
- Banerji A, Lax T, Guyer A, Hurwitz S, Camargo CA Jr, Long AA. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:428-33.
- Raisch DW, Campbell W, Garg V, Qureshi ZP, Bookstaver PB, Norris LB, et al. Description of anaphylactic reactions to paclitaxel and docetaxel reported to the FDA, with a focus on the role of premedication. *Expert Opin Drug Saf* 2011;10: 521-8.
- Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, Hsu FI, Barrett NA, Hong DI, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80.

- Weiss RB, Donehower RC, Wiernik PH, Ohnuma T, Gralla RJ, Trump DL, et al. Hypersensitivity reactions from taxol. *J Clin Oncol* 1990;8:1263-8.
- Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:259-73.
- Wheatley LM, Plaut M, Schwaninger JM, Banerji A, Castells M, Finkelman FD, et al. Report from the National Institute of Allergy and Infectious Diseases workshop on drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:262-71.e2.
- Morgan RJ Jr, Alvarez RD, Armstrong DK, Burger RA, Chen LM, Copeland L, et al. Ovarian cancer, version 2.2013. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11:1199-209.
- Picard M, Castells MC. Re-visiting hypersensitivity reactions to taxanes: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 2015;49:177-91.
- Schrijvers D, Wanders J, Dirix L, Prove A, Vonck I, van Oosterom A, et al. Coping with toxicities of docetaxel (Taxotere). *Ann Oncol* 1993;4:610-1.
- Kwon JS, Elit L, Finn M, Hirte H, Mazurka J, Moens F, et al. A comparison of two prophylactic regimens for hypersensitivity reactions to paclitaxel. *Gynecol Oncol* 2002;84:420-5.
- Markman M, Kennedy A, Webster K, Kulp B, Peterson G, Belinson J. Paclitaxel associated hypersensitivity reactions: experience of the gynecologic oncology program of the Cleveland Clinic Cancer Center. *J Clin Oncol* 2000;18:102-5.
- Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, Gabra H, Coleman R, Atkinson R, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-91.
- Bookman MA, Kloth DD, Kover PE, Smolinski S, Ozols RF. Short-course intravenous prophylaxis for paclitaxel-related hypersensitivity reactions. *Ann Oncol* 1997; 8:611-4.
- Weiszhar Z, Czucz J, Revesz C, Rosivall L, Szebeni J, Rozsnyay Z. Complement activation by polyethoxylated pharmaceutical surfactants: Cremophor-EL, Tween- 80 and Tween-20. *Eur J Pharm Sci* 2012;45:492-8.
- Yamamoto Y, Kawano I, Iwase H. Nab-paclitaxel for the treatment of breast cancer: efficacy, safety, and approval. *Onco Targets Ther* 2011;4:123-36.
- Prieto Garcia A, Pineda de la Losa F. Immunoglobulin E-mediated severe anaphylaxis to paclitaxel. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20:170-1.
- Madrigal-Burgaleta R, Berges-Gimeno MP, Angel-Pereira D, Ferreira Monteagudo R, Guillen-Ponce C, Pueyo C, et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy* 2013;68:853-61.
- Gastaminza G, de la Borbolla JM, Goikoetxea MJ, Escudero R, Anton J, Espinos J, et al. A new rapid desensitization protocol for chemotherapy agents. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21:108-12.

05



Complicaciones metabólicas

Malnutrición: caquexia

Lcda. Sonia Bermeo Álvarez, máster en Nutrición y Alimentación¹

¹ Departamento de Nutrición y Dietética del Instituto del Cáncer, SOLCA - Cuenca

Un buen estado nutricional es esencial para la salud, de ahí que del 30% al 40% de los cánceres podrían prevenirse si se mejorara el régimen alimentario de la población, al contrario, una alimentación inapropiada puede aumentar la incidencia de determinados cánceres (1).

Mantener una adecuada condición nutricional en situaciones de enfermedad puede resultar complejo, es por eso que, tanto el paciente oncológico como sus familiares -a una de las situaciones que más temen- es a la desnutrición, ya que esto influye negativamente en la calidad de vida y en la respuesta terapéutica, por lo que hay que cuidar la alimentación, no solo al momento del diagnóstico, sino durante el transcurso de la enfermedad y cuando ha finalizado el tratamiento.

La desnutrición tiene una elevada incidencia en los enfermos con cáncer en el decurso de su enfermedad (40-80%) (2). La etiología es multifactorial: tipo, localización y extensión del tumor, fase de la enfermedad, efectos del o los tratamientos -no solo los oncológicos- sino de enfermedades concomitantes con las que vienen los pacientes o con las que debutan durante el curso del cáncer y aunque los tratamientos neoplásicos han logrado cambios significativos para la curación, todavía se presentan efectos colaterales importantes, como mucositis, xerostomía, disgeusia, náusea, etc.

Existen evidencias de que el factor con mayor significación en la desnutrición es el estadio tumoral y que los tumores del tracto gastrointestinal y páncreas son los que presentan mayor incidencia en cuanto a efectos nutricionales (3).

También hay que considerar los períodos de ayuno, alteraciones de la digestión y/o absorción de nutrientes, cambios en el metabolismo, saciedad precoz, estado de ánimo; y, a pesar de que se incrementa el requerimiento energético hay un escaso aporte de éste por la disminución de la ingestión, esencialmente por la anorexia que se presenta en cerca del 42% de los enfermos (4).

Los efectos de la desnutrición son varios y se pueden presentar de manera funcional y/o estructural: disminución de masa muscular, variación en los mecanismos de cicatrización, aumento de riesgo de complicaciones postquirúrgicas, infecciones, dismi-

nución de la efectividad de la quimioterapia y radioterapia, se potencia el riesgo de toxicidad por estos tratamientos, depresión, fatiga, malestar general; todo esto lleva a un impacto significativo en el bienestar del paciente, prolonga su estancia hospitalaria y acrecienta el costo de la atención sanitaria.

La desnutrición puede tener distintos grados, la sarcopenia es un estadio intermedio caracterizado por un detrimento paulatino de masa y fuerza muscular (5). El grado máximo de desnutrición es la caquexia (Kakós, mal y héxis, condición), un complejo síndrome metabólico que se caracteriza por una marcada disminución de peso, pérdida de músculo con o sin pérdida de grasa, se presenta un estado hipermetabólico que lleva a un adelgazamiento acelerado, rostro emaciado, anemia, insuficiencia de vitaminas, alteración electrolítica, déficit inmunológico.

La caquexia pronostica una baja respuesta al tratamiento oncológico, aumenta la morbilidad y se presenta en un considerable número de pacientes antes de su deceso. Es causante de la defunción del 22% de los pacientes con cáncer, por una pérdida de masa muscular esquelética que lleva a una paulatina discapacidad funcional (6).

Prevención

Lo óptimo es que el paciente se alimente por vía oral, por lo tanto, en SOLCA Cuenca, desde el inicio de la atención hospitalaria, durante el transcurso de la enfermedad y sus tratamientos; y, cuando estos han terminado, se ofrece a los pacientes y familiares consejería nutricional, con la finalidad de que conozcan cuál es el enfoque científico de la alimentación. Se informa sobre los nuevos estudios y hallazgos con respecto al valor real de los alimentos, debido a que es frecuente en la población hospitalaria que se dé un valor curativo a uno u otro alimento, en detrimento del tratamiento oncológico y de una alimentación equilibrada. De igual manera, pierden el valor nutricional ciertos alimentos ya sea por creencias subyacentes o información perniciosa. La consejería busca también conocer cuál es su cultura y creencias nutricionales, para integrar una alimentación armónica a menor costo, aprovechando sus recursos.

Se hacen visitas de seguimiento, que posibilitan conocer la condición que está viviendo el paciente, ya sea anorexia, mucositis, llenura, etc., lo que permite que al preparar los comestibles se usen mecanismos dietéticos-gastronómicos para cambiar texturas, consistencias, adicionar energía y/o proteínas, a través de los propios alimentos o con suplementos sin aumentar el volumen, fraccionar la dieta, etc.

Otra alternativa de prevención que se realiza es el menú de complacencia, debido a que por la sintomatología o estado de ánimo, el paciente presenta deseos específicos de ciertos alimentos. Se intenta que estos cubran las necesidades nutricionales o que el enfermo no quede en ayuno prolongado.

Sin embargo, y a pesar de todo el empeño para mejorar la ingestión oral, lamentablemente se puede fracasar, por lo que es necesario establecer debidamente otras alternativas.

Tratamiento

El manejo de la caquexia puede tener diferentes enfoques, tanto nutricionales como farmacológicos.

Suplementación por vía oral

La utilización de suplementos por vía oral lo que busca es concentrar e incrementar la ingestión oral de energía y de diversos nutrientes, tales como proteínas, vitaminas, minerales.

Los suplementos nutricionales que existen en el mercado son múltiples y heterogéneos, razón por la que se pueden ajustar a las necesidades del paciente, ya sean diabéticos, con insuficiencia renal, problemas pulmonares, enfermedad celiaca, etc. Hay los que tienen todos los nutrientes esenciales, fibra, o los que solo contienen energía o proteínas; varían los sabores, presentaciones; pueden ser líquidos o en polvo.

El uso de los suplementos se recomienda cuando la ingestión oral no es suficiente y/o cuando hay alteraciones en la deglución. Es importante recalcar que el empleo de estos es para complementar la alimentación y jamás para reemplazarla. Deben ser consumidos entre comidas preferentemente.

Nutrición enteral

Se usa como alternativa a la vía oral, cuando el paciente ha perdido su capacidad de comer, deglutir y los requerimientos nutricionales no pueden cubrirse con la alimentación natural; y, siempre y cuando el intestino esté funcionando. Este tipo de alimentación se administra en bolo o infusión, por sonda nasogástrica, de gastrostomía o yeyunostomía. Es más apropiada para enfermos con tumores de cabeza y cuello o carcinoma de esófago. Un riesgo que se debe considerar con este tipo de vía es la aspiración (7).

La FDA llama “medical food” a las diversas fórmulas comerciales ya sean poliméricas, oligoméricas, modulares; en líquido o en polvo, para reconstituirse y aunque son fáciles de suministrar, tienen como óbice el costo.

Una buena alternativa es la dieta artesanal, que aunque no cubre con precisión el requerimiento nutricional frente a la fórmula comercial, constituye una elección viable, especialmente para manejo en casa. La dieta artesanal incorpora principalmente proteínas de alto valor biológico, lípidos, hidratos de carbono simples y complejos, permitiendo el uso de suplementos de ser necesario.

Para la preparación es importante, a más del conocimiento nutricional, la destreza dietética en la elección y manejo de los alimentos, lo que posibilita el cuidado de la consistencia para evitar la obstrucción de la sonda y el control de volumen.

Nutrición parenteral total

Es una forma de soporte nutricional para pacientes en los que no se pudo utilizar otros recursos para su alimentación o para completar los requerimientos, cuando estos son muy elevados. Para su administración se precisa de un catéter venoso central.

Su uso es controversial y debe emplearse de manera prudente, sobre todo por las complicaciones que puede presentar, ya sea hiperglucemia, flebitis, sepsis por el uso del catéter y el elevado costo (8).

Conclusión y recomendación

Es fundamental concebir a la nutrición como parte del tratamiento. Una intervención activa y precoz puede contribuir a mantener las reservas nutricionales, el peso, la capacidad funcional, atenuar los síntomas. La reducción de complicaciones incidirá directamente en la calidad de vida y bienestar del paciente, su entorno y el costo-beneficio para el sistema de salud.

Bibliografía

- Europa, Comité Regional de. *Documento de la Oficina Regional Europea de la OMS*. Copenhague : s.n., 2000.
- Evaluación nutricional del paciente con cáncer*. Valenzuela-Landaeta, K., Rojas, P y Basfi-fer, K. Madrid : Nutrición Hospitalaria, 2012, Vol. 27.
- Sociedad Española de Oncología Médica, Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral, Sociedad Española de Oncología Radioterápica. *Guía Clínica multidisciplinar sobre el manejo de la nutrición en el paciente con cáncer*. s.l. : Prodrug Multimedia, S. L., 2008.
- An epidemiological evaluation of the prevalence of malnutrition in Spanish patients with locally advanced or metastatic cancer*. Segura, A., y otros, y otros. 5, s.l. : Clinical Nutrition, 2005, Vol. 24.
- Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis. Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People*. Cruz-Jentoft, AJ., y otros, y otros. s.l. : Oxford University Press, 2010, Vol. 39.
- Cachexia: a new definition*. ClinNutr. Evans, WJ, y otros, y otros. 6, s.l. : Clinical Nutrition, 2008, Vol. 27.
- Politi, Pedro M. Dr. Soporte nutricional en pacientes con cáncer. www.cancer-team.com.ar/polii49.html. [En línea] 2005.
- Dietitians Association of Australia. *Parenteral nutrition manual for adults in health care facilities*. 2011.

Diabetes e hiperglicemia inducida por corticoides

Dr. Marco Cazorla D.¹

¹ Endrocrinología Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca

Introducción

Los corticoides (esteroides) se usan ampliamente en muchas especialidades médicas por sus propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras. Son fármacos que son indicados para una diversidad de cuadros: procesos inflamatorios, neoplásicos, diversas patologías clínicas, así como procesos quirúrgicos; tanto en hospitalización como de manera ambulatoria; usados en cuadros agudos y también crónicos. En la actualidad son fármacos de uso cotidiano. Entre los efectos secundarios de los más conocidos, pero subestimados es la hiperglicemia. La hiperglicemia en pacientes hospitalizados se relaciona con daños y un aumento en la duración de la estadía en el hospital.

Según la Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care (JBDS-IP) se define la “Hiperglicemia inducida por corticoides” a pacientes con antecedente diagnóstico de diabetes mellitus, que durante el curso del tratamiento con corticoides presentaran elevación de las cifras de glicemia, pese al tratamiento recibido; en cambio el término “Diabetes mellitus inducida por corticoides” se usa en aquellos pacientes que desarrollan elevación de la glicemia a rangos diabéticos, sin el antecedente de diagnóstico de diabetes. Esto podría o no resolverse al suspender los corticoides (1)

Reciente evidencia científica sugiere que el uso de esteroides en pacientes hospitalizados puede exceder el 10% (2). Datos del 2017 National Inpatient Diabetes Audit (NaDIA), reportan la prevalencia de diabetes sobre el 30% en pacientes hospitalizados con una prevalencia media del 18% (3). Previos trabajos concluyen que el 40% del uso de esteroide es en pacientes con patología respiratoria, lo restante es en patología músculo esquelética, enfermedades cutáneas y que requieren inmunosupresión. La mayoría tiene un tiempo de duración menor a 5 días, pero un 22% se usa con un tiempo mayor a 6 meses y un 4.3% por más de 5 años (4).

Los esteroides pueden ser administrados en dosis altas por un periodo definido y luego de disminución escalonada se suspenden. Los esteroides pueden ser usados como

terapia de mantenimiento, por periodos prolongados, en altas dosis, por ejemplo, en ciertos tumores malignos, en dosis intravenosa.

El manejo de la supresión adrenal por uso prolongado de esteroides no es motivo de esta revisión, pero es importante que esta condición sea remitida al servicio de endocrinología.

Mecanismo de acción de los glucocorticoides

Los glucocorticoides sintéticos imitan el efecto de los glucocorticoides endógenos, como hormonas nucleares, que cruzan la membrana celular para unirse a receptores de glucocorticoides específicos en el citoplasma de células diana, para formar el complejo receptor - glucocorticoide (RG). El complejo RG activado se transloca al núcleo celular y modula la transcripción del ADN. Este resulta en la transactivación de proteínas antiinflamatorias y proteínas proinflamatorias trans-represión (5,6). La administración de glucocorticoides también modula el metabolismo de los carbohidratos a través de mecanismos complejos, incluidos efectos sobre la función de las células B, así como inducen resistencia a la insulina, por efectos sobre receptores de insulina en hígado, músculo y tejido adiposo.

Tabla 1. Factores de riesgo de desarrollo de hiperglicemia con uso de esteroides

Diabetes preexistente tipo 1 o 2
Historia familiar de diabetes tipo 2
Diabetes gestacional previa
Glucosa alterada en ayunas o intolerancia oral a la glucosa previa
Obesidad y o síndrome de ovario poliquístico
Grupos étnicos minoritarios
Historia de hiperglicemia por uso de esteroides

Estos efectos promueven la hiperglucemia en individuos en riesgo (Tabla 1). Cabe señalar, que la "hiperglucemia de estrés" en respuesta a la enfermedad aguda, puede resultar de manera independiente de la administración de glucocorticoides (7).

Mecanismo diabetogénico de los glucocorticoides

Los mecanismos subyacentes a estos efectos llamados diabetógenos de los GC sobre el metabolismo de la glucosa, lípidos y proteínas fueron estudiados en los años 1960-1970 y fueron atribuidos, principalmente, a la resistencia a la insulina inducida por GC, a nivel del hígado, músculo esquelético y tejido adiposo (8-9).

Bjorntorp postula que hay mayor evidencia científica sobre el hipercortisolismo y el desarrollo excesivo de tejido adiposo (visceral), síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular (10). Está bien establecido que niveles elevados de cortisol, por tanto, se asocian a diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares, comparado con grupos de control sanos (11).

Estudios experimentales en obesos, mediante la infusión de cortisol tetramarcado con deuterio (F-4D), han evidenciado que más del 50% de la producción diaria de cortisol procede de la activación de cortisona por la acción de la 11-hidroxi-esteroide dehidrogenasa tipo 1 (11-HSD1) extra-suprarrenal, básicamente hepática. Las 11-HSD son un dúo enzimático intracelular que modula la acción glucocorticoide a nivel prerreceptor. La 11-HSD1 reduce la cortisona (E) (inactiva) a cortisol (F), actuando como amplificadora intracelular de la acción glucocorticoide. La 11-HSD2, por el contrario, oxida F a E, inactivándolo. Ambas enzimas están codificadas por dos genes distintos, clonados y bien caracterizados. La expresión de 11-HSD1 es muy ubicua, en consonancia con la universalidad de las células diana de F, siendo máxima en el hígado, seguida del tejido adiposo visceral (alrededor de 10 veces menor). También se expresa notablemente en el tejido adiposo subcutáneo, músculo y célula beta pancreática. La actividad reductora de 11-HSD1 es dependiente del cofactor NADPH, obtenido por la acción de la hexosa-6- fosfato deshidrogenasa, enzima de inicio de la vía de las pentosas, y co-localizada con 11-HSD1 en la cara interna del retículo endoplásmico. La expresión de la 11-HSD2 es máxima en la nefrona distal, en donde inactiva F a E, protegiendo al receptor mineralocorticoide de la ocupación ilícita por cortisol.

Numerosos trabajos experimentales y en humanos vinculan a la 11-hidroxi-esteroide dehidrogenasa tipo 1 (11-HSD1) con el síndrome metabólico, la cual es predominantemente expresada en hígado y tejido adiposo. Los ratones con eliminación del gen 11-HSD1 mediante manipulación genética (knock out) exhiben un fenotipo delgado y con resistencia al desarrollo del síndrome metabólico. Además, los inhibidores específicos de 11-HSD1 mejoran el síndrome metabólico y previenen aterosclerosis. Por el contrario, la sobreexpresión selectiva de 11-HSD1 en tejido adiposo mediante transgenización, genera animales con obesidad y síndrome metabólico, y está asociada positivamente con insulinoresistencia. Por otro lado, la sobreexpresión selectiva hepática o adiposa de 11-HSD1 desarrolla obesidad y síndrome metabólico (12).

Insulinorresistencia inducida por glucocorticoides

Hígado

En condiciones de ayuno, el hígado mantiene la euglucemia por medio de gluconeogénesis y glicogenólisis. La insulina secretada en respuesta al consumo de carbohidratos, suprime la producción endógena de glucosa. La contrarregulación mediada por cortisol y glucagón se incrementa para la producción endógena de glucosa en ayunas o condiciones de hipoglucemia (13).

El aumento de producción endógena de glucosa, en ayunas se debe al incremento inducido por esteroides en gluconeogénesis en lugar de glicogenólisis. Los glucocor-

ticoides mantienen el estímulo de gluconeogénesis por expresión y actividad de enzimas claves incluyendo fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK) y glucosa-6-fosfatasa. El gen PEPCK contiene un elemento de respuesta a glucocorticoides y se considera clave en hiperglucemia inducida por esteroides (14). Otro mecanismo para la hiperglucemia por corticoides relacionado a gluconeogénesis es la movilización de sustrato al hígado, a partir de reservas de grasas y proteínas y potenciación de los efectos de otras hormonas glucorreguladoras como glucagón y epinefrina. Los mecanismos de hiperinsulinismo inducido por esteroides no son claros. En ratas se demostró que la dexametasona altera la cascada de señalización de la insulina, con un resultado ineficiente en cuanto a sus objetivos a nivel hepático (15).

El hígado juega un papel importante en la patogenia diabetogénica por el uso de glucocorticoides. Estudios en roedores, donde se trataron con antagonistas de los receptores selectivos de glucocorticoides en hígado, resultaron en reducción de la glucosa plasmática en ayunas y disminución de la producción endógena de glucosa durante el clamp hiperinsulinémico-euglucémico (16). De igual forma los glucocorticoides también afectaron el metabolismo de los lípidos en el hígado por incremento de las lipoproteínas de muy baja densidad y la lipogénesis de novo (17).

Músculo esquelético

El tejido muscular esquelético es el sitio más importante para el metabolismo de la glucosa en estado posprandial. La insulina estimula la absorción, la oxidación de glucosa y síntesis de glucógeno por fosforilación de varias proteínas, generalmente se conoce como la cascada de señalización de insulina (18). Los glucocorticoides inducen resistencia a la insulina, mecanismos que son poco entendidos.

Los glucocorticoides pueden reducir la captación de glucosa al reducir la masa muscular por la atrofia. Mientras que la terapia después de un corto tiempo con corticoides reduce la captación de glucosa a nivel muscular antes de que exista atrofia, esto demuestra el efecto de los corticoides sobre la cascada de señalización de la insulina. Los glucocorticoides incrementan los niveles de ácidos grasos no esterificados, al existir alteración en la supresión de la lipólisis en tejido adiposo mediado por insulina y el incremento de aminoácidos por proteólisis. Estos dos eventos son fuertes inhibidores de la captación de la glucosa estimulada por insulina (19).

Tejido adiposo

El exceso de glucocorticoides incrementa el depósito de grasa a nivel del compartimento visceral y promueve la acumulación de grasa hepática. Los glucocorticoides disminuyen el tejido adiposo subcutáneo con concomitante incremento de tejido adiposo visceral, lo cual está asociado a incremento en riesgo cardiovascular (20).

En adición, la redistribución del tejido adiposo puede alterar su función, con incremento en la lipólisis del tejido grasa visceral. Esto lleva a incremento en ácidos grasos no esterificados, lo que contribuye a la hiperglicemia por alteración en la sensibilidad a la insulina en músculo y el hígado, induciendo resistencia a la insulina en tejido adiposo,

incrementando la lipólisis, hiperlipidemia y alteración en la secreción de adipocitoquinas por las células grasas (21).

Glucocorticoides y disfunción de la célula B

Los glucocorticoides alteran la secreción de la insulina estimulada por la glucosa, inhibiendo la captación de la glucosa y oxidación, despolarización de la membrana y exocitosis de la insulina. También inhibe los efectos de otros numerosos secretagogos, así como provoca daño en la función del retículo endoplasmático responsable de la secreción de insulina, que en estas condiciones puede ser crítica, resultando en reducción de la síntesis de insulina.

La disfunción de la célula beta, inducida por glucocorticoides desarrolla hiperglicemia, mientras que este efecto es dependiente de la dosis y duración del tratamiento (22).

Diagnóstico

Todos los pacientes que inician tratamiento con corticoides deberían tener una glicemia basal, se sugiere el monitoreo diario de glucosa. El monitoreo se iniciará cuando los niveles de glucosa sean mayores a 180mg/dl (23). Los criterios de diagnóstico de hiperglicemia esteroidea son similares a los establecidos por la American Association of Diabetes: glucosa mayor o igual a 126 mg/dl, glicemia al azar igual o mayor a 200 mg/dl, HbA1c mayor a 6.5% o glucosa mayor a 200 mg/dl a las 2 horas luego de una prueba de tolerancia oral a glucosa (24).

La diabetes inducida por esteroides es detectada en estado posprandial, por tanto, no se recomienda el uso de glucosa plasmática en ayunas. Según varios estudios, la glucosa posprandial y HbA1c se sugiere para screening en pacientes con uso de corticoides en un corto tiempo. La glucosa posprandial después del almuerzo ofrece alta sensibilidad, especialmente con el uso de corticoides de acción intermedia cuando son administrados en la mañana (25).

En pacientes hospitalizados el monitoreo de glucosa se inicia con el comienzo de la terapia con corticoides. Alrededor del 94% de casos la hiperglicemia se desarrolla con 1-2 días de inicio del tratamiento con esteroides, en pacientes que no tienen diabetes, con glicemias menores a 140 mg/dl, sin requerimientos de insulina por 24 a 48 horas, el monitoreo de glucosa puede ser descontinuado (26).

Metas de glucosa

En pacientes hospitalizados, la Joint British Diabetes Societies recomienda niveles de glucosa entre 108 mg/dl – 180 mg/dl y se acepta un rango entre 72 mg/dl y 216 mg/dl. Es importante individualizar las metas según los grupos (ej. pacientes terminales) aquellos con alta probabilidad de desarrollar hipoglicemias severas, demencia, estados de confusión, alto riesgo de caídas, variabilidad en el apetito (1).

Tratamiento de la hiperglicemia por esteroides

Es recomendable individualizar el tratamiento, considerando el patrón de la hiperglicemia inducida por glucocorticoides, su característica es hiperglicemia postprandial marcada y un escaso efecto sobre la glucemia basal. Evaluar el grado de hiperglicemia preexistente, el estado clínico del paciente, tipo, dosis, frecuencia de administración de los corticosteroides y el mecanismo de acción; la farmacocinética y la farmacodinamia de los diferentes hipoglicemiantes (27).

Con los glucocorticoides de acción intermedia (prednisona, metilprednisolona y deflazacort) la hiperglicemia tiene un pico a las 4-8 h y una duración de 12-16 horas, con hiperglicemia postprandial muy marcada, con hiperglucemias por la tarde y noche, con ausencia o mínima elevación de la glucemia basal. Los glucocorticoides de vida media larga, tienen una duración estimada de 20 horas en sujetos sanos, pero, en la práctica clínica parece prolongarse hasta las 36 horas, la hiperglicemia prolongada se presenta en ayunas. Al usar doble dosis de corticoides de acción intermedia se alcanza una cobertura de entre 24 a 36 horas, por lo que el efecto hiperglucémico se prolongara por este lapso.

Tabla 2. Características de los glucocorticoides sistémicos

COMPUESTO				
Dosis equivalente	Actividad glucocorticoide	Actividad mineralocorticoide	Vida media	Horas
Acción corta				
Cortisona	25	0.8	0.8	8-12
Hidrocortisona	20	1	1	8-12
Acción intermedia				
Prednisona	5	0.8	0.8	12-16
Prednisolona	5	1	0.8	12-16
Metilprednisolona	4	0.8	0.5	12-16
Daflazacort	7.5	1	0.5	12-16
Fludrocortisona	2	0.8	125	12-24
Triamcinolona	4	1	0	12-24
Acción larga				
Betametasona	0.75	25	0	20-36
Dexametasona	0.75	25	0	20-36
Administración intraarticular				
Triamcinolona	4	5	0	36-72
Metilprednisolona acetato	4	5	0.5	36-72
Parametasona	2	10	0	36-72

Modificado de M.J.Neal Farmacología en esquemas , 5ta edición Edit.CTIL

Para un abordaje del paciente hiperglucémico por glucocorticoides empleamos la tabla de equivalencias de la potencia de los glucocorticoides, para ajustar todos los algoritmos con base en esta equivalencia (tabla 3)

Tabla 3. Equivalencia de glucocorticoides

Dexametasona	Prednisolona	Metilprednisolona	Hidrocortisona
0.75mg	5 mg	4 mg	20 mg

Se recomienda realizar una medición de HbA_{1c} en todos los pacientes con diabetes o hiperglucemia (glucosa en sangre > de 140 mg/dl) al ingreso al hospital, si no hay registros en los tres meses previos (28). Valores de glucosa central sobre 180 mg/ dl y persistentes marcan el inicio del tratamiento. El objetivo de la glucemia, iniciado el tratamiento, es de 140-180 mg/dl, tanto en pacientes críticos como en no críticos. En pacientes seleccionados, puede intentarse mantener valores entre 110 y 140 mg/dl sin hipoglucemias significativas. Se considera alarma para hipoglicemia un valor de glucemia < 70 mg/dl y son significativos por debajo de 54 mg/dl. La hipoglucemia severa es aquella asociada con trastornos de conciencia, independiente del nivel sanguíneo (29).

Las glucometrías deben ser realizadas antes de las comidas. En pacientes sin vía oral, entre cada 4 y 6 horas. Si el paciente tiene goteo endovenoso de insulina, puede requerir monitoreo cada 30 minutos hasta cada 2 horas (28). El régimen basal / bolo con insulina adicional es el indicado en pacientes hospitalizados con adecuada ingesta de alimentos. No se recomienda el uso exclusivo de un esquema móvil de insulina en estos pacientes. Los hipoglucemiantes orales se han empleado para el control de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides, pero su uso tiene limitaciones ambulatorias (30) y en el contexto de la hiperglucemia hospitalaria su uso está restringido, en pacientes con o sin glucocorticoides, debido a su estrecho margen terapéutico (31). Los hipoglucemiantes orales se reservan solo para pacientes con valores de glucemia menor a 200 mg/dl, previamente no diabéticos o diabéticos controlados solo con medidas no farmacológicas y preferiblemente se deben usar los DPP4 por su efecto dependiente de la glucemia posprandial, que se asocia a un bajo riesgo de hipoglucemia (32). En la tabla 4 se describen, en general, las ventajas y los riesgos de los hipoglucemiantes orales.

Tabla 4. Hipoglucemiantes orales en el tratamiento de la hiperglucemia inducida por glucocorticoides

Fármaco	Beneficio	Riesgo	
Sulfonilureas	Aumento de la secreción de insulina	Pobre respuesta (aproximadamente 25%)	
	Rápido inicio de acción	Dificultades para su titulación	
HbA1c			
	<6.5%	6.5-8.5%	> 8.5
Sin diabetes o/no diagnosticada	Insulina con corticoide /NA	NA /iniciar dosis de corrección con 0.4u/kg más dosis de corrección con el corticoide	NA /iniciar dosis de corrección con 0.5u/kg más dosis de corrección con el corticoide
Diabetes sin bolo/basal de insulina	Suspender medicación previa / insulina de carga 0.3u/kg más dosis de corrección con el corticoide	Suspender medicación previa / insulina de carga 0.4u/kg más dosis de corrección con el corticoide	Suspender medicación previa / insulina de carga 0.5u/kg más dosis de corrección con el corticoide
Diabetes con bolo/basal de insulina	Continuar con el bolo/basal que trae el paciente + dosis de corrección de insulina con el corticoide	Continuar con el bolo/basal que trae el paciente + dosis de corrección de insulina con el corticoide	Continuar con el bolo/basal que trae el paciente + dosis de corrección de insulina con el corticoide
	Bajo costo	Hipoglucemias con cambio de dosis de corticoides	
Metformina	Aumento de la secreción de insulina	Contraindicado relativamente en indicaciones frecuentes	
	Bajo costo	Pocos ensayos clínicos	
Tiazolidinedionas	Aumento de la secreción de insulina	Edemas	
	Alta respuesta en terapias combinadas	Falla cardíaca congestiva	
		Riesgos cardiovasculares posibles	
		Fracturas a largo plazo	

Modificado de Clore J, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglucemia. EndocrPract 2009; 15:472

En pacientes hospitalizados, la primera estrategia es bolo de insulina preprandial de acuerdo con la elevación de la glucemia después de la comida, la cual tiende a elevarse típicamente en la tarde o al anochecer, descendiendo gradualmente durante el transcurso de la noche (33), y la segunda estrategia se basa en ajustar la insulina según el peso del paciente y la dosis de glucocorticoides administrada. Con índices de masa cor-

poral mayores de 26 kg/m², existe un aumento lineal de resistencia a la insulina (34). La dosis media es de 0,4 unidades/kg con una insulina basal como la NPH en pacientes con glucocorticoides de acción rápida, como la prednisona y prednisolona (tabla 5).

Tabla 5. Resumen del protocolo de insulina en pacientes con glucocorticoides intrahospitalarios fuera de UCI

HbA1c: Hemoglobina glucosilada.
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.
NA: No aplicable.

Con un pico de acción entre 4 y 8 horas esta insulina (NPH) tiene un pico intermedio de acción que refleja este comportamiento, y además tiene una acción que dura entre 12 y 16 horas. Este esquema dosis-respuesta se basa en el conocimiento de la sensibilidad de los glucocorticoides a la insulina (tabla 6).

Tabla 6. Dosis sugerida de insulina NPH de acuerdo con la dosis de glucocorticoides

Prednisona (mg/dl)	Dosis de insulina (u/kg)
>40	0.4
30	0.3
20	0.2
10	0.1

Modificada de Clore J, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglucemia. EndocrPract 2009; 15:472.

Tabla 7.

Farmacodinamia de los glucocorticoides		
	Prednisolona/ Metilprednisolona	Dexametasona
Inicio y efecto hipoglucémicos	4 horas	4 horas
Pico	8 horas	Desconocido
Resolución	12-16 horas	24-36 hora
Farmacodinamia de los glucocorticoides		
	NPH	Glargina
Inicio	1-2 horas	1-6 horas
Pico	3-8 horas	Sin pico
Resolución	12-15 horas	22-42 horas

Modificado de Wallace M, Metzger N. Optimizing the treatment of Steroid Induced Hyperglycemia. *Annals of Pharmacotherapy*, 2017

Con el uso de glucocorticoides de acción prolongada, como dexametasona, la elevación de la glucosa es de hasta 20 horas después de su administración o en caso de dosis múltiples o uso continuo. Las insulinas de larga acción como glargina, detemir, pueden usarse en estos casos (tabla 5). Se recomienda un ajuste diario en la dosis de insulina basal, de acuerdo con la dosis total diaria usada las 24 horas previas y según los valores de la glucemia. Al incrementar las dosis de glucocorticoides, el aumento de las dosis preprandiales o el uso de insulina suplementaria puede ser lo más apropiado, así como el incremento del bolo de insulina basal. Puede adicionarse entre el 50% y el 100% de insulina por bolo, en caso de ser necesario. Por otro lado, se deben anticipar los cambios en las dosis de glucocorticoides, lo más frecuente es la disminución programada de las mismas, siendo en todos los casos crucial el monitoreo con glucometrías (35-38).

En pacientes que no se ha establecido el diagnóstico de diabetes mellitus, pero desarrollaron hiperglucemia después de la administración de glucocorticoides, el esquema de tratamiento es el uso de una dosis correctiva de insulina, la cual se administraría al mismo momento de la aplicación del glucocorticoide, de acuerdo con la dosis y el tipo de glucocorticoide administrado. Esto se presenta en las tablas 7 y 8. En pacientes con diabetes establecida, además de la dosis de corrección de insulina, se debe continuar con esquema basal-bolo y quienes no tienen diabetes no reciben ninguna insulina adicional. La indicación de la insulina basal se detalla en la tabla 9 (39).

Tabla 8. Tipo de insulina correctiva que se debe usar según el tipo de glucocorticoide administrado.

Tipo de insulina	Glucocorticoide
Insulina humana regular	Hidrocortisona
Insulina NPH	Metilprednisolona Prednisolona
Insulina glargina	Dexametasona

Modificado de Lhakani OJ, Kumar S, Tripathi S, et al. Comparison of two protocols in the management of glucocorticoid-induced hyperglycemia among hospitalized patients. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. 2017;21,6:836-844.

Tabla 9. Dosis de corrección de insulina de acuerdo con el respectivo glucocorticoide.

Hidrocortisona (mg)	Prednisolona (mg)	Metilprednisolona (mg)	Dexametasona (mg)	Insulina (u/kg)
50	10	8	2	0.1
100	20	16	4	0.2
150	30	24	6	0.3
200	>40	32	8	0.4

En los pacientes con diabetes se recomienda una dosis basal inicial del 50% y 50% en bolo (5). Las dosis sugeridas para iniciar insulina es entre 0,3 y 0,5 unidades/kg de peso (tabla 10), pero se pueden incluso llegar a emplear hasta 0,7 unidades/kg de peso. Si los pacientes antes de hospitalizarse, están con insulina de larga acción y otro grupo que no presenta un esquema de este tipo o en los pacientes diabéticos de novo, se recomienda insulina glargina de larga duración e insulina de corta acción, lispro, como bolo. Si se usa insulina glargina basal, ésta se administra a la hora de acostarse y la dosis se titula como se muestra la tabla 10. La insulina en bolo se administra 15 minutos antes de cada comida. La dosis suplementaria de la insulina de corta acción (lispro) se calcula de acuerdo con las glucometrías preprandiales. La tabla 11 indica la dosis inicial recomendada de insulina y la tabla 12 indica las correcciones con insulina para el tratamiento con base en la escala suplementaria descrita en las pautas de la Sociedad de Endocrinología (40).

Tabla 10. Dosis recomendada de insulina basal.

Glucometría en ayunas (mg/dl)	Cambio de la dosis basal de insulina
>200	Aumentar bolo basal 20 %
140-90	Aumentar bolo basal 10 %
70-100	Disminuir bolo basal 10 %
<70	Disminuir bolo basal 20 %

Tabla 11. Dosis total recomendada de inicio de insulina.

HBA1C %	Dosis total de inicio U/kg
<6.5	0.3
6.5-8	0.4
>8.5	0.5
>de 70 años independiente de HBA1C	0.3

Tabla 12. Dosis suplementaria de insulina preprandial.

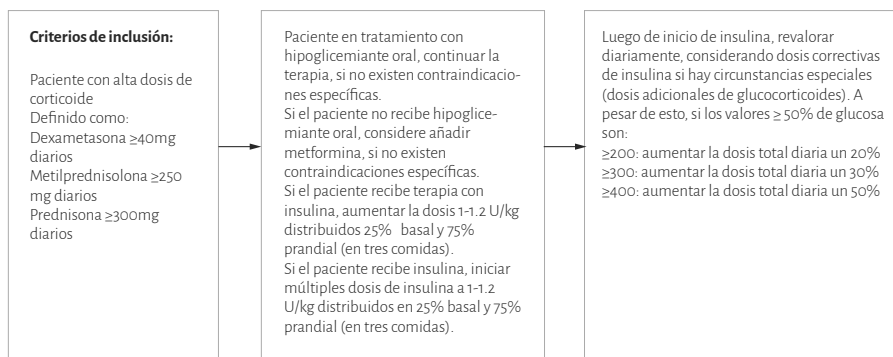
Glucosa en sangre (mg/dl)	Dosis suplementaria de insulina (U)
>141-180	4
181-220	6
221-260	8 preprandial y si la glucemia es > 250 descartar cetoacidosis
261-300	10
301-350	12
351-400	14
>400	Aplicar protocolo institucional

En hiperglucemias persistentemente mayores de 300 mg/dl, usar esquemas más agresivos, como infusión endovenosa de insulina o una dosis mayor en bolo-basal o correcciones más frecuentes con insulinas de acción rápida (41).

Con el uso de dosis altas de glucocorticoides, generalmente en el contexto de enfermedades oncológicas (41-44), que alcanzan más de 250 mg/dl de glucometrías en más de dos ocasiones sin diabetes tipo I o falla renal (creatinina > de 2 mg/dl), se logró disminuir los niveles de glucemia sin llegar a niveles clínicamente aceptables; pero sin aumentar significativamente los episodios de hipoglucemia y sin ninguna hipoglucemia severa. Además, se encontró que a más ciclos de quimioterapia se requería más

dosis de insulina para controlar la hiperglucemia, que aunque no fue estadísticamente significativa, sí se sugiere un aumento de la resistencia a la insulina en estos pacientes (figura 1).

Figura 2.



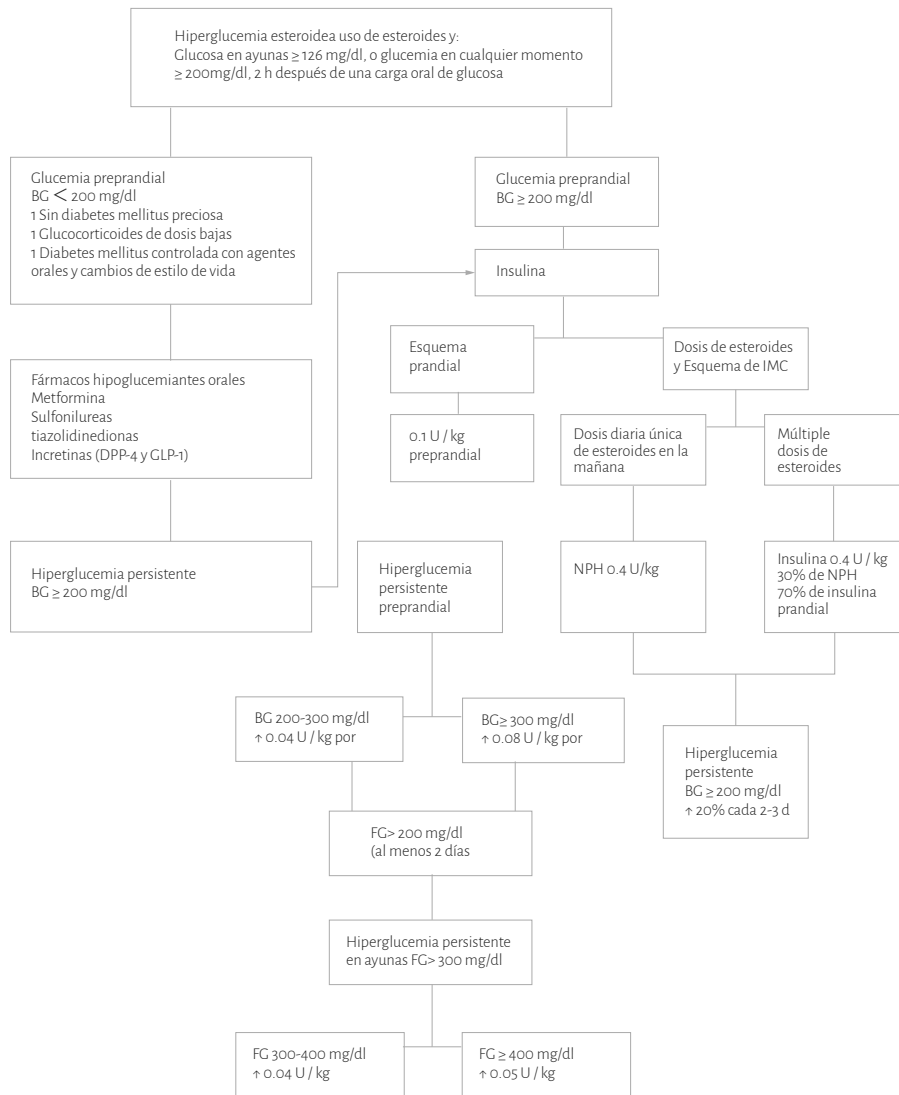
Modificada de Brady V, Thosani S, Zhou S, Bassett R, Busaidy NL, Lavis V. Safe and effective dosing of basal-bolus insulin in patients receiving high-dose steroids for hyper-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone chemotherapy. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 874-879.

En pacientes con anorexia, se aplica insulina solamente si el paciente consume más del 50% de las comidas inmediatamente al terminar éstas y realizar diariamente la revisión de los valores de las glucometrías y ajustar las dosis de insulina de acuerdo con la tendencia de éstos y usualmente hacer el ajuste en los bolos preprandiales y solamente aumentar las dosis del bolo basal si aumenta el nivel de glucemia nocturna y/o si hay hiperglucemia entre las comidas. Aquellos pacientes previamente con diabetes, tenían un mayor índice de masa corporal y requerían una dosis mayor de insulina basal y una mayor dosis de insulina diaria. La recomendación final en estos pacientes es la de aplicar un bolo basal del 25% del requerimiento de insulina y distribuir antes de cada comida el 75% restante, asegurando un monitoreo cercano para evitar hipoglucemia y de todas maneras se reconoce el estrecho margen para evitar hipoglucemias (45).

Concluimos que no existen algoritmos estandarizados para el tratamiento de estos pacientes. El conocimiento del perfil del paciente, la fisiopatología y la farmacodinamia, permitirá una correcta individualización de cada caso, para mejores resultados.

Algoritmo planteado por Tamez-Pérez HE et al. Steroid hyperglycemia: A narrative review

ALGORITMO: HIPERGLICEMIAS Y USO DE CORTICOESTEROIDES



Bibliografía

- A. Roberts, J. James, K. Dhatariya. Diabetes UK Position Statements Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet. Med.* 35, 1011–1017 (2018).
- Swafe L, Narwani V, Stavrika C, Dhatariya K. How frequently are bedside glucose levels measured in hospital inpatients on glucocorticoids? *Clin Med* 2014; 14: 327–328.
- NHS Digital. National Diabetes Inpatient Audit (NaDIA) –2017. Available at <https://digital.nhs.uk/catalogue/PUB30248> Last accessed 21 March 2018.
- Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Prevalence of long-term oral glucocorticoid prescriptions in the UK over the past 20 years. *Rheumatology* 2011; 50: 1982–1990
- Fernandes S, McKay G. Prednisolone. *Practical Diabetes* 2013; 30: 251e–252e
- Geer EB, Islam J, Buettner C. Mechanisms of glucocorticoid-induced insulin resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43: 75–102.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798–1807.
- Fain JN. Effects of Dexamethasone and 2-Deoxy-D-Glucose on Fructose and Glucose Metabolism by Incubated Adipose Tissue. *J Biol Chem.* 1964;239:958-62
- Lecocq FR, Mebane D, Madison LL. The Acute Effect of Hydrocortisone on Hepatic Glucose Output and Peripheral Glucose Utilization. *J Clin Invest.* 1964;43:237-46.
- Bjorntorp P. Do stress reactions cause abdominal obesity and comorbidities? *Obes Rev.* 2001;2:73-86
- Reynolds RM, Walker BR, Syddall HE, Whorwood CB, Wood PJ, Phillips DI. Elevated plasma cortisol in glucose-intolerant men: differences in responses to glucose and habituation to venepuncture. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1149-53
- Seckl JR. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenases: changing glucocorticoid action. *Curr Opin Pharmacol.* 2004;4:597-602
- Barthel A, Schmolli D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;285:E685-92
- Vander Kooi BT, Onuma H, Oeser JK, et al. The glucose-6-phosphatase catalytic subunit gene promoter contains both positive and negative glucocorticoid response elements. *Mol Endocrinol.* 2005;19:3001-22.
- Saad MJ, Folli F, Kahn JA, Kahn CR. Modulation of insulin receptor, insulin receptor substrate-1, and phosphatidylinositol 3-kinase in liver and muscle of dexamethasone-treated rats. *J Clin Invest.* 1993;92:2065-72.

- Zinker B, Mika A, Nguyen P, et al. Liver-selective glucocorticoid receptor antagonism decreases glucose production and increases glucose disposal, ameliorating insulin resistance. *Metabolism*. 2007;56:380-7
- Macfarlane DP, Forbes S, Walker BR. Glucocorticoids and fatty acid metabolism in humans: fuelling fat redistribution in the metabolic syndrome. *J Endocrinol*. 2008;197:189-204
- Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature*. 2001;414:799-806
- Ruzzin J, Wagman AS, Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia*. 2005;48:2119-30.
- Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11:11-8.
- Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;93(Suppl 1):S52-9
- Van Raalte DH, van Leeuwen N, Simonis-Bik AMC, et al. Glucocorticoid Receptor Gene Polymorphisms are Associated with Reduced First-phase Glucose-Stimulated Insulin Secretion and Disposition Index in Women, but not in Men. *Diabet Med*. 2012;29:e211-6.
- Trence DL. Management of patients on chronic glucocorticoid therapy: an endocrine perspective. *Prim Care* 2003; 30: 593-605
- Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2020
- El Ghandour S, Azar S. Incretin based therapy in the management of steroid induced diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2014; 10: 360-363
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, Seley JJ, Van den Berghe G. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in noncritical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 16-38
- Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Miñambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes*. 2014;6(1):9-20
- Moghissi ES, Korytkowski M, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologist and American Diabetes Association consensus statement on in patients glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119-1131.28.

- International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40: 155-157.
- Clore J, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15:469-74
- Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013;345: 274-277.
- Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Journal of Diabetes* 6 (2014) 9-20
- Burt MG, Drake SM, Aguilar-Loza NR, Esterman A, Stranks SN, Roberts GW. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Internal Medicine Journal*. 2015.
- Campbell PJ, Gerich JE. Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70:1114-18).
- Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi SE; Society of Hospital Medicine Glycemic Control task Force. Subcutaneous insulin order sets and protocols: effective design and implementation strategies. *J Hosp Med* 2008; 3 (Suppl.): 29-41.
- Corsino L, Dhataria K, Umpierrez G. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitalized patients. In *Endotext* [Internet]. Available from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279093/>
- Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013; 345: 274-277.
- Brady V, Thosani S, Zhou S, Bassett R, Busaidy NL, Lavis V. Safe and effective dosing of basal-bolus insulin in patients receiving high-dose steroids for hyper-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone chemotherapy. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 874-879.
- Tatsuno I, Sugiyama T. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus is a risk for vertebral fracture during glucocorticoid treatment. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011; 93: e18-e20.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:16-38.
- Hawkins K, Donihi AC, Korytkowski MT. Glycemic management in medical and surgical patients in the non-ICU settings. *Curr Diab Rep* 2013; 13:96-106.

- Najman A, Andre K, Gorin NC: [Influence of comorbidities on decision caring of malignant haematological diseases]. *Bull Cancer* 2009; 96:563-570.
- Paulsen Ø, Aass N, Kaasa S, et al. Do corticosteroids provide analgesic effects in cancer patients? A systematic literature reviews. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46:96-105.
- Roscoe JA, Heckler CE, Morrow GR, et al. Prevention of delayed nausea: A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study of patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30:3389-3395.
- Brady V, Thosani S, Zhou S, Bassett R, Busaidy NL, Lavis V. Safe and effective dosing of basal-bolus insulin in patients receiving high-dose steroids for hyper-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone chemotherapy. *Diabetes Technol Ther* 2014; 16: 874-879.
- Héctor T, Dania Flores, René R, et al. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes* 2015 July 25; 6(8): 1073-1081

Hipercalcemia e hipocalcemia en el paciente oncológico

Dra. Karina Aguirre¹

¹ Endocrinóloga Hospital Metropolitano de Quito

Dentro de las urgencias metabólicas que se presentan en pacientes oncológicos y que ponen en riesgo la vida, se encuentran las alteraciones en los niveles de calcio. La presente revisión abordará el manejo de éstos.

Hipercalcemia

Principios Generales

Se define así a una concentración sérica de calcio, mayor a 10 mg/dl o calcio iónico mayor a 5.6 mg/dl. Es la urgencia metabólica más frecuente en pacientes con cáncer, con una incidencia de 10-30 % (1). Sin embargo, a menudo no se diagnostica por falta de sospecha clínica, ya que los síntomas son inespecíficos y pueden confundirse con los de la enfermedad de base, lo que retrasa su tratamiento.

Se puede clasificar como leve (10–12 mg/dl calcio sérico; 5.6–8 mg/dl calcio ionizado), moderada (12.1–14 mg/dl calcio sérico; 8.1–10 mg/dl calcio ionizado) y severa o crisis hipercalcémica (>14 mg/dl calcio sérico; >10 mg/dl calcio ionizado) (3-5).

A pesar de que ha sido asociada con casi todas las malignidades, es más frecuente en algunos tumores como pulmón (27,3%); mama (25,7%); mieloma (7,3%); cabeza y cuello (6,9%); primario desconocido (4,7%); linfoma y/o leucemia, renal y gastrointestinal (4%) (2).

El efecto de la hipercalcemia es sistémico, afecta diferentes órganos y sistemas y dependiendo de su severidad puede ser más peligrosa que el cáncer.

Etiología y fisiopatología

La hipercalcemia maligna es comúnmente causada por incremento en la resorción ósea con pérdida de calcio desde el hueso. Existen 4 mecanismos primarios por los que esto puede ocurrir (tabla 1) (7-9).

Tabla 1. Mecanismos de hipercalcemia maligna.

Mecanismo fisiopatológico	Frecuencia (%)	Metástasis óseas	Agente causal
Hipercalcemia humoral	80	Mínima o ausente	PTHrP
Hipercalcemia osteoclástica local	20	Común, extensas	Citoquinas, quimosinas, PTHrP
Linfomas secretantes de 1,25 OH vitamina D	<1	variables	1,25 OH vitamina D
Hiperparatiroidismo ectópico	<1	variables	PTH

1. Hipercalcemia humoral maligna secundaria a la producción de una proteína similar a PTH.

Proteína relacionada con parathormona (PTHrP)

Es la causa de aproximadamente un 80% de casos de hipercalcemia en pacientes con cáncer. Esta proteína comparte homología con la parathormona a nivel del extremo amino terminal, por lo que permite la activación de la vía de acción de la parathormona pos-receptor incrementando la resorción ósea, reabsorción tubular distal de calcio e inhibición del transporte tubular proximal de fosfatos, lo que en conjunto lleva al desarrollo de hipercalcemia (6).

2. Hipercalcemia osteoclástica local asociada con destrucción ósea local extensa y factores activantes de osteoclastos.

Aproximadamente un 20% de casos de hipercalcemia relacionada con malignidad se dan por osteolisis metastásica local por liberación de factores parácrinos como citocinas TGF- α y β (factor transformador de crecimiento), TNF- α (factor de necrosis tumoral), TNF- β , IL-1 (interleukina-1), IL-2 (interleukina-2) e IL-6 como es el caso del mieloma múltiple. Estos factores estimulan la actividad osteoclástica sin efecto directo en células tumorales y sin el incremento compensatorio de formación ósea mediada por osteoblastos (9-10).

El compromiso óseo metastásico que se presenta en cáncer de pulmón, mama, mieloma múltiple y menos frecuente en linfoma y leucemia está asociado con esta resorción ósea inducida por osteoclastos, que lleva a pérdida ósea difusa en el esqueleto o a lesiones líticas focales. Se presenta con cifras normales de fosfatos en sangre y disminuidas de parathormona.

3. Hipercalcemia por producción de 1,25 hidroxí vitamina D

Otro mecanismo identificado es el incremento en la producción de 1,25 hidroxí vitamina D, metabolito de la vitamina D₃ que se observa en ciertos linfomas (más frecuentemente tipo Hodgkin) (5-7).

El calcitriol (1,25 OH vitamina D) aumenta la resorción ósea osteoclástica y la absorción de calcio intestinal con reducción del aclaramiento renal (8-9).

4. Secreción ectópica de PTH

A pesar de ser extremadamente raro (8 casos descritos) el cuarto mecanismo de hipercalcemia se debe a que la PTH producida por el tumor es estructuralmente idéntica a la producida por las paratiroides (3-5).

Todos estos mecanismos de hipercalcemia se exacerban y potencian si se acompañan de inmovilización, deshidratación, así como tratamientos en base a tiazidas (2-5).

Cuadro clínico

Los síntomas de la hipercalcemia son múltiples e inespecíficos y se correlacionan con el grado de hipercalcemia y la rapidez de instauración de la misma (tabla 2).

A nivel neurológico incluye fatiga, debilidad muscular, hiporreflexia, letargia, apatía, alteraciones en la percepción y comportamiento, estupor y coma.

A nivel cardiovascular puede producir bradiarritmias, bloqueo AV de segundo grado, bloqueos AV completos y en niveles mayores a 20 mg/dl paro cardíaco. Los hallazgos electrocardiográficos incluyen acortamiento del intervalo QT, patrón de bloqueo de rama, depresión del segmento ST y ensanchamiento de la onda T.

Los síntomas gastrointestinales son comunes e incluyen náusea, anorexia, vómito, constipación y en casos severos, íleo. Úlcera péptica y pancreatitis son extremadamente raras en la hipercalcemia maligna.

Los niveles elevados de calcio sérico disminuyen la capacidad renal de concentrar la orina resultando en poliurea, polidipsia y depleción de volumen, con subsecuente reducción de filtrado glomerular y daño tubular.

Con hipercalcemia persistente se incrementan los depósitos microscópicos de calcio en el riñón, lo que lleva a falla renal progresiva, nefrocalcinosis y nefrolitiasis (4).

Además, a nivel de piel, prurito generalizado puede estar presente, pero es infrecuente.

Tabla 2. Signos y síntomas de hipercalcemia.

Sistema	Signos y síntomas
Neurológico	Debilidad muscular, fatiga, hiporreflexia, letargia, estupor y coma
Cardiovascular	QT corto, depresión segmento ST, bloqueo 2do grado, bradiarritmias, arresto cardíaco.
Gastrointestinal	Náusea, vómito, constipación, íleo, enfermedad ácido péptica, pancreatitis.
Renal	Poliurea, polidipsia, insuficiencia renal, nefrocalcinosis, nefrolitiasis.
Dermatológico	Prurito

Diagnóstico

La exploración física es poco útil para hacer el diagnóstico de hipercalcemia.

Los pacientes con hipercalcemia sin diagnóstico previo de enfermedad oncológica, deben ser explorados cuidadosamente en búsqueda de signos de malignidad.

La hipercalcemia se diagnostica por la medición de calcio sérico o ionizado. Si se mide el calcio sérico total, se debe corregir para el nivel de albúmina sérica.

El calcio corregido se calcula de acuerdo con la siguiente fórmula:

Calcio corregido = calcio total + $[0,8 \times (4,0 - \text{albúmina})]$.

Se deben monitorizar los niveles de creatinina, electrolitos y fosfatasa alcalina. Un bajo nivel de cloro sérico ($<100 \text{ mEq/l}$) sugiere hipercalcemia maligna (2).

La medición de los niveles de PTHrP no es necesaria para el diagnóstico, pero puede ser útil para comprender el mecanismo de la hipercalcemia y la evaluación de pronóstico y respuesta a tratamiento con bifosfonatos.

El estudio de Grill y Gurney (Lancet, 1993) informó que los pacientes con niveles séricos de PTHrP superior a 12 pmol/l son menos sensibles a los bifosfonatos y se asociaron con un mayor riesgo de hipercalcemia recurrente dentro de los 14 días (6).

Diagnóstico diferencial

Se recomienda confirmar todo nivel elevado de calcio con un valor de calcio iónico antes de iniciar cualquier tratamiento, ya que múltiples condiciones médicas pueden afectar los niveles de calcio sérico reportados por el laboratorio (estados de hiperalbuminemia o hipoalbuminemia, desórdenes ácido base, hiperfosfatemia aguda, mieloma múltiple y más) (3).

En aquellos pacientes muy sintomáticos el tratamiento debe iniciarse antes de la confirmación solo si la historia clínica sugiere un posible estado hipercalcémico.

Es raro que un cáncer oculto lleve a hipercalcemia, dado que la mayoría de pacientes con hipercalcemia maligna tienen un tumor primario principal o compromiso óseo difuso, fácilmente detectable en una evaluación inicial.

La presencia de hipercalcemia asintomática de larga evolución y el grado de hipercalcemia <12 mg/dl es síntoma de hiperparatiroidismo, mientras un inicio agudo y niveles de calcio mayores de 12 mg/dl sugieren hipercalcemia maligna (11).

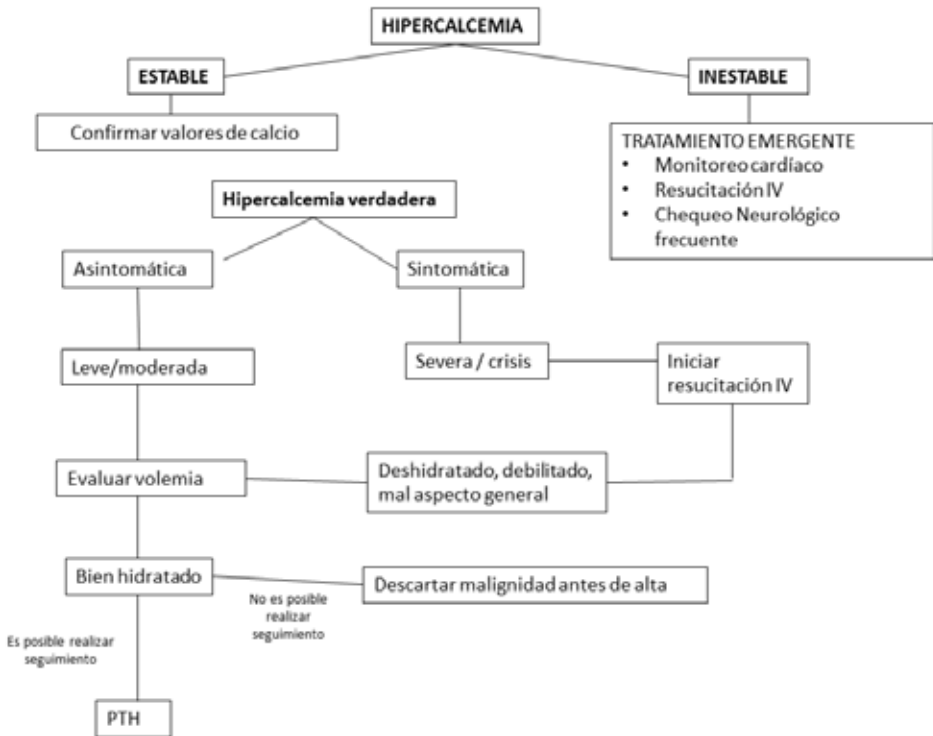
En pacientes en los cuales la causa de hipercalcemia no es evidente, el paso más importante en su manejo es obtener el valor de PTH sérica.

La mayoría de pacientes con hiperparatiroidismo tienen niveles de PTH incrementados o normal altos, mientras todos los pacientes con hipercalcemia asociada a cáncer tienen niveles bajos (11).

Tratamiento

En el escenario de hipercalcemia en emergencia, la estabilización y reducción de los niveles de calcio por medio de hidratación es la meta principal. (figura 1).

Figura 1. Algoritmo de manejo de hipercalcemia en emergencia.



Después de la corrección, se requiere una terapia a largo plazo para controlar la causa de base de la hipercalcemia, a través de la inhibición del crecimiento tumoral y administración de agentes que reduzcan el recambio óseo.

1. Hidratación

Los pacientes con hipercalcemia, frecuentemente, presentan depleción de volumen de aproximadamente 5 a 10 litros como resultado del defecto renal para concentrar la orina inducida por la hipercalcemia, además de una ingesta oral reducida causada por náusea y vómito.

Para combatir esta deshidratación severa, la principal vía de tratamiento incluye fluidos intravenosos para restaurar el volumen intravascular, incrementar el clearance de calcio renal y disminuir los niveles séricos de calcio por dilución.

Si el paciente no presenta falla renal o falla cardíaca, se debe administrar 1 a 2 litros de solución salina normal (0.9%) en bolo seguido de 200 a 250 ml/hora. Es importante el monitoreo frecuente de niveles séricos de calcio y otros electrolitos séricos, así como la volemia del paciente (7-9).

En pacientes con falla renal severa o falla cardíaca significativa, la hidratación no será efectiva en forzar calciuresis y por tanto estos pacientes requerirán de diálisis para corregir su hipercalcemia.

La hipercalcemia leve puede ser tratada sin hidratación intravenosa.

2. Diuréticos de asa

En el pasado los diuréticos de asa (furosemida) eran usados de forma rutinaria en el manejo de hipercalcemia por su efecto al incrementar la excreción renal de calcio. Sin embargo, en recientes revisiones LeGrand y col (2008) se cuestionó su uso ya que lleva a depleción de volumen, la hipocalemia, empeora la hipercalcemia y requiere de monitoreo intensivo de diuresis y electrolitos (6).

Se concluye, entonces, que solo deben ser usados para revertir sobrecargas agresivas de volumen en pacientes con signos de sobrecarga hídrica.

3. Otros tratamientos

Otras terapias farmacológicas no son iniciadas en emergencia, debido a que su efecto toma múltiples horas, días o incluso semanas para lograr su acción; sin embargo, en casos muy severos deben considerarse.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos bloquean la reabsorción osteoclástica del hueso y han revolucionado el tratamiento de la hipercalcemia maligna. Deben ser administrados tan pronto como la hipercalcemia sea diagnosticada.

Son poderosos inhibidores de la resorción ósea osteoclástica y adicionalmente reduce el dolor óseo metastásico, retrasan el inicio de enfermedad ósea progresiva en varios tipos de cáncer, incluidos el de mama, mieloma múltiple y pulmón.

En la actualidad, la FDA ha aprobado para el tratamiento de hipercalcemia maligna a varios bifosfonatos como son: ácido zoledrónico, ibandronato, pamidronato y etidronato, de los cuales, por su aplicación intravenosa, los más utilizados son el pamidronato (60-90 mg IV durante 2-4 horas) y ácido zoledrónico (4 mg IV durante 15 minutos).

El ácido zoledrónico debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal, y su dosis debe ajustarse de acuerdo al cálculo del aclaramiento de creatinina. Este bifosfonato ha mostrado ser superior por lograr normocalcemia más rápidamente, por más tiempo y en más pacientes, además de requerir sólo 15 minutos para su aplicación.

Con el uso de un bifosfonato los niveles de calcio disminuyen en aprox. 12 horas, alcanzan el nadir en 4 a 7 días, por lo que los niveles de calcio deben ser monitorizados 1 semana después de la aplicación. Si hay una respuesta incompleta, se puede repetir la infusión (9-10).

El uso de bifosfonatos resulta en normocalcemia en la mayoría de pacientes. Sin tratamiento para la condición de base, la hipercalcemia recurrirá en 2 a 4 semanas y el tratamiento necesitará repetirse.

Calcitonina

La calcitonina es raramente usada, a pesar de su rápida acción, dado que su efecto es de corta duración (2 a 3 días) y las dosis repetidas son menos efectivas porque el paciente desarrolla tolerancia, como consecuencia de una regulación a la baja en los receptores de calcitonina, a nivel de osteoclastos.

La calcitonina puede ser usada de inicio junto con bifosfonatos, en casos de síntomas severos o niveles muy elevados de calcio, para lograr una rápida respuesta mientras actúan los bifosfonatos.

La dosis usual de calcitonina es 100 U subcutáneas hasta 3 veces al día, por 1 a 2 días.

Glucocorticoides

Los más usados comúnmente son prednisona 60 mg por vía oral, una vez al día, hidrocortisona 100 mg IV cada 6 horas. Deben considerarse en pacientes con mieloma múltiple y linfoma por su efecto en reducción de síntesis de 1, 25 OH vitamina D (5).

El nitrato de galio, mitramicina, ha caído en desuso, desde la introducción de los bifosfonatos, debido a su pobre perfil clínico (mayor toxicidad y baja eficacia).

No se debe olvidar que el tratamiento de la enfermedad subyacente con la quimioterapia y la radioterapia puede controlar con éxito la hipercalcemia.

Un punto relevante que se considera al momento de tratar casos de hipercalcemia maligna, es que la mayoría de pacientes la desarrollan en estadios terminales de su enfermedad, lo que obliga siempre el mantener en mente las metas de tratamiento y el pronóstico del paciente (5, 7).

Denosumab

Es un anticuerpo monoclonal humano que se une a RANKL para inhibir la formación, función y supervivencia de osteoclastos.

Actualmente, está aprobado por la FDA para su administración de 120 mg cada 4 semanas para pacientes con metástasis óseas por tumores sólidos, y para pacientes con tumores óseos de células gigantes, no susceptible de curación quirúrgica.

Un análisis integrado de estudios en fase III mostró que solo 1.7% de pacientes tratados con denosumab y 2.7% tratados con ácido zoledrónico presentaron hipercalcemia maligna (5,8).

Estudios en fase III muestran que previene hipercalcemia maligna en pacientes con cáncer en etapas avanzadas con compromiso óseo. En estos estudios, pacientes con cáncer de mama tuvieron hasta 52 % menos incidencia de hipercalcemia con denosumab frente a ácido zoledrónico (8).

En otros estudios, en pacientes con hipercalcemia persistente, a pesar de la administración de bifosfonatos, denosumab mostró efectividad en la reducción de niveles de calcio a valores menores de 11.5 mg/dl en casi el 80% de pacientes, y se mantuvo por una media de 26 días. Dentro del perfil de seguridad se reportó como eventos adversos más comunes náusea, febrícula y progresión de hipercalcemia asociada con cáncer hasta en 20% de pacientes. Y concluyen con que denosumab es el tratamiento de elección para casos de hipercalcemia que persiste a pesar de la administración intravenosa de bifosfonatos (8). Además, se demostró que denosumab prolonga el tiempo de aparición de la primera hipercalcemia hasta en el 37% de pacientes, comparado con ácido zoledrónico (OR 0,63 CI 0.41–0.98) (5,8).

Hipocalcemia

Si bien la hipercalcemia es una de las más frecuentes alteraciones metabólicas encontradas en cualquier tipo de cáncer, la hipocalcemia, por el contrario, es una manifestación rara, especialmente en cáncer con compromiso óseo.

A pesar de su baja frecuencia, se registran casos que lo han presentado con resultados refractarios al tratamiento.

Principios generales

Se define como hipocalcemia a un nivel de calcio sérico < 8,5 mg/dl (13).

La hipocalcemia sintomática es una complicación frecuente posterior a cirugía de tiroides, por la resección accidental de la paratiroides. Recientemente también ha sido descrito debido al uso de los bifosfonatos.

Epidemiología nacional y local

Se observa en 39% de los pacientes tratados con ácido zoledrónico y causa más complicaciones en pacientes con deficiencia de vitamina D preexistente (13).

También puede ser una complicación de las metástasis osteoblásticas (cáncer de mama, cáncer de próstata) o síndrome de lisis tumoral.

Etiología y fisiopatología

La regulación de calcio es esencial para la función normal de las células, transmisión neural, estabilidad de la membrana, estructura ósea, coagulación y señalización intracelular.

Del calcio corporal total, 99% se encuentra en los huesos y 1% está presente en los líquidos extracelulares. Dado que el calcio sérico está controlado por la PTH, la cirugía de la tiroides con resección accidental de la paratiroides puede causar hipocalcemia (13-14).

Otras causas de hipocalcemia en pacientes con cáncer son la hipoalbuminemia, hipomagnesemia debido a tratamiento con cisplatino, hiperfosfatemia, fármacos como calcitonina y bifosfonatos, y deficiencia de vitamina D, relacionado con disminución de la ingesta.

Siendo la causa más frecuente, la secundaria al uso de bifosfonatos, ya que los bifosfonatos intravenosos (ácido zoledrónico) y denosumab se caracterizan por suprimir de forma efectiva y rápida la resorción ósea.

Debido a este efecto antiresortivo sostenido los resultados son el ingreso de calcio hacia el hueso, con alto recambio óseo (metástasis óseas) poniendo al paciente en alto riesgo de desarrollar hipocalcemia severa (15).

Tabla 3. Factores de riesgo que contribuyen a hipocalcemia inducida por bifosfonato.

Cáncer metastásico
Malnutrición
Falla renal
Deficiencia de 25 OH vitamina D
Hipomagnesemia
Malabsorción

El uso de denosumab también está asociado con riesgo incrementado de desarrollar hipocalcemia en algún grado, en comparación con los controles.

La incidencia de hipocalcemia, después de altas dosis de denosumab varía entre 5.2% y 13% (15)

Especialmente pacientes con malnutrición y falla renal están en mayor riesgo para desarrollar efectos adversos, debido a mecanismos insuficientes de compensación para un estado de relativa hipocalcemia, como es el déficit de vitamina D o hipomagnesemia.

Clínica

La hipocalcemia aguda puede producir síncope, insuficiencia cardíaca congestiva y angina de pecho, debido a sus múltiples efectos cardiovasculares. Otros síntomas son disnea, debido a broncoespasmo y parestesias.

El examen clínico puede revelar sequedad de la piel, psoriasis, cataratas, edema de papila, estridor, sibilancias, disfagia, bradicardia, galope y espasmos musculares (signo de Chvostek, signo de Trousseau), irritabilidad, confusión, alucinaciones y convulsiones.

La hipocalcemia aguda causa prolongación del intervalo QT, que puede dar lugar a arritmias ventriculares.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante la determinación de calcio sérico y albúmina. Además, deben realizarse mediciones de magnesio, fósforo, y otros electrolitos.

Prevención

Es importante la identificación de pacientes en riesgo, pues es en ellos en quienes se recomienda la valoración y sustitución previa. Así, antes de la administración de bifosfonato o denosumab previamente hay que realizar sustitución de vitamina D.

Antes de realizar tiroidectomía, tomar valores basales de calcio y vitamina D y sustituir la última si los niveles son menores de 30 ng/dl.

Tratamiento

Los pacientes sintomáticos con hallazgos clínicos clásicos de hipocalcemia aguda, requieren de una intervención inmediata con calcio IV (100-300 mg de calcio en 5-10 min seguido por una infusión continua de calcio a 0,5 mg/kg/h con incremento hasta 2 mg/kg/h) hasta la repleción.

La mayoría de los pacientes con hipocalcemia crónica son diagnosticados por sospecha clínica y pruebas de laboratorio y son tratados con calcio por vía oral (1-3 g/día) (13).

La hipocalcemia sintomática puede dar lugar a colapso cardiovascular, hipotensión que no responde a la reanimación con líquidos y vasopresores y arritmias. Cuando es reconocida y se instaura un tratamiento adecuado, la hipocalcemia tiene un buen pronóstico.

Todos los pacientes tratados crónicamente con bifosfonatos deben recibir profilaxis con 500 mg oral de calcio y 400 UI de vitamina D una vez día (14).

Tabla 4. Tratamiento de hipocalcemia según su severidad.

Sistema	Signos y síntomas	Control de calcio
Leves	Calcio v.o. 2g/día Calcitriol 0,50 ug/día	1 a 2 veces x día
Severos (tetania, espasmos, etc)	Calcio IV 1 a 2 mg/kg/ hora Calcitriol 0,50 ug/día Magnesio IV 20 ml Sulfato de Mg 10% en 10 a 20 min seguido de 1 g/h/100 ml de volumen.	Cada 4 horas
Amenaza la vida (estridor, laringoespasma)	Calcio IV 2 viales de calcio (90 mg) en 10 min y mantener con 1-2 mg/kg/hora en solución dextrosada al 5% Calcitriol 0,50 ug/día Magnesio IV 20 ml sulfato de Mg 10% en 10 a 20 min seguido de 1g/h/100 ml de volumen	Cada 4 horas

Bibliografía

- Akira Shimada, Ichiro Mori, Isseki Maeda, et al. Physicians' attitude toward recurrent hypercalcemia in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer* (2015) 23:177–183.
- Jonathan Wagner. MD, Sanjay Arora. MD. Oncologic Metabolic Emergencies. *Emerg Med Clin N Am* 32 (2014) 509–525.
- Silvio A. Ñamendys-Silva, Marisol Hernández-Garay y col. Urgencias metabólicas en pacientes críticos con cáncer. *NutrHosp.* 2013;28(6):1851-1859.
- Andrew F. Stewart, M.D. Hypercalcemia Associated with Cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-9.
- Mimi I. Hu, Ilya Glezerman, Sophie Leboulleux, et al. Denosumab for Patients With Persistent or Relapsed Hypercalcemia of Malignancy Despite Recent Bisphosphonate Treatment. *J Natl Cancer Inst*;2013;105:1417–1420.

- Gurney H, Grill V, Martin TJ. Parathyroid hormone-related protein and response to pamidronate in tumour-induced hypercalcaemia. *Lancet* 1993; 341: 1611-3.
- Jason Adhikaree, Yvette Newby, SanthanamSundar; Denosumab should be the treatment of choice for bisphosphonate refractory hypercalcaemia of malignancy; *BMJ Case Rep* 2014.
- TakayasuKurata and Kazuhiko Nakagawa; Efficacy and Safety of Denosumab for the Treatment of Bone Metastases in Patients with Advanced Cancer. *Jpn J ClinOncol* 2012;42(8)663–669.
- Mitchell H. Rosner and Alan C. Dalkin. Onco-Nephrology: The Pathophysiology and Treatment of Malignancy-Associated Hypercalcemia. *Clin J Am SocNephrol* 7: 1722–1729, 2012.
- DoriSeccareccia MD CCFP(EM) MCIsc. Cancer-relatedhipercalcemia, Canadian FamilyPhysician , Vol 56: march 2010.
- M. S. Soyfoo& K. Brenner & M. Paesmans& J. J. Body. Non-malignant causes of hypercalcemia in cancer patients: a frequent and neglected occurrence, *Support Care Cancer* (2013) 21:1415–1419.
- David B. Endres. Investigation of hypercalcemia. *Clinical Biochemistry* 45 (2012) 954–963.
- Adrian P Noriega Aldave and ShikhaJaiswal. Severe resistant hypocalcemia in multiple myeloma after zoledronic acid administration:a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2014, 8:353.
- VeronikaKreutle, Claudine Blum, Christian Meier. Bisphosphonate induced hypocalcaemia – report of six cases and review of the literature. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13979.
- Body JJ, Bone HG, de Boer RH. Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab.*Eur J Cancer.* 2015 Sep;51(13):1812-21.

Dislipidemias en cáncer

Dra. Karina Aguirre¹

¹ Endocrinóloga Hospital Metropolitano de Quito

Principios generales

Las asociaciones encontradas entre dislipidemia y cáncer son variadas, así:

La dislipidemia como factor de riesgo para malignidad

La reprogramación metabólica ha surgido recientemente como una nueva característica del cáncer. La propuesta es que una alteración en el metabolismo celular en las células cancerígenas, incrementa la disponibilidad de materia prima para la proliferación celular descontrolada (1).

La mayoría de células de cáncer, sin importar su estirpe o tipo, reprograman su metabolismo para acumular intermediarios metabólicos, como fuentes de materia prima.

El efecto conocido como Warburg es una de las alteraciones metabólicas más importantes en cáncer, en la cual la célula neoplásica muestra una mayor captación de glucosa y uso de la misma por vías metabólicas alternas, incluso en presencia de oxígeno, con la finalidad de producir lactato y de esta forma desacoplar la glicólisis de la oxidación mitocondrial (1).

Hasta hace poco se dirigió la atención hacia los ácidos grasos y las alteraciones del metabolismo lipídico y su importancia en el metabolismo del cáncer.

El pool total de lípidos requerido para la síntesis de membranas en la división celular se deriva principalmente de ácidos grasos libres y en parte desde acetil CoA. Las células del cáncer surten su demanda de ácidos grasos, principalmente incrementando la síntesis de novo más que de fuentes exógenas y parcialmente desde acetilCoA (1).

Los ácidos grasos libres activados pueden luego ser utilizados en la síntesis de fosfolípidos de membrana (fosfatidilcolina, fosfatidiletanolamina) además de esteroides, esfingolípidos y lisolípidos que satisfacen las demandas de energía y proliferación. El resto de ácidos grasos activados cumplen funciones como moléculas de señal o se esterifican como triglicéridos o ésteres de colesterol y son almacenados en gotas de lípidos (1).

En el estudio de Roy y colaboradores (1) donde se evaluó la metabolómica de células de cáncer de ovario con pérdida de gen supresor de tumor Hsulf-1, se demostró que en las células de cáncer, el incremento en la síntesis de lípidos es debido a mayor expresión y actividad de enzimas lipogénicas. Estos cambios son regulados por vías metabólicas y de señalización oncogénicas. Además, se reporta que las células de cáncer contienen mayor número de gotas de lípidos, comparadas con células normales. Estas gotas son sitios de almacenamiento de triglicéridos y colesterol, que serán usados como fuentes de energía (1).

En base a este conocimiento, algunos estudios realizados buscaron asociación entre la presencia de dislipidemia y mayor incidencia de malignidad. Hong (13) demostró que la hipercolesterolemia era más frecuente en el grupo de pacientes con adenomas colorrectales (46.7% vs. 32.1%) con un OR = 1.954, 95% CI=0.981-3.893, p=0.057. Por tanto, los adenomas colorrectales proximales son más frecuentes en sujetos con hipercolesterolemia que en sujetos con colesterol LDL normal. (p=0.026). Sin embargo, no se han reportado otros resultados similares que lleven a pensar en esta asociación como causal.

Uso de estatinas como factor protector de malignidad

Por otro lado, los investigadores consideraron que las estatinas, por su acción inhibidora de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA), enzima que controla la biosíntesis de colesterol a través de la inhibición de la vía del mevalonato, podrían prevenir la adición de colesterol a proteínas esenciales (Ras y Rho) en la proliferación y migración de células de cáncer (4,8,10).

In vitro y en estudios con animales se ha demostrado que las estatinas tienen efecto anti carcinogénico en algunas líneas celulares de cáncer, incluyendo renal, de mama, macroglobulinemia y linfomas. Recientemente se demostró que las estatinas lipofílicas como la simvastatina inhiben el crecimiento celular, adhesión, invasión e inducen apoptosis en líneas celulares de cáncer endometrial (4,10).

En otras líneas de investigación la evidencia epidemiológica no sugiere asociación entre el uso de estatinas y reducción en la incidencia de cáncer de mama, pero sí apoya el efecto protector de las estatinas, especialmente simvastatina, sobre la recurrencia del cáncer de mama. Hacen falta, sin embargo, estudios que evalúen biomarcadores para identificar factores predictores de respuesta a esta terapia adyuvante con estatinas (5,8,9,10).

Dislipidemia secundaria a tratamiento de cáncer

El estudio TEAM (Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational) desarrollado en Japón fue diseñado para evaluar el perfil de lípidos en mujeres postmenopáusicas, con cáncer de mama temprano hormono sensible, que recibían como terapia adyuvante postoperatoria exemestane (inhibidor de aromatasa esterooidal), anastrozole (inhibidor de aromatasa no esterooidal) o tamoxifeno (modulador selectivo del receptor de es-

trógenos) ,reportó cambios en el perfil de lípidos entre pacientes con los diferentes tratamientos. Específicamente, un efecto beneficioso de tamoxifeno al reducir colesterol total, LDL y lipoproteína a. Anastrozole muestra ser más favorable que exemestane en sus efectos sobre HDL, mostrando un incremento contrario al efecto de exemestane (2).

Parece que es el tamoxifeno, posiblemente el tratamiento de elección para pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular secundaria a hiperlipidemia, mientras que no se demostró diferencias significativas sobre el perfil lipídico con los inhibidores de aromatasas (2).

Porta y colaboradores (3) desarrollaron un reporte sobre los efectos adversos del Everolimus (inhibidor de mTOR), tras haber sido aprobado por la FDA para tratamiento de cáncer renal de células claras, refractario a inhibidores del receptor tirosinkinasa del factor de crecimiento vascular endotelial (sorafenib – sunitinib), a fin de guiar en su uso ampliado. Este trabajo reporta dentro de los efectos adversos metabólicos una alteración de la glucosa hasta en el 57% de pacientes, versus un 25% en el grupo que recibe placebo. La incidencia de diabetes fue de 8% en el grupo de control; sin embargo, se presentó en pacientes que ya tenían glucosa alterada en ayunas, previo al tratamiento. Así también la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia fueron efectos comunes en el grupo de tratamiento, sin embargo la incidencia de hiperlipidemia que justifique tratamiento con estatina fue baja y no se registraron casos de hiperlipidemia severa que justificara la suspensión del tratamiento con everolimus.

De tal forma que las recomendaciones que se dieron, apoyadas en estos resultados mencionan que el desarrollo de hiperlipidemia no es un impacto inmediato en la salud del paciente, pero sí requiere de estrategias de control a largo plazo, por lo que sustentado en estudios de farmacocinética niegan interacción entre everolimus y atorvastatina y aseguran que el uso de simvastatina no afecta el clearance de everolimus, dando de esta manera luz verde a su uso, de ser necesario (3).

Desde hace pocos años se ha limitado el uso de L-Asparaginasa, tratamiento de leucemia linfoblástica y linfomas, por los efectos adversos presentados, entre los cuales está la hipertrigliceridemia, por un incremento endógeno de la síntesis de VLDL y reducción en la actividad de la lipoproteína lipasa (7). Un grupo importante objeto de estudio en este ámbito son los sobrevivientes de cáncer infantil, ya que su seguimiento más largo ha permitido evaluar el impacto metabólico del tratamiento recibido.

M. Van Waas (6) reporta que la radioterapia craneal y abdominal está fuertemente asociada con la presencia de componentes del síndrome metabólico, mientras que no se encontró asociación entre polimorfismos y el síndrome metabólico.

Dislipidemia como componente de síndrome metabólico en sobrevivientes de cáncer (11)

Principios generales

Los rangos de supervivencia para pacientes con cáncer han aumentado gradualmente. Para la edad en adultos tratados de cualquier cáncer está sobre el 50%, 78% para cán-

cer de próstata, 79% para cáncer de mama, 81% para enfermedad de Hodgkin y hasta 97% para cáncer testicular (11). La supervivencia en niños y adultos jóvenes sobrepasa el 80% a los 5 años. Como consecuencia, cobran más importancia los efectos tardíos y a largo plazo de los tratamientos para el cáncer.

En los sobrevivientes niños y adultos jóvenes se mencionan segundas malignidades y enfermedades cardiovasculares, como las más comunes que pueden afectar su expectativa y calidad de vida.

Los diferentes tipos de cáncer y modalidades de tratamiento pueden permitir diferenciar la etiología y contribuyen al conocimiento de la fisiopatología de la presencia de síndrome metabólico en sobrevivientes, para desarrollar estrategias de intervención.

Epidemiología

En sobrevivientes de enfermedad maligna hematológica de la infancia, la presencia del síndrome es mayor a 39% en aquellos que recibieron combinación de quimioterapia y radiación (craneal o corporal) y solo 8% en los que recibieron quimioterapia sola (11).

El síndrome metabólico se reportó hasta en 20% de sobrevivientes de tumores cerebrales que recibieron radioterapia craneal sola o con quimioterapia.

En sobrevivientes de sarcoma, que recibieron quimioterapia con o sin irradiación craneal o corporal, la prevalencia de síndrome metabólico fue 33% (11).

Los sobrevivientes menores de 40 años muestran prevalencia mayor, lo que sugiere un desarrollo temprano de síndrome metabólico.

Tratamiento

Tanto la cirugía y radioterapia como la quimioterapia y terapia hormonal pueden llevar a cambios en funciones metabólicas y endocrinas, que contribuyen con la presencia de síndrome metabólico. Sin embargo, son tratamientos de los cuales no podemos prescindir.

Lo indicado es para tener presente. Las complicaciones que por ellos se pueden presentar en fases tardías posterior a la remisión o control de la malignidad, a fin de poder tratarlas de forma oportuna.

Así, por ejemplo, en el tratamiento de cáncer cerebral, el uso de radioterapia tendrá su impacto a nivel de eje hipotálamo – hipófisis, según la dosis de radiación que se use. 18–24 Gy: Déficit aislado de GH; 30–50 Gy: déficit de FSH/LH, ACTH y TSH; > 60 Gy: panhipopituitarismo (11).

Para desarrollar programas de screening es necesaria más información sobre los grupos de sobrevivientes en riesgo y cuándo podrán ser susceptibles de detección. Mientras falte la información completa en cuanto a la etiología de la dislipidemia, el tratamiento será el mismo que en el resto de población y consistirá en cambios en el estilo de vida, que, de ser insuficientes, obligarán al inicio de fármacos dirigidos según el tipo

de dislipidemia, sin perder de vista que la búsqueda de la causa de dislipidemia en sobrevivientes de cáncer puede llevarnos a terapias específicas; así, en el caso de hipopituitarismo, estudios randomizados podrían ayudar a decidir si la sustitución con hormona de crecimiento o testosterona sirven para prevenir o tratar la dislipidemia en este grupo de pacientes.

Seguimiento

Un adecuado seguimiento y un programa de intervención en este grupo de pacientes requiere que los profesionales en contacto (especialistas o médicos de familia) se mantengan siempre alerta y pendientes de buscar las consecuencias del tratamiento de malignidad, sin importar de qué tipo fue éste.

Bibliografía

- Debarshi Roy, Susmita Mondal, Chen Wang, et al. Loss of HSulf-1 promotes altered lipid metabolism in ovarian cancer. *Cancer & Metabolism* 2014, 2:13.
- Y. Hozumi, K. Suemasu, H. Takei, et al. The effect of exemestane, anastrozole, and tamoxifen on lipid profiles in Japanese postmenopausal early breast cancer patients: final results of National Surgical Adjuvant Study BC 04, the TEAM Japan sub-study. *Annals of Oncology* 22: 1777–1782, 2011.
- Camillo Porta, Susanne Osanto, Alain Ravaud, et al. Management of adverse events associated with the use of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *European journal of cancer* 47 (2011) 1287–1298.
- Lara S. Yoon, Marc T. Goodman, et al. Statin use and survival in elderly patients with endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 137 (2015) 252–257.
- Thomas P Ahern, Timothy L Lash, Per Damkier, et al. Statins and breast cancer prognosis: evidence and opportunities. *Lancet Oncol* 2014; 15: e461–68.
- Marjolein van Waas, Sebastian J.C.M.M. Neggers, et al. Treatment factors rather than genetic variation determine metabolic syndrome in childhood cancer survivors. *European Journal of Cancer* (2013) 49, 668–675.
- B. Meyer, W. Hagen, W. Scheithauer, et al. L-Asparaginase-associated hyperlipidemia with hyperviscosity syndrome in a patient with T-cell lymphoblastic lymphoma. *Annals of Oncology* 14: 658–659, 2003.
- W. Yeo, C.H. Yip, F.K. Mo, E. Pang, et al. Lipid profiles of young Chinese breast cancer after adjuvant chemotherapy. *Annals of Oncology* 26 (Supplement 3): iii1–iii3, 2015.

- A role for statins in chemoprevention?. THE LANCET. Oncology Vol 5 July 2004.
- Seung Tae Kim, Jung Hun Kang, Jeeyun Lee, et al. Simvastatin plus capecitabine–cisplatin versus placebo plus capecitabine–cisplatin in patients with previously untreated advanced gastric cancer: A double-blind randomised phase 3 study. *European Journal of Cancer* (2014) 50, 2822–2830.
- Esther C de Haas, Sjoukje F Oosting, Joop D Lefrandt, et al. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol* 2010; 11: 193–203.
- V. Rosato, A. Zucchetto, C. Bosetti, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Annals of Oncology* 22: 884–889, 2011.
- Hong SH, Cha JM, Lee JI, Joo KR, et al. Association of hyper-LDL cholesterolemia with increased risk of colorectal adenoma. *Hepatogastroenterology*. 2014 Sep;61(134):1588-94
- Evan J.Walker; Andrew H. Ko; Elizabeth A. Hollyl, et al. Statin Use and Risk of Pancreatic Cancer: Results From a Large, Clinic-Based Case-Control Study. *Cancer* April 15, 2015.

06



Efectos en la función tiroidea

Seguimiento de la función tiroidea en pacientes sobrevivientes a trasplante de médula ósea

Dr. Eduardo Gonzalez-Flores¹

¹ Médico especialista en medicina interna y endocrinología, alta especialidad en enfermedades tiroideas. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México.

Introducción

El trasplante de médula ósea ha ganado uso como tratamiento de varias condiciones malignas y benignas, de origen, tanto hematológico como no hematológico. Existen reportes de diversas patologías secundarias que ocurren como consecuencia, tanto del propio proceso neoplásico primario como del tratamiento (quimioterapia, radioterapia) para éste. Entre estas condiciones, las que ocurren a consecuencia de afección a diversas glándulas endocrinas impactan negativamente sobre el hueso, la salud sexual y reproductiva, así como sobre la función tiroidea (1).

Se ha observado que la función tiroidea se encuentra frecuentemente alterada en los sobrevivientes a largo plazo, que recibieron trasplante de médula ósea. Los mecanismos propuestos comprenden el efecto que la radiación sistémica (como terapia de acondicionamiento previo al trasplante) ejerce sobre la función tiroidea, así como el efecto citotóxico que la quimioterapia puede tener (2).

En el caso de la radioterapia, la radiación tiene efectos profundos en las células vivas. A dosis altas provoca daño al material genético, mutaciones y muerte celular. El estrés oxidativo es otra fuente de daño celular, este se encuentra limitado por una serie de diversos mecanismos antioxidantes, tales como la vitamina C, glutatión peroxidasa y superóxido dismutasa. La radiación anual a la que una persona está expuesta es alrededor de 3 mSv. Esta dosis tiene un impacto menor comparado con el impacto que el estrés oxidativo genera. Si la dosis de radiación es incrementada, los mecanismos de

reparación del DNA se ven rebasados. El daño del DNA, a partir de la radiación, ocurre directamente o en forma indirecta a través de la formación de radicales libres. Además del daño al DNA, otros compartimentos celulares, como la membrana celular pueden verse afectados y diversas vías de señalización intracelular pueden verse afectadas por la radiación (3).

Principios generales de la fisiología tiroidea

La síntesis y liberación de la prohormona T₄ (3,5,3',5'-L-tretrayodotironina) y la hormona activa T₃ (3,5,3'-L-triyodotironina) son controladas mediante un eje endocrino de regulación negativa conocido como eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HPT). La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) es sintetizada y liberada del núcleo paraventricular hipotalámico y actúa sobre las células tirotrópicas en la hipófisis, para liberar tirotrópina u hormona estimulante de tiroides (TSH). La TSH, a su vez, actúa sobre un receptor específico (TSHR) que se encuentra en la superficie de las células foliculares tiroideas donde estimula la proliferación celular, así como síntesis y secreción de las hormonas T₄ y T₃). La T₃, la hormona activa, deriva predominantemente del metabolismo de la prohormona T₄. T₃ actúa sobre un grupo de receptores intracelulares conocidos como receptores de hormonas tiroideas (TR), de los cuales existen 2 variantes principales, la isoforma α_1 y α_2 . El eje de retroalimentación negativa depende de la acción de la T₃ sobre su receptor intracelular localizado en el hipotálamo e hipófisis para inhibir la síntesis y liberación de TRH y TSH. El estado eutiroideo normal es mantenido por este eje de retroalimentación negativa, que establece una relación inversa entre los niveles de TSH y las concentraciones de T₃ y T₄ circulantes, conocido como "tirostato". Las concentraciones sistémicas de hormonas tiroideas y la concentración de TSH varían significativamente entre los individuos, lo que indica que cada persona tiene un tirostato único (4).

La TSH es una glicoproteína compuesta por dos subunidades: la subunidad α que comparte con otras glicoproteínas (LH, FSH, HCG) y la subunidad β que es única para la TSH. El receptor de TSH (TSHR) pertenece a la familia de los receptores acoplados a proteínas G, que comparten, como característica estructural común, el poseer siete dominios transmembranales y que difiere de otros receptores en que es un receptor constitutivamente activo. Esta característica es regulada por la presencia de un ectodominio, el cual tiene una función de agonista inverso; la interacción de TSH con su receptor genera un cambio conformacional en la proteína que interrumpe la interacción entre la proteína G y su ectodominio, permitiendo la señalización intracelular. Esta última está dada por isoformas de proteína G que activan a la vía del cAMP (AMP cíclico) y la vía del IP₃ (inositol trifosfato) respectivamente (4).

Las hormonas tiroideas son transportadas al interior celular a través de proteínas transportadoras como son MCT8, MCT10 (transportadores de monocarboxilatos), OATP1C1 (proteína transportadora de ácidos orgánicos-1C1) así como LAT1 y LAT2 (transportadores de aminoácidos tipo L); estas proteínas no son específicas para el transporte de hormonas tiroideas; sin embargo, MCT8 parece ser la proteína dominante con base en que existen mutaciones inactivantes asociadas con el síndrome de Allan-Herndon-Dudley.

Previamente, se mencionó que la hormona T₃ es la hormona activa, mientras que T₄ es una prohormona, la cual requiere de ser modificada para dar lugar a la hormona activa. Existe un mecanismo enzimático que cataliza esta reacción mediante un grupo de selenoproteínas conocidas como monodesyodasas (DIO). Existen 3 proteínas DIO con funciones complementarias, cuyo objetivo es mantener niveles adecuados de T₃. DIO₁ se expresa predominantemente en la propia glándula tiroidea así como en hígado y riñón, es responsable de la mayor proporción de T₃ circulante en un momento dado. DIO₂ posee mayor eficiencia que DIO₁, se localiza en músculo esquelético, en el retículo endoplásmico. Su localización resulta estratégica para aportar T₃ directamente al núcleo celular y modular los efectos genómicos de las hormonas tiroideas. Mientras que DIO₁ y 2 favorecen y regulan la producción de T₃, DIO₃ inactiva y regula en forma negativa los niveles de T₃, de forma irreversible. Las monodesyodasas, así como los receptores nucleares de hormonas tiroideas constituyen un sistema dinámico, que se regula de forma espacio-temporal específica para, en algunos momentos, favorecer; y en otros, limitar los efectos tisulares de las hormonas tiroideas (5).

Epidemiología

La disfunción tiroidea en pacientes quienes recibieron trasplante de médula ósea es semejante, tanto en la población pediátrica como en la población adulta.

En el grupo de población pediátrica, Ishiguro et al., realizaron un estudio de cohorte para evaluar la prevalencia de la disfunción tiroidea a largo plazo, en pacientes con historia de trasplante de médula ósea durante la infancia o adolescencia. Para esto evaluó a 147 pacientes (80 hombres y 67 mujeres) sin antecedente de patología tiroidea; la media de edad al trasplante de médula ósea fue de 9.8 años y recibieron seguimiento durante 11.1 años; para el estudio el grupo fue categorizado de acuerdo con la edad de trasplante en aquellos menores de 9 años y aquellos mayores de 10 años. La evaluación realizada comprendió medición de TSH, T₃ libre, T₄ libre y prueba de estimulación con TRH. Durante el periodo de seguimiento, la proporción de pacientes menores de 9 años, que desarrolló hipotiroidismo fue de 31.9% y en el grupo mayor de 10 años la proporción fue de 22.8%; el tiempo al desarrollo de hipotiroidismo fue de 2.5 y 4.3 años en los grupos menores de 9 y mayores de 10 años, respectivamente (2).

En la población adulta la tendencia es semejante. En el estudio de Savani BN, et al., fueron estudiados 81 pacientes adultos (47 hombres, 34 mujeres) sobrevivientes al menos 3 años post-trasplante, mediante determinación de TSH, T₃ y T₄ totales, previo al trasplante y posteriormente en los meses 3 y 6, así como anualmente post trasplante. La incidencia acumulada de hipotiroidismo fue $40 \pm 5.9\%$. La mediana de tiempo transcurrido para el inicio del hipotiroidismo subclínico fue de 20 meses y para el caso del hipotiroidismo franco fue de 32 meses (6). En el caso de hipotiroidismo subclínico (T₃ y T₄ normales, TSH elevada), esta complicación ocurre entre el 7 al 15.5% (7).

En población latinoamericana no existen reportes de la prevalencia e incidencia de estas alteraciones.

Etiología y fisiopatología

El origen fisiopatológico de las alteraciones tiroideas en los pacientes que recibieron trasplante de médula ósea permanece poco claro.

Existen varios reportes que aportan información sobre la existencia de diversos mecanismos que pueden impactar la función tiroidea en diferentes niveles del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides.

El trabajo de Kauppila, evaluó de manera transversal a un grupo de 20 pacientes entre 16 y 50 años de edad, con diagnósticos hematológicos diversos (leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, linfoma linfoblástico, anemia aplásica, linfoma de Burkitt, linfoma no-Hodgkin) previamente acondicionados con irradiación al cuerpo completo. La evaluación de la función tiroidea se realizó mediante la prueba de estimulación con TRH (8) (prueba dinámica empleada para evaluar la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, así como el nivel de afección en casos de distiroidismo de origen obscuro), se midieron además T4, TSH y anticuerpos antimicrosomales (anti-TPO). Los resultados mostraron que en 7/35 pacientes existió una respuesta exagerada a TRH (>30 mUI/ml), lo que sugirió que el daño primario se encontraba en la propia glándula tiroides (9).

De forma complementaria, el estudio de Savani BN et al., buscó identificar los factores relacionados con la disfunción tiroidea, así como la contribución que diferentes regímenes de acondicionamiento y enfermedad de injerto contra huésped pudieran representar. Evaluó a 81 pacientes de forma longitudinal prospectiva, durante 3 años; incluyó a pacientes con síndromes mielodisplásicos, leucemia mieloide crónica y leucemia linfocítica aguda. Algunos recibieron acondicionamiento previo al trasplante de médula ósea mediante irradiación de cuerpo completo o de intensidad reducida, mediante fludarabina y ciclofosfamida. La evaluación de la función tiroidea se realizó a los 3,6 meses post-trasplante y anualmente en forma posterior, mediante la determinación de TSH, T3 y T4 totales, así como anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-TPO. El análisis de los resultados mostró que el uso de terapia inmunosupresora por más de 3 años indicada debido a la presencia de enfermedad injerto contra huésped estaba asociado con hipotiroidismo clínico (OR=2.6, IC 95%: 1.1-21.4, $p=0.04$) e hipotiroidismo subclínico (OR=3.8, IC 95%: 1.2-14.4, $p=0.03$). No hubo asociación alguna con la presencia de anticuerpos, lo que sugirió que el daño tiroideo no se encuentra mediado por inmunidad humoral y sugirió que el efecto pudiera estar dado por efecto citotóxico o bien mediado por inmunidad celular (6).

La autoinmunidad tiroidea, causa más frecuente de distiroidismo, ha sido observada igualmente en pacientes post trasplante de médula ósea. La literatura existente al respecto se limita a series de casos; estos reportan a pacientes que han desarrollado específicamente hipertiroidismo asociado a la presencia de anticuerpos anti-TSHR (enfermedad de Graves – Basedow) (10).

El mecanismo de autoinmunidad adoptiva ha sido propuesto para explicar la transferencia de un estado autoinmune proveniente de un donador hematológicamente sano a un receptor con una enfermedad hematológica severa; pero sin fenómeno autoinmune previo aparente (10).

Prevención

La etiología más común de las enfermedades tiroides es el mecanismo autoinmune. Este mecanismo está dado por la compleja interacción entre factores genéticos (polimorfismos en HLA) y factores ambientales. Dentro de los factores ambientales, el consumo de yodo y selenio son los factores de mayor relevancia. El yodo requiere de ser organificado para su incorporación en los residuos de tirosina en la tiroglobulina. La evidencia experimental sugiere que la ingesta excesiva de yodo está vinculada con una yodación específica de la tiroglobulina, que no ocurre cuando la ingesta de yodo es menor. La yodación excesiva de la tiroglobulina puede modificar la inmunogenicidad de la tiroglobulina al modificar ciertos epítomos en la proteína. Existen reportes que asocian el mayor consumo de yodo con mayor reclutamiento de células T en la tiroides (11).

El selenio (Se) es un elemento traza en diversos órganos del cuerpo. La glándula tiroidea posee la mayor cantidad de Se por gramo de tejido comparado con otros órganos (11). El papel del Se en la fisiología tiroidea es central, es un cofactor necesario para la actividad enzimática de las monodesyodasas, enzimas que regulan la concentración de T₃ circulante e intracelular (5). A diferencia del yodo, los niveles menores de Se se encuentran asociados con autoinmunidad tiroidea, específicamente con enfermedad de Graves-Basedow (11).

No existen estudios que vinculen el estatus de yodo y Se en pacientes que desarrollen disfunción tiroidea posterior al trasplante de médula ósea.

Independientemente de lo anterior, existen asociaciones que vinculan factores relacionados con el tratamiento y reacciones propias post trasplante, con el riesgo de disfunción tiroidea: el uso de terapia inmunosupresora por más de 3 años, debido, a enfermedad de injerto contra huésped (6), y el uso de irradiación de cuerpo completo, en particular los pacientes que recibieron >10 Gy en una sola dosis y el uso de esquemas basados en busulfán-ciclofosfamida (7). Si bien no existen herramientas que permitan la prevención del distiroidismo asociado con el trasplante de médula ósea, la información disponible permite identificar a los pacientes con mayor riesgo del desarrollo de esta complicación.

Algoritmo diagnóstico

Los pacientes que recibieron trasplante de médula ósea requieren de atención de por vida para detectar, prevenir y tratar enfermedades tiroideas (2).

La evaluación de la función tiroidea se realiza mediante el perfil tiroideo, batería de pruebas que cuantifican T₄, T₃, TSH; y en algunos laboratorios se ofrece la determinación de la captación de T₃, prueba que permite estimar cualitativamente la fracción libre de hormonas tiroideas y la afinidad de la globulina fijadora de hormonas tiroideas (TBG) por su sustrato (T₃ y T₄). Se recomienda que la vigilancia de la función tiroidea se realice de forma anual, a partir del trasplante de médula ósea. Si la alteración tiroidea identificada es compatible con hipotiroidismo subclínico, la vigilancia se deberá realizar cada 6 meses (7).

Tratamiento

La indicación del tratamiento sustitutivo hormonal con levotiroxina está en función del síndrome tiroideo identificado (hipotiroidismo, hipotiroidismo subclínico e hipertiroidismo) y el estado clínico del paciente.

Los objetivos del tratamiento del hipotiroidismo son el aliviar los síntomas del distiroidismo, restaurar el eutiroidismo en los tejidos corporales y normalizar el valor de TSH sérica, la cual es un marcador subrogado de la acción tisular de las hormonas tiroideas (12).

Hipotiroidismo

Se trata de una condición patológica en la cual existe producción insuficiente de las hormonas tiroideas. Como condición clínica se caracteriza por incremento en los valores de TSH por encima de un valor rango normal, y disminución en los valores de hormonas tiroideas libres.

El valor de TSH meta de 0.5 a 2.5 mU/L sugerido por la National Academy of Biochemist de los EUA, se basa en estudios poblacionales donde el 95% de los individuos sin evidencia de enfermedad tiroidea tendrá un valor por debajo de 2.5 mU/L, esta postura está apoyada por un metaanálisis que ofrece evidencia de que existe una asociación entre los valores normales-altos de TSH y efectos negativos cardiovasculares y metabólicos. El metaanálisis indica que existe un OR de 1.21 (IC 95%: 1.15-1.27) para desenlaces cardiovasculares, y un OR de 1.37 (IC 95%: 1.27-1.48) para desenlaces metabólicos para los individuos con valores de TSH en la parte superior del rango de referencia, comparado con sujetos con valores de TSH en el valor más bajo del rango de referencia (13).

La encuesta NHANES III mostró que la percentila 97.5 de TSH para cada grupo de edad es de 3.5 mU/L en personas de 20 a 29 años de edad, 4.5 mU/L en personas de 50 a 59 años, 5.9 mU/L en personas de 70 a 79 años, y 7.5 mU/L en los mayores de 80 años. Por lo tanto, un incremento en los valores de TSH no siempre reflejará realmente deficiencia de hormonas tiroideas en los sujetos mayores sanos debido a que los valores de TSH se mueven hacia cifras más altas conforme al incremento en la edad.

La levotiroxina (L-T4) es la primera línea de tratamiento en pacientes con hipotiroidismo. Aunque los valores plasmáticos de T4 alcanzan su concentración pico tras 2 a 4 horas luego de la administración oral, una dosis diaria de L-T4 cada mañana provee niveles sanguíneos estables y relativamente constantes de T4, debido a su larga vida media (cerca de 7 días). La absorción de una toma oral de L-T4 tiene lugar en la mucosa intestinal dentro de los primeros 90 minutos tras la ingesta de la tableta, con 21% absorbido en el duodeno, 45% en la porción alta del yeyuno, y 34% en la porción baja del yeyuno e íleon. La absorción es incompleta debido a que del 70 a 80% de la dosis administrada es absorbida. La secreción gástrica ácida es importante para la posterior absorción intestinal de la tiroxina. La absorción de la T4 se incrementa con el ayuno, y disminuye en presencia de condiciones de malabsorción y por ciertos alimentos y fármacos (13).

La dosis de sustitución de la función tiroidea es de 1.6 a 1.8 mcg/kg de peso. El inicio del tratamiento, particularmente en personas adultas mayores, es de forma gradual, con

incrementos de 25% de la dosis de forma semanal. La función tiroidea debe seguirse mediante la determinación de las pruebas de función tiroidea con una periodicidad de cada 6 a 8 semanas, mientras se ajusta la dosis a la meta de TSH; posteriormente, una vez alcanzados niveles óptimos de TSH la vigilancia puede realizarse de forma semestral.

Hipertiroidismo

Como se mencionó, la presentación de la disfunción tiroidea en forma de hipertiroidismo autoinmune (enfermedad de Graves-Basedow) es excepcional y la información relevante disponible en la literatura proviene de reportes de casos. La etiología de la enfermedad de Graves es la formación de autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de TSH (TSHR). El diagnóstico de hipertiroidismo es fácil de establecer con base en la sintomatología: fatiga (70%), pérdida de peso (60%), intolerancia al calor (55%), palpitaciones (50%) y nerviosismo (40%); así como por los resultados de las pruebas de función tiroidea, donde el perfil típico es el de T4 elevada, T3 normal o elevada, y TSH suprimida (<0.2 mUI/ml) (14).

Existen tres modalidades de tratamiento: farmacológico, yodo radioactivo y tiroidectomía total.

La primera línea de tratamiento es mediante el empleo de fármacos de acción anti-tiroide (FAAT). En América Latina el fármaco con acción anti-tiroidea de mayor empleo y disponibilidad es el tiamazol. Existen dos modalidades del tratamiento anti-tiroideo populares empleadas: bloqueo-sustitución y bloqueo-titulación; la primera estrategia comprende el uso de FAAT en combinación con LT4, mientras que la segunda utiliza FAAT únicamente e incrementa o reduce la dosis de esta en función del estado tiroideo en el seguimiento. No existen diferencias conforme a las tasas de recurrencia de hipertiroidismo entre ambas estrategias (15).

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" en la Ciudad de México, es costumbre el empleo del esquema de bloqueo-sustitución. La dosis inicial de FAAT varía en función del volumen tiroideo con que se encuentre el paciente al diagnóstico, siendo como dosis mínima inicial la de 15 mg (5 mg, tres dosis diarias) y como dosis máxima 30 mg (10 mg, tres dosis diarias). La vigilancia del paciente es cada 6 a 8 semanas. El biomarcador con el que se da seguimiento a la función tiroidea del paciente hipertiroides es con T3 y T4; la TSH no se utiliza para el seguimiento ya que puede permanecer suprimida hasta por 6 a 12 meses después de haber sido alcanzado el eutiroidismo.

El uso de betabloqueadores se reserva para aquellos casos con hipertiroidismo clínico con frecuencia cardíaca mayor o igual a 90 latidos por minuto. El betabloqueador de elección es el propranolol. La dosis inicial va de 40 mg hasta 160 mg, considerando que hay pacientes que se beneficiarán aun de dosis menores (14).

Es importante mencionar al paciente en tratamiento con FAAT el riesgo de complicaciones agudas. Estas son: hepatotoxicidad y agranulocitosis. Bajo este riesgo se reco-

mienda que, durante el seguimiento, se solicite además de perfil tiroideo, determinación de citometría hemática, así como determinación de ALT y AST (14).

La duración del tratamiento médico es de 12 a 18 meses, esto se definió a partir del intervalo de tiempo necesario para lograr la disminución de los títulos de anticuerpos anti-TSHR (16).

El uso de radioyodo como terapia inicial o alternativa, así como cirugía se reserva para casos en los que exista recaída, presencia de efectos adversos de los FAAT así como preferencia personal del paciente (14).

Conclusiones

La disfunción tiroidea que ocurre en pacientes post trasplante de médula ósea es una patología de alta prevalencia, que requiere que el paciente reciba vigilancia constante mediante pruebas de función tiroidea, así como evaluación clínica. La forma más común de presentación es el hipotiroidismo clínico y subclínico, en cuyo caso el tratamiento es la prescripción de levotiroxina en dosis de sustitución.

Bibliografía

- Cupit, M. C., Duncan, C., Savani, B. N. & Hashmi, S. K. Childhood to adult transition and long-term follow-up after blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1–6 (2015). doi:10.1038/bmt.2015.228
- Ishiguro, H. et al. Long-term follow-up of thyroid function in patients who received bone marrow transplantation during childhood and adolescence. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 5981–5986 (2004).
- Bonnema, S. J. & Hegedus, L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: Effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr. Rev.* 33, 920–980 (2012).
- Bassett, J. H. D. & Williams, G. R. Role of thyroid hormones in skeletal development and bone maintenance. *Endocr. Rev.* 37, 1015–1106 (2016). doi:10.1210/er.2015-1106
- Bianco, A. C., Salvatore, D., Gereben, B., Berry, M. J. & Larsen, P. R. Biochemistry, Cellular and Molecular Biology, and Physiological Roles of the Iodothyronine Selenodeiodinases.pdf. *Endocr Rev* 23, 38–89 (2002).
- Savani, B. N. et al. Prolonged Chronic Graft-versus-Host Disease is a Risk Factor for Thyroid Failure in Long-Term Survivors After Matched Sibling Donor Stem Cell Transplantation for Hematologic Malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 15, 377–381 (2009).
- Socie, G. et al. Nonmalignant late effects after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 101, 3373–3385 (2003).

- Duntas, L. H. & Emerson, C. H. On the fortieth anniversary of thyrotropin-releasing hormone: the hormone that launched a new era. *Thyroid* 19, 1299–1301 (2009).
- Kauppila, M., Koskinen, P., Irjala, K., Remes, K. & Viikari, J. Long-term effects of allogeneic bone marrow transplantation (BMT) on pituitary, gonad, thyroid and adrenal function in adults. *Bone Marrow Transplant.* 22, 331–7 (1998).
- Berisso, G. A., van Lint, M. T., Bacigalupo, A. & Marmont, A. M. Adoptive autoimmune hyperthyroidism following allogeneic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling with Graves' disease. *Bone Marrow Transpl.* 23, 1091–1092 (1999).
- Duntas, L. H. The Role of Iodine and Selenium in Autoimmune Thyroiditis. *Horm. Metab. Res.* 47, 721–726 (2015).
- Benvenga, S. When thyroid hormone replacement is ineffective? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* 20, 467–77 (2013).
- Biondi, B. & Wartofsky, L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr. Rev.* 35, 433–512 (2014).
- Burch, H. B. & Cooper, D. S. Management of Graves Disease. *Jama* 314, 2544 (2015).
- Glinoe, D., De Nayer, P. & Bex, M. Effects of L-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: A double-blind prospective randomized study. *Eur. J. Endocrinol.* 144, 475–483 (2001).
- Laurberg, P. et al. TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: A 5-year prospective randomized study. *Eur. J. Endocrinol.* 158, 69–75 (2008).

Efectos tardíos de la radioterapia en la función tiroidea

Dr. Antonio Felipe Del Río Prado¹

¹ Endocrinólogo Instituto Mexicano de Seguridad Social, Monterrey

Los efectos adversos, a largo plazo, sobre la función tiroidea son complicaciones frecuentes del tratamiento con radioterapia de la patología oncológica del cuello. Son más relevantes en la población pediátrica y en adolescentes, ya que la expectativa de vida es larga y el diagnóstico se realiza en una etapa de crecimiento acelerado. De ahí la necesidad de realizar el monitoreo adecuado de estos pacientes.

Si bien las secuelas a largo plazo pueden ser anticipadas, basadas en la exposición terapéutica del individuo, la magnitud del riesgo de presentar manifestaciones individuales, pueden ser influenciadas por numerosos factores, (1) entre los que se incluyen:

Factores vinculados al tumor.

- Localización tumoral.
- Efectos directos sobre tejidos vecinos.
- Disfunción orgánica inducida por el tumor.
- Efectos mecánicos tumorales.

Factores relacionados con el tratamiento.

- Radioterapia: Dosis total, fraccionamiento, extensión del campo de radioterapia, tipo de radioterapia utilizada.

Factores vinculados al huésped.

- Género.
- Edad al diagnóstico.
- Momento del diagnóstico y tratamiento utilizado.

Desarrollo.
Predisposición genética.
Sensibilidad inherente al tejido y a su capacidad de reparación.
Funcionalidad de los órganos no afectados por el tratamiento del cáncer.
Situación clínica previa al diagnóstico de cáncer.
Estatus socioeconómico.
Hábitos.

Los primeros estudios de los efectos de la radiación sobre la glándula tiroidea fueron reportados por primera vez en 1920 en pacientes con tirotoxicosis (2). En 1961, Felix et al, publicaron el primer caso de hipotiroidismo, diagnosticado 6 años posterior a radioterapia de cuello en un paciente con carcinoma de laringe (3). En 1965, Markson y Flatman reportaron en la literatura una serie de casos de pacientes mixedematosos como complicación al uso de radiación (4). Desde entonces se realizaron más de 25 investigaciones sobre la incidencia de hipotiroidismo en pacientes que recibieron radioterapia de cuello.

A pesar de la relativa radiorresistencia de las células tiroideas adultas, debido a su bajo índice proliferativo, la disfunción tiroidea es producto del daño vascular directo de la radioterapia, lo que genera isquemia, disminución del aporte de oxígeno y nutrientes que alteran su función secretoria hormonal y por fibrosis de la cápsula tiroidea, que inhibe la hipertrofia compensatoria de la glándula (5). En las células de músculo liso que constituyen las paredes de los vasos sanguíneos, existe pérdida de las fibras y células musculares, las cuales son reemplazadas por fibras de colágeno, por lo que las paredes de los vasos sanguíneos pierden su elasticidad. Otros mecanismos indirectos incluyen: daño celular directo y reacción autoinmune. Se ha propuesto que el daño a largo plazo es ocasionado por alteración vascular y a corto plazo por afección parenquimatosa. Las patologías comunes en las cuales se puede utilizar la radioterapia a nivel cervical se encuentran los linfomas, tumores del sistema nervioso central, tumores de cabeza y cuello.

Los cambios a nivel histológico no son claros y dependen de la dosis de radiación, pero se ha evidenciado disminución en el tamaño de la célula folicular, necrosis folicular, vasculitis aguda, hemorragia, esclerosis celular, infiltración linfocítica, hiperplasia folicular focal e irregular, hialinización y fibrosis del endotelio vascular, formación de adenomas o desdiferenciación celular ocasionando carcinoma tiroideo (6).

Las anomalías en la función tiroidea son múltiples e incluyen hipotiroidismo primario o central, tiroiditis, enfermedad de Graves, adenomas benignos, bocio multinodular y carcinoma tiroideo inducido por radiación.

Hipotiroidismo

El efecto tardío más común en pacientes expuestos a radioterapia en dosis terapéuticas (30 – 70 Gy) en la región cervical es el hipotiroidismo primario. La incidencia de hipotiroidismo está entre el 20-30% de los casos y aproximadamente el 50% ocurre

dentro de los primeros 5 años después de la terapia, con un pico entre los dos primeros años, pero se puede presentar incluso hasta 10 años después de la radioterapia. La presencia de hipotiroidismo subclínico es común y solo el 20% de los casos puede revertir a niveles normales de hormona estimulante de tiroideas (TSH). Está claramente demostrado que pacientes con presencia de anticuerpos antitiroideos (anti-tiroglobulina y antiperoxidasa), tienen un riesgo mayor de presentar disfunción tiroidea (7). Se ha sugerido que a mayor porcentaje de tejido tiroideo radiado (dosis-volumen) mayor riesgo de disfunción tiroidea (Tabla 1).

En un estudio que incluyó 1677 niños y adultos tratados con radioterapia cervical por linfoma de Hodgkin entre 1961 y 1989, el riesgo de presentar hipotiroidismo subclínico luego de 26 años de seguimiento fue de 47%, con un pico de incidencia entre los 2 a 3 años post tratamiento (8). Datos provenientes del Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) describen que de 1791 sobrevivientes, 34% reportó haber sido diagnosticado al menos con una anomalía en los estudios tiroideos a lo largo del seguimiento. Para el caso del hipotiroidismo en particular, existió una clara relación con la dosis recibida, siendo reportado un riesgo del 20% a 20 años en pacientes que recibieron menos de 35 Gy; 30% para aquellos que recibieron entre 35Gy y 44.9 Gy y 50% para quienes recibieron más de 45 Gy sobre la glándula tiroidea, en base a estos datos el riesgo relativo (RR) fue de 17.1 para hipotiroidismo (9).

En una revisión descriptiva-retrospectiva de pacientes latinoamericanos, en la que se incluyeron 362 tratados con radioterapia en el cuello, se reportó que en un 36.4% se encontraron datos de hipotiroidismo clínico o subclínico, la mayoría corrigió sus valores y revirtió sus síntomas con terapia de reemplazo hormonal (10).

De forma interesante, se realizó la revisión de múltiples metaanálisis para identificar los factores de riesgo asociados al desarrollo de hipotiroidismo. Se identificó que el género femenino reportó un riesgo relativo de 1.6 (intervalos de confianza de 95% de 1.3-1.9; $p < 0.0001$), la cirugía en la glándula tiroidea como parte del tratamiento oncológico se asoció a un riesgo relativo de 8.3 (intervalos de confianza de 95% de 5.7-12; $p < 0.0001$); otra cirugía de cuello asociada (resección de linfadenopatía) presentó un riesgo relativo de 1.7 (intervalos de confianza de 95% de 1.16-2.42; $p < 0.006$). Los pacientes caucásicos presentaron un mayor riesgo para hipotiroidismo respecto a los afroamericanos, con un riesgo relativo de 4.8 (intervalos de confianza de 95% de 2.8-8.5; $p < 0.0001$). Se demostró una relación dosis-respuesta de radiación con un riesgo de 50% de hipotiroidismo a una dosis de 45 Gy, pero con variación considerable en la respuesta a la dosis entre los diferentes estudios. La quimioterapia y la edad no se asociaron con riesgo de hipotiroidismo en este análisis (11).

En pacientes con adenomas hipofisarios y otros tumores cerebrales, el hipotiroidismo resulta de la afección el eje hipotálamo-hipófisis-tiroidea. En pacientes tratados con 45-50 Gy en 25 a 30 sesiones fraccionadas, la incidencia es del 72% con un tiempo de latencia media de 19 años. Una menor incidencia se presenta en pacientes tratados con radiocirugía o radioterapia estereotáctica, que son terapias más dirigidas y con menor afección de tejido circundante, en comparación con la radioterapia convencional.

En un estudio de 98 pacientes con cáncer nasofaríngeo se investigó la relación entre la dosis de radioterapia y disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides con un seguimiento a 17 meses (6-51 meses). Se reportó que el 54% de los pacientes experimentó algún déficit hormonal hipofisiario después de la radioterapia, siendo el más común el hipotiroidismo central en el 29% de los casos (12).

Los sobrevivientes al tratamiento de cáncer, que presentan hipotiroidismo central durante la niñez y la pubertad, presentan consecuencias clínicas profundas y muchas veces subestimadas. Con dosis superiores a 42 Gy sobre el hipotálamo, se describe un incremento en el riesgo de presentar deficiencias en los niveles de TSH, $44\pm 19\%$ (dosis > 42 Gy) y $11\pm 8\%$ (dosis < 42 Gy) (13). Ello ocurrió hasta en el 65% de los pacientes sobrevivientes de tumores cerebrales, 43% de niños tratados por tumores de nasofaringe, 35% de los pacientes expuestos a trasplante de médula ósea con exposición a tratamiento radiante y 10 a 15% de los sobrevivientes al tratamiento quimioterápico por leucemias agudas (14).

La mayoría de los síntomas del hipotiroidismo suele ser atribuida a la patología oncológica de base, y en muchas ocasiones son subestimados por el médico tratante, como puede ser la depresión, ansiedad, letargo, malestar general, anhedonia, constipación, estreñimiento, cambios en la piel entre otros.

Tabla 1. Dosis mediana y rango de dosis para alteraciones hormonales (7).

Condición	Dosis (Gy)
Hipotiroidismo secundario	61 (49.5-71)
Disfunción hipofisiaria	57 (49.5-71)
Disfunción hipotalámica	31.5 (25.5-45.5)
Hipotiroidismo primario	45 (36.5-65.5)

Hipertiroidismo

Si bien el hipertiroidismo es menos frecuente que el hipotiroidismo, tiene mayor repercusión clínica. Se ha reportado alrededor del 5 % de los pacientes que recibieron radioterapia y representa 8 veces mayor incidencia respecto a los controles ($p < 0.001$). El tiempo medio para desarrollar síntomas de hipertiroidismo fue de 8 años (0-22 años). El sexo femenino y dosis superiores a 35 Gy se identificaron como factores de riesgo independientes. La tiroiditis aguda aparece por lo general 1 a 10 días posterior a la radioterapia ocasionada por la inflamación y destrucción del tejido tiroideo, lo que produce liberación a la circulación de hormona tiroidea preformada, habitualmente esta forma de hipertiroidismo es transitoria y en la mayoría de los casos subclínica. Puede manifestarse con dolor local o bocio y síntomas de tirotoxicosis como temblor, palpitaciones, diaforesis, taquicardia, ansiedad y pérdida de peso. En caso de tiroiditis

el tratamiento es a base de antiinflamatorios, esteroides y beta bloqueadores destinados a controlar los síntomas y la inflamación local (9).

La enfermedad de Graves es menos común y fundamentalmente se presenta en adultos, caracterizado por bocio difuso, niveles elevados de hormonas tiroideas, supresión de TSH; el incremento de la captación de yodo radiactivo en el gammagrama tiroideo y el desarrollo de anticuerpos antitiroideos ha sido reportando con una prevalencia menor al 3% de los casos, y se origina por alteración autoinmune posterior a la radiación, que ameritan manejo con antitiroideos o incluso resección quirúrgica de la glándula (9).

Nódulos y cáncer tiroideo

Cualquier campo de la radioterapia que incluya la glándula tiroides se asocia a incremento en el riesgo de neoplasias, las cuales pueden ser benignas en su mayoría o malignas. La incidencia de nódulos tiroideos oscila entre el 2-65% dependiendo de la duración del seguimiento. Las manifestaciones clínicas de neoplasias tiroideas oscilan desde lesiones asintomáticas, pequeños o grandes nódulos solitarios a bocios gigantes intratorácicos que comprimen estructuras adyacentes (15).

En una cohorte de 3254 niños sobrevivientes al tratamiento de cáncer, y con seguimiento hasta 25 años, el riesgo de presentar adenomas tiroideos fue elevado en quienes recibieron dosis mayores a 10 Gy. La radioterapia en edades más tempranas también se asoció a un riesgo incrementado de carcinoma tiroideo (16).

En pacientes sobrevivientes de linfoma de Hodgkin, la incidencia de nódulo tiroideo se incrementó significativamente en comparación con los controles, con un riesgo relativo de 27 ($p < 0.001$). Se presentaron con una media de 14 años (rango de 0-27 años), siendo el sexo femenino y la dosis de radiación factores independientes asociados al desarrollo de los nódulos tiroideos. El riesgo actual de desarrollar un nódulo tiroideo posterior a radiación es del 20% en un seguimiento de 20 años.

El riesgo de neoplasia maligna tiroidea secundaria es de 15 a 53 veces mayor que en población no radiada. Un estudio evaluó este aspecto detectando 159 casos, fundamentalmente de cáncer papilar, observándose que quienes fueron tratados a menor edad y con dosis altas de radiación resultaron más susceptibles a desarrollar cáncer. En este estudio predominó la afección en el sexo femenino. De forma interesante se demostró que durante los primeros 5 a 10 años, el riesgo de desarrollar cáncer tiroideo era mínimo, pero el periodo de mayor incidencia fue entre los 10 a 15 años después de la exposición a la radiación, persistiendo un riesgo elevado hasta los 30 años (17).

Datos del Childhood Cancer Survivor Study (CCSS), reportaron la presencia de 146 pacientes con nódulo tiroideo, de los cuales 7.5 % presentaron cáncer tiroideo. El riesgo relativo de desarrollar cáncer fue de 18.3 mayor a la población general. Dentro de las características de los pacientes, fue más común en mujeres, con una relación 2:1, con una media de edad de 12 años (6-20 años), la media del diagnóstico fue de 26 años (13-40 años), con una dosis media de radiación de 25-35 Gy, siendo el cáncer papilar el patrón histológico más frecuente (9).

El empleo de prácticas de detección temprana en pacientes que han recibido radioterapia en la región cervical, fundamentalmente apoyados con el ultrasonido de tiroides, ha demostrado incrementar la detección de lesiones sospechosas que ameriten tratamiento oportuno. De forma interesante un estudio evaluó a 55 pacientes tratados con radioterapia primaria o post operatoria por diferentes tipos de cáncer en cabeza y cuello de forma prospectiva. Se les realizó ultrasonido a nivel de la glándula tiroides, con medición de flujo doppler, y se reportó que la dosis umbral requerida para producir cambios significativos en los patrones de ecogenicidad y flujo tiroideo inducido por la radioterapia, es a una dosis de 12 Gy, y que estos cambios son predictores de disfunción tiroidea temprana (18).

Conclusión


La solicitud del perfil y ultrasonido tiroideo no ha sido incluida en la valoración de pacientes tratados con radioterapia de cabeza y cuello. Es prioritario integrar a los protocolos el monitoreo rutinario de la función tiroidea pre y post radioterapia de los pacientes oncológicos, siendo el perfil tiroideo un estudio no invasivo, rápido de realizar y de bajo costo. La monitorización de la función tiroidea debe realizarse semestral o anualmente, por lo menos durante los primeros 5 años posteriores al tratamiento, y derivar al endocrinólogo para el manejo del reemplazo hormonal. Se requieren estudios prospectivos, controlados y aleatorizados de forma que se pueda determinar un algoritmo diagnóstico y de tratamiento en las alteraciones tiroideas de pacientes tratados con radioterapia (19).

Bibliografía

- Mahuad C, Vicente A, Aizpurua F, Casali C, Cicco J, Zerga M, Garate G. Long term adverse effects on endocrine system related to cancer treatment. *Hematología*, 2015, Vol 19(1):34-53.
- Grover EA, Christie AC, Merritt EA, et al. Roentgen radiation in the treatment of hyperthyroidism: A statistical evaluation based on 305 cases. *JAMA* 1929;1730-1734.
- Felix H, Dupre N, Drape M, Court L. Long term influence of radiotherapy for cancer larynx on the appearance of myxedema. *J Lyon Med* 1961;93:1043-1050.
- Markson JL, Flatman GE. Myxedema after deep X-ray therapy to the neck. *South Med J* 1965;1:1228-30.
- Miller C, Agrawai A. Hypothyroidism in postradiation head and neck cancer patients: incidence, complications and management. *Curr Opin Otolarygol Head Neck Surg* 2009;17:111-115.
- Jereczek-Fossa B, Aleterio D, Jassen J, Gibelli B, Tradati N, Orecchia R. Radiotherapy-induced thyroid disorders. *Cancer treatment Reviews* (2004) 30, 369-384.

- Bhandare N, Kennedy L, Malyapa R, Morris C, Mendenhall W. Primary and central hypothyroidism after radiotherapy for head and neck tumors. *Int. J. Radiation Oncology Biol Phys*, 2007, Vol 68, No 4, 1131-1139.
- Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325(9):599-605.
- Sklar C, Whitton J, Mertens A, et al. Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endo Metab* 2000;85(9):3227-32.
- Munyo-Estefan A, López-Paullier M, Charlone-Granucci R, Peña-Rehbein J, Alborn-Rivas R, Schiavo-Viviani L. Alteración de la función tiroidea en los pacientes en los que se realizó radioterapia cervical. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2009;60(4):268-271.
- Vogelius I, Bentzen S, Maraldo M, Petersen P, Specht L. Review article. Risk factors for radiation induced hypothyroidism. *Cancer* 2011;117:5250-60.
- Huang S, Wang X, Hu C, Ying H. Hypothalamic-pituitary-thyroid dysfunction induced by intensity modulated radiotherapy (IMRT) for adult patients with nasopharyngeal carcinoma. *Med Oncol* (2013) 30:710.
- Laughton SJ, Merchant TE, Sklar CA, et al. Endocrine outcomes for children with embryonal brain tumors after risk-adapted craniospinal and conformal primary site irradiation and high dose chemotherapy with stem cell rescue on the SJMB-96 trial. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1112-8.
- Rose SR. Cranial irradiation and central hypothyroidism. *Trends Endocrinol Metab* 2001;12(3):97-104.
- Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the CCSS study): a nested case-control study. *Lancet* 2005;365(9476):2014-23.
- Haddy N, Faye C, Guibout C, Adjadj E, Thomas-Teinturier C, Orbelin O, et al. Thyroid adenomas after solid cancer in childhood. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84(2):e209-15.
- Sadetski S, Chetrit A, Lubina A, Stovall M, Novikov I. Risk of thyroid cancer after childhood exposure to ionizing radiation. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 91:4798-4804.
- Bakhshandeh M, Hashemi B, Rabie Mahdavi S, Nikoofar A, Reza Edraki H, Kazemnejad A. Evaluation of thyroid disorders during head and neck radiotherapy by using functional analysis and ultrasonography. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2012;83(1):198-203.
- García-Serra A, Amdur R, Morris C, Mazzaferri E, Mendenhall W. Thyroid function should be monitored following radiotherapy to the low neck. *Am J Clin Oncol* 2005;28:255-258.

07



Efectos en el metabolismo mineral

Fracturas osteoporóticas en pacientes oncológicos

**Dr. Arnulfo González Cantú¹, Dr. Jorge Garza Martínez²,
Dr. Marco Antonio Ascencio Solis³**

¹ Endocrinólogo, Alta Especialidad en Metabolismo Mineral y Óseo, Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León.

² Jefe de Traumatología y Ortopedia, Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León.

³ Residente de Traumatología y Ortopedia, Hospital Materno Infantil, Monterrey, Nuevo León

Principios generales

El término osteoporosis fue acuñado en la década de los 70s por Fuller Albright, al describir morfológicamente la pérdida de hueso y la predisposición a fracturas por fragilidad (1). La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más común. Siendo las fracturas la complicación de esta enfermedad, pueden disminuir la calidad de vida (2), incrementar la morbilidad (3) y mortalidad (4).

Epidemiología

En la población caucásica la prevalencia de la osteoporosis es de aproximadamente el 30% en edades post menopáusicas (5). En la república del Ecuador se ha descrito una prevalencia de osteoporosis de hasta el 50% en columna lumbar y 13% en cuello femoral (6). Por otro lado, en el estudio LAVOS (Latin American Vertebral Osteoporosis Study) se documentó una prevalencia de fracturas vertebrales del 6.9% en sujetos de la quinta década de la vida, incrementándose a 27.8% en sujetos de 80 años o mayores (7).

En pacientes oncológicos la presencia de pérdida de masa ósea se ve incrementada por varios motivos: afectación directa del hueso (cáncer de origen hematológico), o inducido por los tratamientos clínicos (ej. Inhibidores de la aromatasas), y radioterapia (8).

Etiología y fisiopatología

El balance óseo se mantiene prácticamente neutro durante las primeras tres décadas de la vida, después se presenta una pérdida anual del 1% de la masa ósea, aunque durante un mismo año podemos tener un recambio óseo de aproximadamente 10% (9), esto con el fin de mantener un hueso nuevo, vivo y acorde con las necesidades del organismo.

La pérdida de masa ósea se presenta cuando hay un desbalance negativo del metabolismo óseo, incrementando la resorción ósea y con una estabilidad de la y/o pérdida de la formación ósea. La causa más frecuente es la osteoporosis postmenopáusica (o tipo 1) la cual se presenta en esta etapa de la vida, por recambio óseo acelerado y se debe a la disminución de la producción de osteoprotegerina inducida por los estrógenos, que provoca una mayor estimulación del ligando de RANK (receptor activador nuclear Kappa beta, en inglés) a las células hematopoyéticas e incrementando la formación de osteoclastos (10). Esto puede ser maximizado por una baja ingesta de calcio y/o deficiencia de vitamina D (11).

La presencia de cáncer aporta una fisiopatología distinta, sea porque se incrementa la resorción ósea con los tratamientos: esteroides, radioterapia, castración bioquímica (12). Es por esto que el paciente oncológico debe estar preparado, y óptimamente evaluado para iniciar su terapia contra el cáncer, previniendo al mismo tiempo las complicaciones del mismo.

Prevención

La prevención de las fracturas osteoporóticas se inicia con el análisis de los diversos factores de riesgo (Tabla 1) (13). Primeramente, se debe evaluar la suficiencia de vitamina D y la ingesta adecuada de calcio para la edad, ya que el hiperparatiroidismo secundario inducido por estas mismas razones incrementaría la pérdida ósea. El bajo peso es considerado un factor de riesgo importante y se deberá de mantener, cuanto sea posible, un peso acorde a un IMC mayor de 20 kg/m². Es obvio evitar factores nocivos a la salud como es el tabaquismo y la ingesta excesiva de alcohol (> 3 copas al día) (14).

Es importante determinar la cantidad y el tipo de ejercicio; ya que un buen ejercicio además de incrementar la masa ósea, previene la sarcopenia y la pérdida de estabilidad, reduciendo así el riesgo de accidentes (15).

Diagnóstico

La Fundación Nacional de Osteoporosis de Estados Unidos (NOF, siglas en inglés), ha formulado unas guías de diagnóstico, prevención y tratamiento de la osteoporosis. En ellas se describen las indicaciones para la realización de una densitometría ósea central (columna y cadera) la cual es necesaria (pero no indispensable) para el diagnóstico. Se afirma que hay osteopenia cuando la T score (comparar al paciente con una población joven) es menor a -1 DE pero mayor a -2.5 DE. Se diagnostica osteoporosis cuando la T score es menor a -2.5 DE (14). No se recomienda utilizar la Z score (comparación del paciente con una población de edad y género igual al del paciente) para evaluar la probabilidad de tener causas secundarias de osteoporosis por su baja sensibilidad (16).

Además, es importante remarcar la necesidad de evaluar el riesgo de fractura con la herramienta FRAX®, cuya aplicación está indicado en sujetos con osteopenia y riesgos de fractura identificable (17). En la tabla 2 se muestran los diferentes factores de riesgo incluidos en el análisis del FRAX®. Es importante señalar que, de todos, tres son factores de riesgo de fractura independientes de la densidad mineral ósea: edad, el uso de glucocorticoides y la artritis reumatoide (18). FRAX® permite predecir la probabilidad de fractura en 10 años, para riesgo de fractura osteoporótica mayor (Húmero, muñeca, cadera y columna) y de fractura de cadera (riesgo separado del de osteoporótica mayor). Los límites de tratamiento para estos riesgos están basados en razón costo – beneficio de la prevención de fracturas, y debe ser establecido según la incidencia de fracturas y el costo de tratamiento en cada país. Los límites establecidos por la NOF para inicio del tratamiento osteoporótico son: >20% para fractura osteoporótica mayor y >3 % para fractura de cadera (14). Aun cuando cada vez hay más estudios que confirman que el FRAX® puede ser usado con buena precisión para el análisis de riesgo en pacientes ya tratados (19), aun no está aceptado su uso después del tratamiento.

El paciente que sufra de fractura vertebral o de cadera se considerará apto para recibir tratamiento farmacológico para prevención de fracturas, aun cuando no se tenga una densitometría ósea o esta misma no se encuentre en rangos de osteoporosis.

Tratamiento

El paciente con osteoporosis debe recibir un tratamiento individualizado al riesgo, edad, comorbilidades, y que sea en un plan en donde se incluya la posibilidad de un tratamiento secuencial y/o “Holyday” en caso de que la esperanza de vida y el tiempo de tratamiento requerido sea muy grande.

Los medicamentos anti osteoporosis, están divididos en 2 grandes grupos: los anti-resortivos (donde se incluyen la terapia de reemplazo hormonal, los moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERMS), el complejo estrogénico selectivo de tejido, bifosfonatos, denosumab, ranelato de estroncio y próximamente odanacatib) y los anabólicos, grupo en el cual actualmente se encuentra solo teriparatide (o la PTH recombinante en Europa).

El papel que juega la terapia de reemplazo hormonal en pacientes sobrevivientes al cáncer de mama es controversial, ya que en el estudio HABITS se muestra un incremento en el número de eventos nuevos de cáncer de mama en mujeres expuestas a estrógenos (20), aunque muchas otras publicaciones y el metaanálisis de la información muestran no incremento en recurrencias locales o metástasis (21,22). En la actualidad se está utilizando la combinación de terapia hormonal estrogénica con bazedoxifeno (SERM), con reducción en el riesgo de fractura, con un estímulo negativo en mama y endometrio. A 5 años previene fracturas vertebrales en un 40% (23).

El único modulador selectivo del receptor de estrógenos: raloxifeno (Evista®) produce una disminución en el riesgo de fracturas vertebrales de 50% en pacientes sin fracturas vertebrales previas, en los que sí las han tenido se agrega una disminución de fracturas no vertebrales del 30%. El raloxifeno no disminuye las fracturas de cuello femoral por

lo que no se deberá administrar a pacientes con alto riesgo de fractura vertebral (ej. edad mayor a 65 años). Está contraindicado en pacientes con antecedente de trombo-sis venosa profunda y con factores de riesgo para ella (ej. cáncer activo, deficiencia de proteína C y S) (24).

En cuanto a los antirresortivos, cuya experiencia en uso es mayor, los bifosfonatos han demostrado disminuir el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera (25), además de inducir menor dolor y mejor calidad de vida (26). El uso de los bifosfonatos inyectables (zoledronato, (Aclasta[®])) en los pacientes con enfermedades oncológicas, ha demostrado disminución en la presencia de metástasis (cáncer de mama, próstata) (27).

El denosumab (Prolia[®]) está autorizado para tratamiento de pacientes con osteoporosis con alto riesgo de fractura, logrando una disminución en el riesgo de fractura vertebral del 65%, y una disminución de fractura de cadera del 30% (28).

En ambos casos el uso de zoledronato y de denosumab deben de incluir la medición previa de vitamina D, ya que la deficiencia de ésta se considera como un factor de riesgo para hipocalcemia posterior a la aplicación del medicamento.

El teriparatide (Forteo[®]) es el único osteo-formador en el mercado. Es la molécula que permite el mayor incremento en la densidad mineral ósea en columna, y una disminución del riesgo de fractura vertebral mayor que ningún otro, cercana al 70%, aunque su estudio de registro no documentó una disminución en el riesgo de fractura de cadera (hubo poca incidencia de fracturas de cadera) (29). Está indicado en pacientes de alto riesgo de fractura vertebral (t score <-3) o con fracturas vertebrales ya establecidas. Está contraindicado en pacientes con metástasis óseas o en los que fueron tratados con radioterapia.

En la última década se han realizado estudios de efectividad en la prevención de eventos esqueléticos relacionados con metástasis. El ácido zoledrónico (4mg cada 4 semanas) y pamidronato (90mg, cada 4 semanas) han demostrado reducir las fracturas patológicas, compresiones medulares, la necesidad de cirugía y radiación, así como hipercalcemia (30,31). El estudio OPTIMIZE-2 demostró no inferioridad para la dosis de mantenimiento de 4mg de ácido zoledrónico cada 12 semanas (32). Sin embargo, los estudios no son mayores de 2 a 3 años, por lo que se desconoce el tiempo de duración del tratamiento.

El denosumab a dosis de 120mg mensuales (Xgeva[®]) también se ha utilizado para disminuir la incidencia de metástasis óseas en cáncer de mama y de próstata (33), gracias a los estudios publicados de no inferioridad en relación con el ácido zoledrónico. Tampoco se sabe cuánto tiempo pueda o deba continuar el tratamiento.

Tratamiento quirúrgico

El tratamiento quirúrgico se recomienda para los pacientes con presencia de fracturas patológicas o en los casos de dolor intratable; siendo los objetivos primordiales el restaurar la función lo antes posible, el alivio del dolor, la estabilidad mecánica inmediata y el control local del tumor, cuando es posible.

Las técnicas recomendadas en las fracturas patológicas por metástasis difieren considerablemente de las utilizadas en las fracturas convencionales, dado que hay que retirar el tejido tumoral y generalmente se espera una mala cicatrización. Debe considerarse, además, el uso de un material adecuado para la fijación de la fractura, y la posibilidad a corto o mediano plazo de progresión de la patología maligna en el área intervenida.

Por regla general, los huesos largos o del anillo pélvico se intervienen por fracturas patológicas o cuando hay un alto riesgo de fracturas y dolor intratable. En la columna el compromiso medular es la indicación quirúrgica más frecuente. Para tomar una decisión quirúrgica debe considerarse siempre la expectativa de vida, la condición médica general, calidad de vida, la magnitud de la cirugía y la posibilidad o no de rehabilitación.

Conclusiones

El paciente oncológico con alto riesgo de fractura debe ser evaluado integralmente. El tratamiento farmacológico puede estar indicado para disminuir las metástasis óseas o disminuir el riesgo de fractura; en ambos casos se deberá plantear un plan personalizado y discutir la efectividad, duración y eventos adversos del mismo.

Tabla 1. Factores de riesgo primarios para osteoporosis

Factores modificables	Factores no modificables
Edad avanzada	Tabaquismo activo
Género femenino	Consumo de >2bebidas de alcohol al día
Raza blanca o asiática	Ejercicio inadecuado de levantamiento de peso
Bajo peso (IMC <20kg/m2)	Ingesta inadecuada de calcio
Talla alta	Ingesta inadecuada de vitamina D
Historia familiar de osteoporosis	

Tabla 2. Factores de riesgo considerados en el FRAX®.

Edad
Género
Estatura
Peso
Fractura previa
Historia familiar de fractura de cadera
Tabaquismo activo
Uso de esteroides (>5 mg de prednisona por al menos 3 meses)
Artritis reumatoide
Osteoporosis secundaria
Ingesta de > 3 bebidas de alcohol al día
DMO de cuello femoral (grs/cm²)

Bibliografía

- Albright F, Bloomberg E., Smith P.H., Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc. Am Phys.* 55, 298, 1940
- Prasad JD, Varghese AK, Jamkhandi D, Chakraborty A, Rakesh PS, Abraham VJ. Quality-of-Life among Elderly with Untreated Fracture of Neck of Femur: A Community Based Study from Southern India. *J Family Med Prim Care.* 2013 Jul;2(3):270-3.
- Gimigliano F, Moretti A, Riccio I, Letizia Mauro G, Gimigliano R, Iolascon G. Classification of functioning and assessment of fracture risk of a large Italian osteoporotic population. The physiologic approach to osteoporosis project. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2015 May 21
- Inacio MC, Weiss JM, Miric A, Hunt JJ, Zohman GL, Paxton EW. A Community-Based Hip Fracture Registry: Population, Methods, and Outcomes. *Perm J.* 2015 Summer;19(3):29-36.
- Chapter 9, An Overview of Osteoporosis, En Bonnick, Sydney Lou, and Lori Ann Lewis. *Bone Densitometry for Technologists.* Totowa, N.J.: Humana Press, 2006.
- Betancourt-Ortiz, SL. Densidad mineral ósea, calcio dietético y factores presuntivos de riesgo de osteoporosis en mujeres ecuatorianas de la tercera edad. *Nutr Hosp.* 2014;30(2):372-384
- Clark P, Cons-Molina F, Deleze M, Ragi S, Haddock L, Zanchetta JR, Jaller JJ, Palermo L, Talavera JO, Messina DO, Morales-Torres J, Salmeron J, Navarrete A, Suarez E, Pérez CM, Cummings SR. The prevalence of radiographic vertebral fractures in Latin American countries: the Latin American Vertebral Osteoporosis Study (LAVOS). *Osteoporos Int.* 2009 Feb;20(2):275-82.
- Inoue H, Hirano A, Ogura K, Hattori A, Kamimura M, Okubo F, Tagawa H, Sakaguchi S, Kinoshita J, Shimizu T. The effect of anastrozole on bone mineral density during the first 5 years of adjuvant treatment in postmenopausal women with early breast cancer. *Springerplus.* 2015 Jul 1;4:303.
- Usha Kini and B.N. Nandeesh Chapter 2 Physiology and bone formation, remodeling and metabolism, En: Radionuclide and hybrid bone imaging Fogelman, I; Gnanasegaran, G; Van der Wall, H.; (Eds) 2012, XIV 1046 p. 641 illus., 294 illus. in color Hardcover Springer
- Maeda SS, Lazaretti-Castro M. An overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Mar;58(2):162-71
- Gennari C. Calcium and vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr.* 2001 Apr;4(2B):547-59
- Taxel P, Dowsett R, Richter L, Fall P, Klepinger A, Albertsen P. Risedronate prevents early bone loss and increased bone turnover in the first 6 months of luteinizing hormone-releasing hormone-agonist therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2010 Nov;106(10):1473-6.

- Golob AL, Laya MB. Osteoporosis: screening, prevention, and management. *MedClin North Am.* 2015 May;99(3):587-606.
- National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2014.
- Edwards MH, Dennison EM, Aihie Sayer A, Fielding R, Cooper C. Osteoporosis and sarcopenia in older age. *Bone.* 2015 Apr 14.
- Casado JL, Bañon S, Andrés R, Perez-Elías MJ, Moreno A, Moreno S. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. *OsteoporosInt.* 2014 Mar;25(3):1071-9
- Silverman SL, Komm BS, Mirkin S. Use of FRAX[®]-based fracture risk assessments to identify patients who will benefit from osteoporosis therapy. *Maturitas.* 2014 Nov;79(3):241-7.
- Watts NB. The Fracture RiskAssessmentTool (FRAX[®]): applications in clinical practice. *J WomensHealth (Larchmt).* 2011 Apr;20(4):525-31.
- Roig Vilaseca D, Gómez Vaquero C, Hoces Otero C, Nolla JM. [Fracture risk-calculatedwiththe FRAX index in patientswith osteoporosis treated and untreated]. *MedClin (Barc).* 2010 Feb 20;134(5):189-93.
- Holmberg L, Anderson H; HABITS steering and data monitoring committees. HABITS (hormonal replacementtherapyafterbreastcancer--isit-safe?), a randomisedcomparison: trial stopped. *Lancet.* 2004 Feb 7;363(9407):453-5.
- Decker DA, Pettinga JE, VanderVelde N, Huang RR, Kestin L, Burdakin JH. Estrogenreplacementtherapy in breastcancersurvivors: a matched-controlled series. *Menopause.* 2003 Jul-Aug;10(4):277-85
- Fahlén M, Fornander T, Johansson H, Johansson U, Rutqvist LE, Wilking N, von Schoultz E. Hormone replacement therapy after breast cancer: 10 year follow up of the Stockholm randomised trial. *Eur J Cancer.* 2013 Jan;49(1):52-9.
- Reginster JY, Ferrari S, Hadji P. Current challenges in the treatment of osteoporosis: an opportunity for bazedoxifene. *CurrMed Res Opin.* 2014 Jun;30(6):1165-76.
- Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A, Stock JL, Song J, Qu Y, Kulkarni PM, Siddhanti SR, Wong M, Cummings SR; Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletaleffects of raloxifeneafter 8 years: resultsfromthecontinuing-outcomesrelevant to Evista (CORE) study. *J BoneMiner Res.* 2005 Sep;20(9):1514-24.
- Maeda SS, Lazaretti-Castro M. An overview on the treatment of postmenopausal osteoporosis. *ArqBrasEndocrinolMetabol.* 2014 Mar;58(2):162-71.

- Yeh DC, Chen DR, Chao TY, Chen SC, Wang HC, Rau KM, Feng YH, Chang YC, Lee KD, Ou-Yang F, Kuo WH, Chang KJ, Lin YC, Tseng LM, Hou MF. EORTC QLQ-BM22 quality of life evaluation and pain outcome in patients with bone metastases from breast cancer treated with zoledronic acid. *In Vivo*. 2014 Sep-Oct;28(5):1001-4.
- Harnden K, Blackwell K. Routine use of zoledronic acid in early-stage breast cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015 Apr;13(4):480-6.
- Papapoulos S, Lippuner K, Roux C, Lin CJ, Kendler DL, Lewiecki EM, Brandi ML, Czerwiński E, Franek E, Lakatos P, Mautalen C, Minisola S, Reginster JY, Jensen S, Daizadeh NS, Wang A, Gavin M, Libanati C, Wagman RB, Bone HG. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study. *Osteoporos Int*. 2015 Jul 23
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001 May 10;344(19):1434-41.
- Blanchette PS, Pritchard KI. The role of bisphosphonates in early- and advanced-stage breast cancer: have we finally optimized care? *Oncology (Williston Park)*. 2015 Jan;29(1):23-30, 37.
- Ahn SG, Kim SH, Lee HM, Lee SA, Jeong J. Survival benefit of zoledronic acid in postmenopausal breast cancer patients receiving aromatase inhibitors. *J Breast Cancer*. 2014 Dec;17(4):350-5. doi: 10.4048/jbc.2014.17.4.350
- Hortobagyi GN, Lipton A, Chew HK, et al. Efficacy and safety of continued zoledronic acid every 4 weeks versus every 12 weeks in women with bone metastases from breast cancer: results of the OPTIMIZE-2 trial. *J Clin Oncol*. 2014;32(suppl):abstr LBA9500.
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813-22.

08



Síndromes paraneoplásicos

Síndrome de poems

María Elena Romero Ibarguengoitia, MD, MS¹

¹ Endocrinóloga. Directora de Investigación en el Hospital Christus Muguerza, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Principios generales

El síndrome de POEMS es un síndrome paraneoplásico raro, debido a una alteración en las células plasmáticas. El acrónimo fue dado por Bardwick en 1980 y se refiere a múltiples pero no todos los componentes del síndrome: poliradiculoneuropatía, organomegalía, endocrinopatía, desorden de las células plasmáticas (en inglés “monoclonal protein”) y alteraciones cutáneas (en inglés “skin”) (1).

Se debe considerar 3 puntos importantes en este acrónimo: (1) no se requiere todos los componentes del mismo para hacer el diagnóstico. (2) Existen otros factores importantes no incluidos en el acrónimo de POEMS, que incluyen papiledema, sobrecarga volumétrica extravascular, lesiones óseas escleróticas, trombocitosis/eritrocitosis (P.E.S.T), elevación del factor de crecimiento vascular (VEGF, por sus siglas en inglés: vascular endothelial growth factor), una predisposición hacia trombosis, y alteración en las pruebas de funcionamiento pulmonar. (3) Existe una variante del síndrome de POEMS llamada enfermedad de Castleman asociado a una alteración clonal de las células plasmáticas (2).

Otros nombres alternativos del síndrome de POEMS son mieloma osteosclerótico, síndrome de Takatsuki, o síndrome de Crow-Furkase (3).

Epidemiología

Las primeras grandes series fueron publicadas en población japonesa, por lo que en un inicio se pensó que era más prevalente en esta población: 0.3 por 100 000 habitantes (4). Sin embargo, a través de los años se han presentado series importantes provenientes de Francia, Estados Unidos, China e India (5-9).

Etiología y fisiopatología

No se conoce bien la patogénesis de esta enfermedad. Las características que distinguen el síndrome de POEMS de un mieloma múltiple son: (1) Los síntomas principales no se relacionan con el dolor óseo, infiltración extrema de médula ósea por células plasmáticas o a falla renal. (2) Los síntomas dominantes en POEMS son neuropatía, disfunción endocrina y sobrecarga de volumen. (3) El VEGF se encuentra elevado. (4) Se presentan en la mayoría de los casos lesiones escleróticas del hueso. (5) La sobrevida en el síndrome de POEMS es superior a la de mieloma múltiple. (6) Las clonas de células plasmáticas tipo *lamda* son las predominantes, aunque hay algunos series de casos con patrón *kappa*(10).

Hasta la fecha el VEGF es la citocina que mejor correlaciona con la actividad de la enfermedad. La respuesta parcial a la terapia con anti-VEGF nos ha dado la pauta para decir que no es la única involucrada en la patogénesis. El VEGF actúa en las células endoteliales, incrementa la permeabilidad vascular y tiene un papel importante en angiogénesis. Es expresada por osteoblastos, macrófagos, células tumorales, megacariocitos y plaquetas. La interleucina (IL) 1B y la IL-6 estimulan la producción de VEGF. IL-12 y también se correlaciona con la actividad de la enfermedad. Se conoce poco sobre las células plasmáticas en el síndrome de POEMS, excepto que el 95% son cadenas ligeras *lamda*. Se han descrito translocaciones y deleciones del cromosoma 13; sin embargo no se ha encontrado hiperdiploidia (11-16).

Diagnóstico

El diagnóstico se hace a través de datos clínicos y de laboratorio (tabla 1). Es común fallar en el diagnóstico si no se tiene este síndrome en mente. Es necesario hacer el abordaje para descartar síndrome de POEMS en el contexto de neuropatía y cualquiera de las siguientes: proteínas monoclonales (es más frecuente cadena ligera *lamda*); trombocitosis, anasarca o papiledema.

Algunos de los diagnósticos diferenciales que se deben considerar son: poliradiculoneuropatía crónica inflamatoria, gamapatía monoclonal de significado incierto, neuropatía amiloide con inmunoglobulinas de cadenas ligeras, mieloma múltiple, entre otros.

Se muestra en la tabla 2 los estudios mínimos requeridos para hacer el diagnóstico y en la tabla 3, la frecuencia de los datos clínicos de acuerdo a grandes estudios retrospectivos (2,3,5,7,17,18).

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de POEMS

Criterios obligatorios	<ol style="list-style-type: none">1. Polineuropatía (generalmente desmielinizante)2. Desorden proliferativo monoclonal de células plasmáticas
Otros criterios mayores (se requiere 1)	<ol style="list-style-type: none">1. Enfermedad de Castleman*2. Elevación de VEGF3. Lesiones óseas escleróticas
Criterios menores	<ol style="list-style-type: none">1. Sobrecarga volumétrica extravascular: edema, derrame pleural o ascitis2. Organomegalia: esplenomegalia, hepatomegalia o linfadenopatía3. Endocrinopatía: enfermedad adrenal, tiroidea**, hipofisiaria, gonadal, paratiroidea, pancreática**.4. Cambios cutáneos: hiperpigmentación, hipertrichosis, hemangioma glomeruloide, plétora, acrocianosis, eritema, uñas blancas.5. Papiledema6. Trombocitosis/policitemia***
Otros signos y síntomas	Dedo en palillo de tambor, pérdida de peso, hiperhidrosis, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar restrictiva, diátesis trombótica, diarrea, niveles bajos de vitamina B12.

El diagnóstico de POEMS es confirmado con 2 criterios obligatorios, 1 de los criterios mayores y 1 de los 6 criterios menores.

*La enfermedad de Castleman es una variante del síndrome de POEMS, que ocurre sin la evidencia de células plasmáticas clonales. Esta entidad debe de ser evaluada aparte.

**La enfermedad tiroidea y diabetes es tan frecuente que en la presencia única de estos 2 criterios no es suficiente para hacer el diagnóstico de síndrome de POEMS.

*** El 50% aproximadamente de los pacientes tendrán cambios en la médula ósea, que permita hacer la distinción con MGUS y mieloma múltiple. La anemia y trombocitopenia son inusuales en este síndrome, al menos que se presenten concomitantemente con enfermedad de Castleman.

Tabla 2. Estudios mínimos requeridos y su seguimiento durante el curso de la enfermedad

Prueba	Basal	Cada 3 meses	Cada año
Neurológico: <ul style="list-style-type: none"> • Interrogatorio de signos y síntomas: disestesias, debilidad, balance, ortostatismo • Examen físico, incluida fundoscopia • Estudios electrofisiológicos • Biopsia del nervio sural 	X X X X	X* X* X	X X X
Organomegalia, linfadenopatía, sobrecarga extravascular: <ul style="list-style-type: none"> • Examen físico • Tomografía donde se documente organomegalia, ascitis, derrame pleural, edema 	X X	X X	X X
Endocrinológico: Historia clínica: interrogar ciclos menstruales, función sexual Medición de testosterona, estradiol, glucosa, Hb A1c, pruebas de función tiroidea, PTH, prolactina, cortisol, hormona folículo estimulante, hormona luteinizante, ACTH, etc.	X X	X X	X X
Hematológico: <ul style="list-style-type: none"> • Inmunoglobulinas afectadas • Electroforesis sérica de proteínas e inmunofijación • Electroforesis de orina de 24 hrs. e inmunofijación • Citología hemática • VEGF • Aspirado y biopsia de médula ósea (búsqueda de cadenas kappa/lamda) 	X X X X X X	X X X	X X X X X
Piel <ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica, examen físico que incluya valoración de pigmentación de la piel, engrosamiento, textura, piel, color de extremidades distales, desarrollo de angiomas 	X	X	X
Lesiones escleróticas en huesos <ul style="list-style-type: none"> • Valoración a través de radiografías y o PET/CT 	X		X
Función pulmonar <ul style="list-style-type: none"> • Pruebas de funcionamiento pulmonar 	X	X	X
Función cardíaca <ul style="list-style-type: none"> • Ecocardiograma para valorar ambos ventrículos, así como presiones pulmonares 	X	X	X

*A los seis meses y luego cada año

Tabla 3. Frecuencia de hallazgos encontrados en el síndrome de POEMS, de acuerdo a grandes estudios retrospectivos.

Características	Porcentaje de afección (%)
Polineuropatía	100
Organomegalia	
Hepatomegalia	45-85
Esplenomegalia	22-70
Linfoadenopatía	26-74
Enfermedad de Castleman	11-25
Endocrinopatía	
Hipotiroidismo	9-67
Diabetes mellitus	3-36
Ginecomastia o galactorrea	12-18
Prolactinemia	5-20
Anormalidades en el eje adrenal	16-33
Anormalidades en el eje gonadal	55-89
Alteración en las células plasmáticas monoclonales*	100
Presencia de proteína M en electroforesis sérica	24-54
Alteraciones cutáneas	
Engrosamiento de piel	5-43
Hipertricosis	26-74
Hemangioma/telangiectasia	9-35
Acrocianosis	19
Hiperpigmentación	46-93
Papiledema	29-64
Sobrecarga de volumen extravascular	
Edema periférico	24-89
Ascitis	7-54
Derrame pericárdico	1-64
Derrame pleural	3-43
Lesiones óseas	27-97
Trombocitosis	54-88
Policitemia	12-19
Dedos en anillo de tambor	5-49
Disminución de DLCO	>15
Hipertensión pulmonar	36
Fatiga	31
Pérdida de peso mayor a 5 kg	37

El porcentaje está basado en el número total de pacientes en las series.

*En la serie de Takasaki y Nakanishi, solo el 75% de los pacientes tuvieron esta alteración, lo que desafa la definición actual del síndrome de POEMS. Dado que se encuentran dentro de las primeras series que describen este síndrome, se incluyen en esta revisión.

Estratificación del riesgo

No existe a la fecha algún factor de riesgo molecular o genético que pueda predecir sobrevida. El curso es crónico y la mediana de sobrevivencia es 14 años (17-19). La sobrecarga volumétrica extravascular, la presencia de uñas en palillo de tambor, el derrame pleural, edema, ascitis, síntomas respiratorios e hipertensión pulmonar se han asociados a una menor sobrevida (17). El número de componentes del síndrome de POEMS no afecta la sobrevida. Los pacientes candidatos a radioterapia tienen mejor sobrevida. Los pacientes con coexistencia de enfermedad de Castleman tienen menor sobrevida (17). En una serie de 11 pacientes un valor bajo de VEGF predijo una mejor respuesta terapéutica, con resolución de cambios cutáneos, mejoría en la alteración neuropática, reducción del incremento de permeabilidad, papiledema y organomegalia (7). La presencia de trombocitosis y la infiltración a la médula ósea se asocian a mayores eventos cerebrovasculares (20).

Tratamiento

A pesar de la buena relación que existe entre los bajos niveles de VEGF y la respuesta terapéutica, se considera como principal blanco de seguimiento la clona de células plasmáticas. El algoritmo de tratamiento depende de la infiltración de las células plasmáticas. Existen pacientes con infiltración mínima o extensa. La primera consiste en aquellos que no tienen infiltración de la médula ósea. La segunda se define como aquellos que pueden tener afectación difusa de la médula ósea y / o más de 3 lesiones esqueléticas. El tratamiento difiere dependiendo de los 2 grupos (Figura 1).

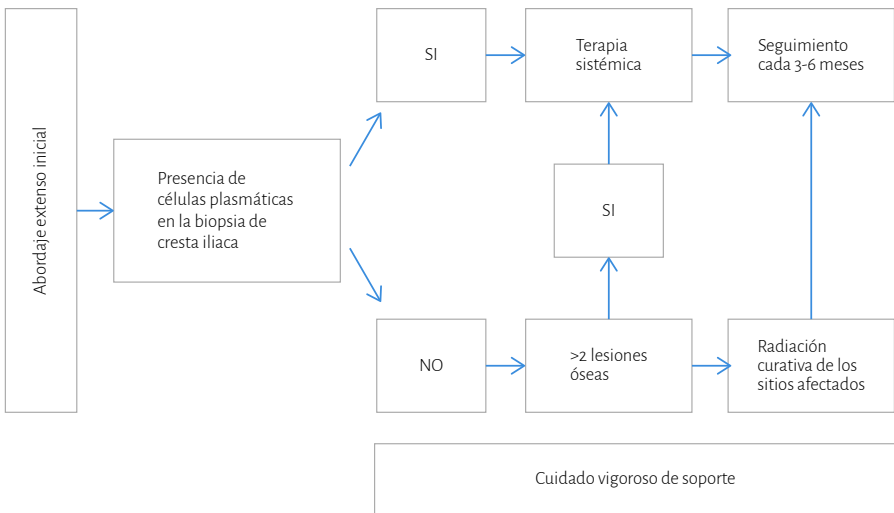


Figura 1. Algoritmo de tratamiento del síndrome de POEMS

Tratamiento del síndrome de POEMS sin diseminación a médula ósea

En aquellos pacientes que sólo tienen afectado un hueso, sin presentar células plasmáticas en la biopsia de cresta iliaca, la radioterapia es el tratamiento de elección. Se puede utilizar hasta en 3 lesiones aisladas a una dosis curativa de 40Gy, con una mejoría de los síntomas en el curso de 3-36 meses. Si el paciente se está deteriorando rápidamente se le puede agregar simultáneamente corticoesteroides (por ejemplo, dexametasona 40mg en los días 1-4 cada 2 semanas o prednisona diaria a 1mg/kg) (21). En una serie de 35 pacientes tratados por la Clínica Mayo, la radioterapia se utilizó como tratamiento principal. A los 4 años los pacientes tuvieron una supervivencia del 97% y un 52% libres de enfermedad (22).

Tratamiento del Síndrome de POEMS en una enfermedad diseminada

La radioterapia no es el tratamiento de primera elección en una enfermedad diseminada. Solo en el caso de una lesión ósea grande (por ejemplo, un plasmocitoma), se puede dar radioterapia a pesar de infiltración documentada a través de la biopsia de cresta iliaca. En este caso se puede dar seguimiento a través de la evaluación de los síntomas, medición sérica de proteína M y VEGF durante el curso de 6-12 meses y después dar terapia sistémica. En el resto de los casos, se recomienda tratamiento sistémico con la cabida de que, adicionalmente, se puede dar radioterapia en lesiones líticas importantes 6 meses después de completar la quimioterapia. Es importante comentar que existe un periodo largo entre la administración de la quimioterapia y la mejoría de los síntomas neurológicos, siendo hasta de 6 meses con un máximo efecto hasta 2-3 años. La anasarca, papiledema y cambios cutáneos pueden mejorar antes. Los cambios en el PET-FDG pueden tardar 6-12 meses.

No existe ningún estudio clínico aleatorio en pacientes con síndrome de POEMS, por lo que el tratamiento se basa en serie de casos. Parte del tratamiento deriva de otros tipos de displasias de células plasmáticas, mieloma múltiple y amiloidosis. Los corticoesteroides dan mejoría sintomática, pero el tiempo que se pueden utilizar es limitado. La mayor experiencia que existe es con los agentes alquilantes, tanto a dosis bajas como altas, junto con el trasplante periférico de células madres. Recientemente un grupo de China ha reportado el primer estudio clínico prospectivo para tratar el síndrome de POEMS. Ellos trataron 31 pacientes con 12 ciclos de melfalan y dexametasona. El 81% presentó respuesta hematológica, el 100% disminuyó VEGF, y el 100% presentó mejoría de la sintomatología neurológica. El límite de este estudio es el seguimiento que sólo fue de 21 meses (24). El tratamiento con ciclofosfamida parece prometedor.

La administración de dosis altas de quimioterapia junto con un trasplante periférico de células madre también es efectiva. La dosis de melfalan va de 140-200mg/m². De los 59 pacientes tratados en la Clínica Mayo, en Rochester, la progresión libre de enfermedad fue de 98, 94 y 75% al 1, 2 y 5 años respectivamente. La progresión de los síntomas fue rara, mientras que la progresión radiográfica e incremento de VEGF fue común (23).

La dosis de prednisona puede variar entre 20 a 1500 mg/día-1. No existe evidencia de cuál es la dosis apropiada de la misma, pero Dispenzieri, recomienda 1 -2 mg/kg hasta

500mg, ir ajustando al segundo día hasta llegar a la dosis apropiada en el día 10 (23). La esplenomegalia era considerada el factor basal que mejor predecía complicaciones peritransplante. Los pacientes tenían mayores requerimientos transfusionales, con una mediana de 5 y 6 unidades de aféresis plaquetarias y eritrocitarias, respectivamente. También se caracterizaban por un retraso del injerto de 16 días. Otros tratamientos prometedores son lenalidomida, talidomida, bortezomib, drogas que tiene efectos anti VEGF y anti TNF.

La lenalidomida con dexametasona es bastante efectiva; sin embargo, se han reportado recaídas. En un estudio francés con 20 pacientes, de los pacientes que respondieron, 4 recayeron 3-10 meses después del término del tratamiento; sin embargo 3 de estas fallas terapéuticas respondieron a otros tratamientos, inclusive a la reintroducción de lenalidomida-dexametasona (25).

Dado el riesgo incrementado de los pacientes con este síndrome, de tener trombocitosis, es imperativo utilizar aspirina profiláctica. El uso de heparina de bajo peso molecular o warfarina debe de ser balanceada al riesgo de caída.

El bortezomib ha sido reportado en 5 pacientes. La respuesta terapéutica del primer reporte es de difícil interpretación dado que el paciente había recibido previo a bortezomib, doxorubicina y la combinación de dexametasona y existió evidencia de mejoría antes de la administración de bortezomib. Los otros reportes tanto como agente único, como adjuntado a dexametasona o a ciclofosfamida demuestran mejoría en los pacientes sin empeoramiento de la neuropatía.

La talidomida en combinación con dexametasona ha mostrado mejoría en niveles de VEGF, neuropatía periférica y sobrecarga de volumen vascular, pero no se ha reportado respuesta hematológica.

Aunque los anti-VEGF suenan prometedores, los resultados con bevacizumab han sido mixtos. Tres pacientes que habían recibido previamente alquilantes tuvieron beneficio. Es importante notar que estas últimas generan exacerbación de la neuropatía.

No se han reportado buenos resultados con plasmaféresis ni inmunoglobulina, interferón-alfa, tamoxifeno, ácido transretinoico, argatroban, estronium-89 (23).

Monitorización de la respuesta terapéutica

El seguimiento de los pacientes con síndrome de POEMS es trimestral (tabla 3). La respuesta en los niveles de VEGF es observada desde el tercer mes, aunque en algunos casos puede requerir más tiempo. Cabe mencionar que VEGF es un marcador imperfecto de seguimiento, dado que se ha reportado discordancia entre la actividad de la enfermedad y la respuesta terapéutica, así que es más frecuente analizar las tendencias en los niveles más que valores absolutos (26). El seguimiento en la respuesta a través de la medición de niveles séricos de proteína M con electroforesis, electroforesis por inmunofijación y la medición de inmunoglobulinas libres de cadena ligera constituyen un reto. El tamaño de la proteína M es pequeño, haciendo que los criterios estándares de respuesta del mieloma múltiple sean inaplicables en la mayoría de los casos.

La respuesta al síndrome de POEMS puede ser agrupado en lo siguiente: (1) respuesta hematológica usando criterios modificados de respuesta amiloidea; (2) Respuesta en los niveles de VEGF; (3) respuesta a órgano afectado.

Conclusión

El síndrome de POEMS es un síndrome paraneoplásico asociado a neoplasia de células clonales plasmáticas. El diagnóstico es un reto, pero una buena historia clínica, examen físico, seguido de un apropiado abordaje diagnóstico, destacando el radiográfico, medición de VEGF y un buen análisis de la biopsia de medula ósea, pueden diferenciar este síndrome de otras entidades.

Bibliografía

- Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine* 1980;59:311–322.
- Takatsuki K, Sanada I. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: Clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol* 1983;13:543–555.
- Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: A study of 102 cases in Japan. *Neurology* 1984;34:712–720
- Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, et al. Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatorydemyelinating polyneuropathy. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2012;83:476–479.
- Singh D, Wadhwa J, Kumar L, et al. POEMS syndrome: Experience with fourteen cases. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1749–1752.
- Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: A study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med* 1994;97:543–553.
- Zhang B, Song X, Liang B, et al. The clinical study of POEMS syndrome in China. *NeuroEndocrinolLett* 2010;31:229–237.
- Li J, Zhou DB, Huang Z, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Ann Hematol* 2011;90:819–826.
- Kulkarni GB, Mahadevan A, Taly AB, et al. Clinicopathological profile of polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein and skin changes (POEMS) syndrome. *J ClinNeurosci* 2011;18:356–360.
- Dispenzieri A. POEMS Syndrome. *Blood Rev.* 2007;21:285–299
- Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, et al. Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome [letter]. *Lancet* 1996;347:702.

- Soubrier M, Guillon R, Dubost JJ, et al. Arterial obliteration in POEMS syndrome: Possible role of vascular endothelial growth factor. *J Rheumatol* 1998;25:813–815.
- D'Souza A, Hayman SR, Buadi F, et al. The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* 2011; 118:4663–4665.
- Kanai K, Kuwabara S, Misawa S, et al. Failure of treatment with anti-VEGF monoclonal antibody for long-standing POEMS syndrome. *Intern Med* 2007;46:311–313. Aravamudan B, Tong C, Lacy MQ, et al. Immunoglobulin variable light chain restriction, cytokine expression and plasma cellstromal cell interactions in POEMS syndrome patients. *ASH Annu Meet Abstr* 2008;112:2744.
- Kanai K, Sawai S, Sogawa K, et al. Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology* 2012;79:575–582.
- Bryce AH, Ketterling RP, Gertz MA, et al. Anovel report of cig-FISH and cytogenetics inPOEMS syndrome. *Am J Hematol* 2008;83:840–841.
- Barete S, Mouawad R, Choquet S, et al. Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome: Impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Arch Dermatol* 2010;146:615–623.
- Bachmeyer C. Acquired facial atrophy: A neglected clinical sign of POEMS syndrome. *Am J Hematol* 2012;87:131
- Tokashiki T, Hashiguchi T, Arimura K, et al. Predictive value of serial platelet count and VEGF determination for the management of DIC in the Crow-Fukase (POEMS) syndrome. *Intern Med* 2003;42:1240–1243.
- Kelly JJ Jr. The electrodiagnostic findings in peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* 1983;6:504–509
- Dispenzieri A. How I treat Poems Syndrome. *Bood*, 2012; 119: 5650-58
- Humeniuk MS, Gertz MA Lacy MQ, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. *Blood* 2013; 122:66-73
- Dispenzieri A. CME Information: POEMS Syndrome: update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol* 2015;90:951-62
- Li J, Zhang W, Jiao I. et al. Combination of melphalam and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome. *Blood* 2011; 117:6445-49
- Jackard A, Lazareth A, Karlin L, et al. A prospective phase II trial of Lenalidomide and dexamethasone (LEN-Dex) in Poems Syndrome 2014; 124:36
- Goto H, Nishio M, Kumano K, et al. Discrepancy between disease activity and levels of vascular endothelial growth factor in a patient with POEMS syndrome successfully treated with autologous stem-cell transplantation. *Bone MarrowTransplant* 2008;42:627–629

Osteomalacia oncogénica

Dr. Alfredo Adolfo Reza Albarrán¹

¹ Endocrinólogo. Especialista en metabolismo mineral y óseo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

La osteomalacia oncogénica es una entidad caracterizada por hipofosfatemia con niveles de fosfatemia inapropiadamente normales o altos, un defecto en la mineralización de la matriz osteoide y niveles séricos de 1,25 (OH)₂ vitamina D bajos o inapropiadamente normales. Se debe a un tumor productor de una hormona de la familia de las fosfatoninas, hormonas que participan en la regulación de la homeostasis del fósforo y del sistema endocrino de la vitamina D y en el proceso normal de mineralización ósea. La fosfatonina más estudiada y que parece mediar la gran mayoría de los casos de osteomalacia oncogénica es el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF 23).

Este capítulo se enfoca al estudio diagnóstico de la osteomalacia oncogénica.

El diagnóstico debe sospecharse ante la presencia de hipofosfatemia persistente, con niveles de fósforo urinario inapropiadamente normales o altos en un paciente con debilidad muscular, con o sin la presencia de fracturas; es frecuente que el diagnóstico que se haya hecho previamente sea "osteoporosis". La fosfatemia en 24 hs es directamente proporcional a la ingesta de fósforo, de tal manera que en un individuo normal la fosfatemia refleja la ingesta de fósforo. Dicha relación se conserva en pacientes con osteomalacia oncogénica, pero con un nuevo punto de ajuste de fósforo sérico menor a lo normal. El siguiente paso en el estudio diagnóstico es medir la concentración sérica de 1,25 (OH)₂ vitamina D, que se encuentra en niveles normales bajos o francamente disminuidos. Dicho hallazgo es anormal, pues la hipofosfatemia es un estímulo para la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa, enzima que convierte a 25 (OH) vitamina D en 1,25 (OH)₂ vitamina D en el túbulo contorneado proximal. En estos pacientes, la concentración de 1,25 (OH) vitamina D se encuentra normal baja o baja a pesar de la profunda y persistente hipofosfatemia. Ello se debe a que el tumor produce cantidades altas de FGF-23, que a su vez inhiben la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa y al mismo tiempo impiden el proceso normal de reabsorción tubular de fósforo en el túbulo renal proximal. Este último proceso ocurre normalmente por la acción de cotransportadores de

sodio y fósforo, llamados NaPis; FGF 23 impide el paso de los Na-Pis del compartimiento intracelular a la membrana celular luminal del túbulo proximal, sitio en el que los cotransportadores ejercen su efecto estimulando la reabsorción de fósforo. Así, la menor concentración de NaPis en la membrana luminal proximal hace menos eficiente la reabsorción proximal de fósforo y es responsable de la hipofosfatemia resultante. La hipofosfatemia crónica y la disminución en la concentración de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D provocan osteomalacia y una gran miopatía proximal (el músculo esquelético tiene receptores de vitamina D).

Al evaluar un paciente en el que se sospecha osteomalacia oncogénica, el estudio inicial debe incluir fósforo y calcio en ayunas, fosfatasa alcalina, creatinina sérica y hormona paratiroidea de molécula intacta, además de niveles de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D. Es ideal medir la concentración de FGF-23, aunque dicha medición no está disponible fácilmente en muchos laboratorios. El estudio también debe incluir calcio, fósforo y creatinina en orina de 24 horas. Con los datos anteriores se puede calcular el máximo tubular de fosfato, que refleja la capacidad de reabsorber fósforo en los túbulos renales; dicho cálculo se obtiene a partir de los valores de fósforo y creatinina en suero y orina y con la ayuda de un nomograma publicado en la literatura en 1975. Un valor inferior a 2.5 es muy sugerente del diagnóstico. El valor normal es de 2.5 a 4.2.

Otras enfermedades del metabolismo del fósforo, que también involucran al sistema de las fosfatoninas y/o a los Na-Pis se incluyen en el diagnóstico diferencial. Estas entidades incluyen al raquitismo hipofosfatémico ligado al X, al raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, al raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo y al raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria. En general, estas entidades de naturaleza genética se presentan a edades más tempranas que la osteomalacia oncogénica y se caracterizan por deformidades esqueléticas, como genu varu marcado y encurvamiento de huesos largos de extremidades en el caso de las primeras 3 mencionadas; en el caso del raquitismo hipofosfatémico con hipercalciuria, la alteración se debe a una mutación en el gen que codifica al cotransportador Na-Pi presente en los túbulos, por lo que la ausencia de una alteración en los genes que directamente intervienen en la regulación de la síntesis de FGF-23 permite que la hipofosfatemia resultante se acompañe de un incremento compensador de las concentraciones de $1,25(\text{OH})_2$ vitamina D, a diferencia del raquitismo hipofosfatémico ligado al X, de los raquitismos hipofosfatémicos autosómicos dominante y recesivo y de la misma osteomalacia oncogénica. El raquitismo hipofosfatémico ligado al X se debe a una mutación en un gen llamado PHEX. El raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante se debe a una mutación en el gen que codifica a FGF-23. Esa mutación vuelve a FGF 23 relativamente resistente a la degradación enzimática y también le confiere un incremento en su actividad intrínseca como fosfatonina, lo que explica la aparición del fenotipo en la enfermedad. El raquitismo hipofosfatémico autosómico recesivo se debe a una mutación en el gen que codifica a la proteína de la matriz de la dentina 1 (DMP-1); dicha proteína, además de participar en el proceso de mineralización normal, inhibe la transcripción de FGF-23, algo que también parece realizar en condiciones fisiológicas PHEX. En algunas ocasiones el diagnóstico diferencial no es fácil, ya que se han informado casos de osteomalacia oncogénica en niños; además, algunos casos de raquitismo hipofos-

fatémico autosómico dominante pueden aparecer en la vida adulta, por lo que la edad de aparición de los síntomas es una guía no perfecta en el diagnóstico diferencial, pero debe considerarse que existe mucho traslape, por lo que, en ocasiones, es necesario descartar un origen genético de la enfermedad (una forma de raquitismo) en adultos jóvenes con datos de osteomalacia oncogénica en los que en repetidas ocasiones no se localiza el tumor responsable.

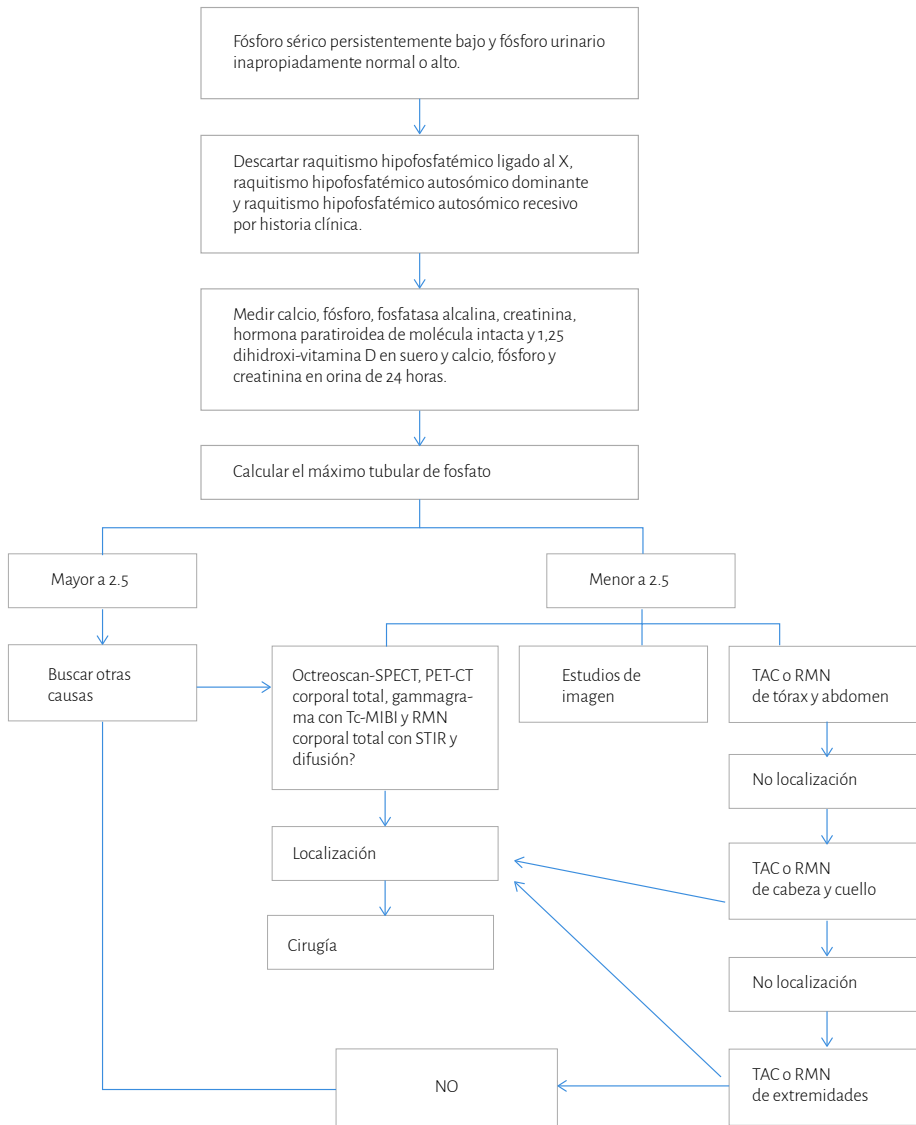
La mayoría de los tumores que causan osteomalacia oncogénica son de naturaleza menquiomatosa y benignos, aunque la gran lista de tumores causantes de este síndrome paraneoplásico incluye también algunas neoplasias malignas. Los tumores pueden estar localizados en cualquier sitio, de cabeza a pies, por lo que el estudio de localización es difícil. El primer paso es el examen físico completo, ya que algunas veces el tumor es palpable. Puede optarse, si se dispone de los recursos para ello, por la realización de un gamagrama con octreótido marcado (octreoscan) o por un estudio de PET-CT (tomografía por emisión de positrones, acoplada a tomografía axial computarizada) o por estudios convencionales de TAC o RMN (resonancia magnética nuclear); en caso de utilizarse TAC o RMN, puede elegirse empezar por cualquier sitio, pues como antes se mencionó, el tumor puede tener localizaciones muy variadas. Una posibilidad es iniciar con un estudio de tórax y abdomen, seguido por estudio de cabeza y cuello, si no se encuentra el tumor en el primer estudio. En general, se considera que es mejor iniciar el estudio con el octreoscan o con PET-CT. La presencia de receptores de somatostatina y la actividad metabólica incrementada del tumor son las bases fisiológicas del uso de ambas técnicas de imagen. Un informe preliminar de una serie de casos sugirió que el gamagrama con Tc-MIBI corporal total es útil en la localización de tumores causantes de osteomalacia oncogénica. En el caso de la RMN, se puede realizar el estudio corporal completo con técnica de STIR y difusión.

El tratamiento de la osteomalacia oncogénica consiste en resección completa del tumor, única modalidad curativa. La paliación con fósforo oral y con calcitriol no se acompaña de resultados eficientes.

Nuestro grupo ha tenido la oportunidad de diagnosticar y manejar alrededor de 14 casos, incluyendo un par de casos del extranjero y el resto de la República Mexicana.

En la figura siguiente se ilustra la ruta diagnóstica de la osteomalacia oncogénica.

Figura 1. Estudio diagnóstico de la osteomalacia oncogénica



Bibliografía

Jan de Beur SM: Tumor-induced osteomalacia, capítulo 63 de “Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism”, páginas 345-361, publicado por The American Society for Bone and Mineral Research, 2006.

Escamilla-Márquez, Reza-Albarrán AA, Portocarrero L, López-Maldonado FJ, Valentín-Reyes E, Gómez-Pérez FJ y Oviedo Cárdenas ES: Osteomalacia oncogénica: informe de un caso, resumen # 103, página 89, Revista de Endocrinología y Nutrición, suplemento de octubre de 2006, XLVI Congreso Internacional de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

Jan de Beur SM: Tumor-induced osteomalacia. JAMA 2005; 294: 1260-67.

Dupond JL, Mahammedi H, Prie D, Collin F, Gil H, Blagosklonov O, Ricbourg B, Meaux-Ruault N, Kantelip B: Oncogenic osteomalacia: diagnostic importance of fibroblast growth factor 23 and F-18fluorodeoxyglucose PET/CT scan for the diagnosis and follow-up in one case. Bone 2005; 36:375-78.

Jan de Beur SM, Streeten EA, Civelek AC, McCarthy EF, Uribe L, Watts N, Marx S, Sharon M, Levine MA: Localization of mesenchymal tumors causing oncogenic osteomalacia with somatostatin receptor imaging. Lancet 2002; 359:761-63.

Ángeles-Ángeles A, Reza-Albarrán AA, Chable-Montero F, Córdova-Ramón JC, Albores-Saavedra J and Martínez-Benítez B: Phosphaturic mesenchymal tumors. Survey of 8 cases from a single mexican medical institution. Annals of Diagnostic Pathology 2015; 19(6):375-380.

Hipoglicemia

Dra. Lizbet Ruilova G.^{1,2,3}

¹ Facultad de medicina - Universidad del Azuay

² Facultad de medicina - Universidad de Cuenca

³ Endocrinóloga Instituto del Cáncer Solca - Cuenca

Introducción

La hipoglicemia, definida como glucosa < 55 mg/dl, no es común en pacientes sin diabetes. Dentro de las causas en pacientes hospitalizados se ha asociado con la administración de insulina y sulfonilureas en pacientes con diabetes. Otras causas en pacientes sin diabetes pueden ser la insuficiencia renal crónica, enfermedades hepáticas infección, embarazo, cáncer, quemaduras. Dentro de los tumores que producen hipoglicemia se encuentran los insulinomas, que son tumores raros, cuyo mecanismo es mediado por la producción de insulina; la hipoglicemia inducida por tumores de células no islotes (HPNI) es ocasionada por la producción del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 2 (IGF-2) (1).

Los HPNI constituyen un síndrome paraneoplásico poco frecuente, caracterizado por la presencia de un tumor sólido e hipoglicemia grave en ayunas, causada por una vía independiente de la insulina. La incidencia y prevalencia de estos tumores son desconocidas; se ha descrito el 22% en tumores fibrosos solitarios o mesoteliomas, 17% en carcinoma hepatocelular y 7% a hemangiopericitomas. Los carcinomas adrenales y carcinomas del tubo digestivo, en menor frecuencia y se asocia, además, con leucemias, linfomas y feocromocitomas (2,3).

Definición

La hipoglicemia asociada con tumores puede dividirse en tres grupos:

- Hipoglicemia producida por exceso de insulina como insulinomas pancreáticos, o tumores con producción ectópica de insulina.
- Hipoglicemia por factores relacionados con el tumor como destrucción hepática o de glándulas suprarrenales por infiltración tumoral.
- Hipoglicemia producida por factores que interfieren con el metabolismo de la glucosa como anticuerpos contra receptores de insulina, varias citocinas como factor

de necrosis tumoral alfa, interleucinas 1 y 6 , catecolaminas, factor de crecimiento similar a la insulina tipo I (IGF -1) , tumores precursores del factor de crecimiento similar a insulina tipo II (IGF-2) , parcialmente procesado.

La hipoglicemia debido a síndrome paraneoplásico generalmente es inducido por un tumor primario con gran masa tumoral o una neoplasia maligna avanzada. Es inducida, principalmente, por producción aberrante de pro-IGF-2 (llamado también “big IGF-2” que es un precursor parcialmente procesado de IGF 2 liberado de la masa tumoral, que se une competitivamente al receptor de insulina y ejerce una acción similar a la insulina produciendo hipoglicemia (4).

La producción de IGF-1 e IGFBP (proteínas de unión a IGF) se reduce como consecuencia de la retroalimentación negativa inducida por la hormona de crecimiento (GH), así, se produce una mayor concentración de IGF-2 libre, y un ratio elevado de IGF-2 / IGF-1 (5).

Los tumores que condicionan hipoglicemia pueden ser de origen mesodérmico, epitelial o hematopoyético (6).

Tumores de origen mesodérmico (6):

- Fibrosarcomas, fibroblastoma y fibroma
- Tumores mesenquimales del diafragma, páncreas, pleura y peritoneo
- Mesoteliomas
- Leiomiosarcomas
- Hemangioendotelioma
- Hemangiopericitoma
- Histiocitoma
- Nefroma mesoblástico

Tumores de origen epitelial

- Hematomas
- Cáncer de estómago, colon, sigmoides, y recto
- Cáncer de pulmón
- Cáncer medular de tiroides
- Cáncer escamoso indiferenciado de tórax
- Cáncer adrenal
- Cáncer de próstata

Cáncer de origen hematopoyético

- Linfoma gastrointestinal
- Leucemia

Manifestaciones clínicas

La hipoglicemia es por lo general de ayuno, y se caracteriza por bloqueo de la producción hepática de glucosa, por inhibición de la glucoгенolisis y glucoгенoneogénesis; los síntomas clásicos de hipoglicemia como diaforesis, ansiedad, hambre, conducta anormal, ceden con la administración de glucosa (6).

Se ha postulado que los síntomas neuroglucopénicos se ven con más frecuencia que los síntomas autónomos, debido a eventos hipoglucémicos repetidos y progresión insidiosa observada con HPNI (7).

Diagnóstico

Las pautas de la Endocrine Society recomiendan la investigación en pacientes en los que se cumpla la tríada de Whipple (baja concentración de glucosa en plasma, signos / síntomas clínicos consistentes con hipoglucemia y resolución de signos o síntomas cuando aumenta la concentración de glucosa en plasma) (8).

Se debe evaluar y buscar las posibilidades de hipoglucemia inducida por medicamentos, enfermedad crítica, insuficiencia orgánica y/o deficiencias hormonales (por ejemplo, insuficiencia hepática, insuficiencia renal, insuficiencia suprarrenal, deficiencia de hormona de crecimiento (GH)) así como hiperinsulinismo endógeno (con diagnóstico diferencial de insulinoma, hipoglucemia de bypass gástrico, hipoglucemia autoinmune por insulina e ingestión accidental o subrepticia de secretagogos de insulina). Si hay indicios de HPNI en el caso de neoplasia maligna conocida o identificación de una nueva masa grande, se puede buscar desde un inicio. De lo contrario, consideraríamos raro este diagnóstico si el estudio de las causas anteriores no fuera concluyente (8).

La investigación, cuando se sospecha de HPNI incluye medición de IGF-1 e IGF-2. Se puede encontrar concentraciones elevadas de IGF-2 a expensas de "big IGF-II", concentraciones bajas de insulina, péptido C, proinsulina, e IGF-1 (6,8).

Incluso si los niveles de IGF-2 son normales (rango normal aproximado, 275–750 ng/ml, según el laboratorio utilizado), los niveles de IGF-1 se suprimen por debajo de 100 ng/ml y el radio IGF-2/IGF-1 está elevado por encima de la relación molar normal de 3:1 y a menudo se acerca o supera 10:1 (8).

Si los resultados de laboratorio sugieren HPNI (p. Ej., Alta relación IGF-2: IGF-1 y ausencia de evidencia de hiperinsulinemia), un próximo paso razonable es la obtención de imágenes del tórax, el abdomen y la pelvis, para identificar un tumor, dado que la gran mayoría de los casos reportados de HPNI involucran un tumor en uno de estos sitios (8).

En la tabla 1 se pueden comparar los resultados de las pruebas de laboratorio en diversas etiologías de hipoglucemia (9).

Tabla 1. Recuperada de J Clin Endocrinol Metab 94: 709–728, 2009

Signos y síntomas	Glucosa mg/dl	Insulina (uU/ml)	C-péptido (nmol/litro)	Proinsulina (pmol/litro)	β -hidroxibutirato (mmol/litro)	Glucosa incremento después de administrar glucagón (mg/dl)	Agente hipoglicémico circulante	Anticuerpos a la insulina	Interpretación diagnóstica
No	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	No	No	Normal
Sí	<55	>3	<0.2	<5	<2.7	>25	No	Neg o pos	Insulina exógena
Sí	<55	>3	>0.2	>5	<2.7	>25	No	Neg	Insulinoma HPNI: Hipoglicemia pancreatogena no insulinoma. HPB
Sí	<55	>3	>0.2	>5	<2.7	>25	Sí	Neg	Agente hipoglicémico oral
Sí	<55	>3	>0.2a	>5	<2.7	>25	No	Pos	Insulina autoinmune
Sí	<55	<3	<0.2	<5	<2.7	>25	No	Neg	IGF b
Sí	<55	<3	<0.2	<5	>2.7	<25	No	Neg	No mediada por insulina o IGF

Neg: Negativo. HPNI: Hipoglicemia pancreatogena no insulinoma. HPB: Hipoglicemia post bypass

a. Concentraciones de péptido C libre y proinsulina son bajas.

b. Incremento de pro-IGF-2, IGF-2 libre, IGF-2/IGF-1 radio.

Tratamiento

El tratamiento inicial de la hipoglicemia se realiza mediante la administración oral de glucosa o infusión venosa (iv) de dextrosa. Una vez que se identifica el HPNI y se encuentra un tumor primario, la base del tratamiento es la resección quirúrgica, que es curativa para la hipoglicemia si la resección es completa (8).

En raras ocasiones, la hipoglucemia recurre con recurrencia tumoral después de la resección completa. En muchos casos, la resección total se retrasa o, si no es factible, a menudo se intenta un aumento en la ingesta oral de alimentos (ya sea en cantidad de alimentos, densidad calórica y / o frecuencia) además de glucosa o dextrosa iv, con resultados mixtos. Los aumentos en las calorías y la ingesta de carbohidratos, a veces se han logrado con nutrición parenteral parcial o nutrición parenteral total; sin embargo, esta no es una estrategia deseable a largo plazo, dada la necesidad de acceso venoso a largo plazo con sus riesgos inherentes de complicaciones y riesgos concomitantes de infecciones del torrente sanguíneo, toxicidad hepática y desequilibrios electrolíticos (8).

En pacientes con HPNI incluidos pacientes post cirugía de bypass gástrico las intervenciones en la dieta pueden ser de ayuda (9).

La terapia antitumoral local, en casos de HPNI, ha tenido éxito en casos seleccionados, pudiendo ser adecuada la combinación de embolización selectiva, quimioterapia y radioterapia. La terapia antitumoral sistémica sola ha sido reportada con éxito muy limitado (8).

El glucagón mediante inyección IM (intramuscular) puede mejorar la hipoglicemia por HPNI; pero el efecto es de corta duración; sin embargo, la infusión continua de glucagón IV, se ha probado en varios casos con éxito como monoterapia por una prueba positiva de estimulación con glucagón. El efecto puede ser limitado especialmente a medida que aumenta la carga tumoral en pacientes terminales (8,10).

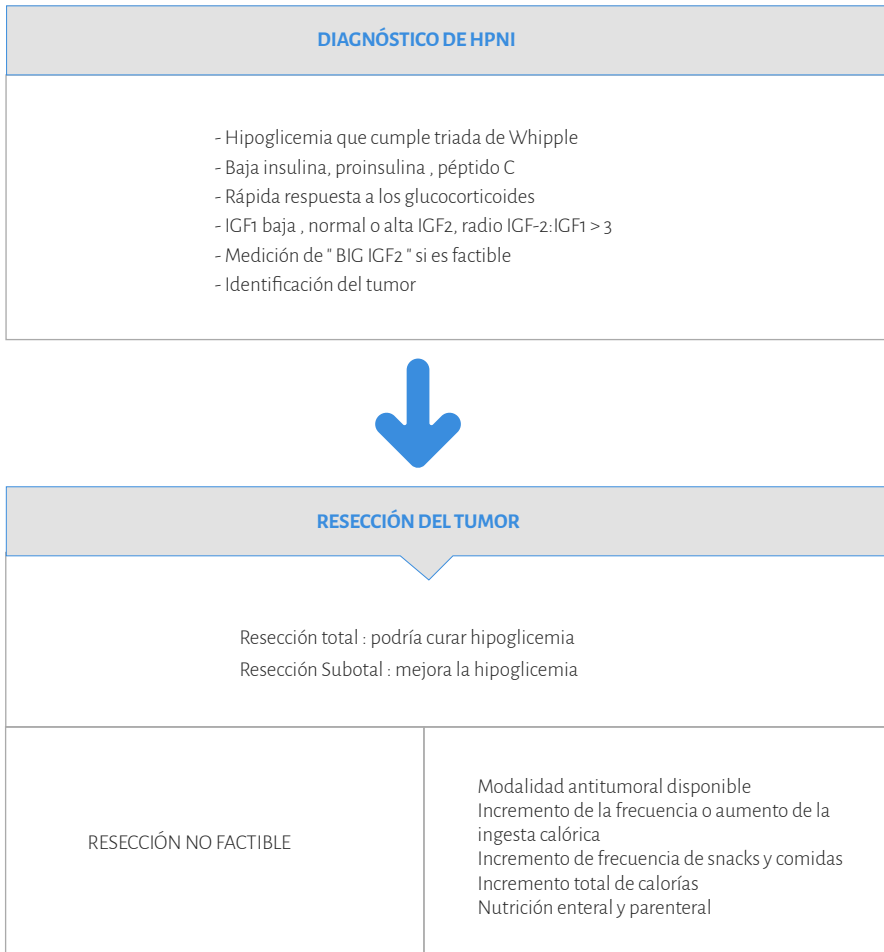
Los análogos de somatostatina (octreotida y lanreotida) inhiben la secreción de insulina cuando se administran en dosis altas. El octreotida se administra como una inyección subcutánea 100 mcg dos veces al día, hasta 1500 mcg al día, mientras que por la acción prolongada, lanreotida se administra mensualmente (9).

La octreotida, un análogo inespecífico de la somatostatina, se ha utilizado sin éxito en múltiples casos, además la positividad del tumor en la gammagrafía con octreotida no predice el éxito en el tratamiento; sin embargo, en algunos casos se ha logrado la estabilización de la glucosa en la sangre, que ha permitido la reducción de la dexametasona concomitante y en otros casos no ha habido ninguna resolución de la hipoglucemia o la supresión del "big IGF-2" con dosis máximas de octreotida (8,11).

Los glucocorticoides (incluida la dexametasona, la hidrocortisona, la prednisolona y la prednisona, generalmente en dosis equivalentes a la prednisona 30–60 mg/día) son la terapia médica más ampliamente descrita para la HPNI. La terapia con glucocorticoides se ha utilizado con éxito, como terapia de puente para la resección (8,12).

El algoritmo de diagnóstico y tratamiento se puede resumir en la figura 1.

Figura 1. Recuperada de J Clin Endocrinol Metab. 2014 Mar; 99(3): 713–722.



Conclusiones

La hipoglicemia, como síndrome paraneoplásico, es raro. La identificación del mismo y el diagnóstico permitirá realizar un tratamiento sintomático adecuado y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados. Existen varias modalidades de tratamiento que solos o en combinación nos permitirá la resolución total o parcial de los síntomas que causa la hipoglicemia.

Bibliografía

- Cockey George , Fernandez-Manovel Angela , Hernandez Josue, Ramirez Andrea, Barb Diana. Profound Hypoglycemia in a Hospitalized Patient: Paraneoplastic Insulin-Like Growth Factor. *Am J Med.* 2019 Dec;132(12):1414-1416.
- Soutelo Jimena , Moldes Sofía, Martín Ayelén , Lutfi Rubén, Leal Reyna Mariela . Hipoglicemia inducida por tumor fibroso solitario pulmonar. Síndrome de Doege-Potter. *Rev Med Chile* 2016; 144: 129-133
- Bodnar TW, Acevedo MJ, Pietropaolo M. Management of Non-Islet-Cell Tumor Hypoglycemia. A Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 713-22.
- Farooqui K, Abuzaid H, Hamammy R, Milad M. Intractable hypoglycemia in an elderly lady with breast cancer. *BLDE Univ J Health Sci* 2018;3:116-8.
- Richters Lisa, Ortmann Monika , Faust Michael, Krämer Stefan, Mallmann Peter, Harbeck Nadia , Rhiem Kerstin . The Oncological Emergency Case: Paraneoplastic Hypoglycemia in Metastatic Breast Cancer – Case Report and Brief Review of the Literature. *Breast Care* 2013;8:368–370.
- López Hernández Marco Antonio. Síndromes endocrinos paraneoplásicos. Revisión de la bibliografía. *Med Int Mex* 2012;28(5):454-460.
- Dynkevich Y, Rother KI, Whitford I, et al. Tumors, IGF-2 and hypoglycemia: insights from the clinic, the laboratory and the historical archive. *Endocr Rev.* 2013;34:798–826.
- Timothy W. Bodnar, Maria J. Acevedo, and Massimo Pietropaolo. Management of Non-Islet-Cell Tumor Hypoglycemia: A Clinical Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Mar; 99(3): 713–722.
- Philip E. Cryer, Lloyd Axelrod, Ashley B. Grossman, Simon R. Heller, Victor M. Montori, Elizabeth R. Seaquist, and F. John Service. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 709–728, 2009
- Scott K. Non-islet cell tumor hypoglycemia. *J Pain Symptom Manage.* 2009;37:e1–e
- Perros P, Simpson J, Innes JA, Teale JD, McKnight JA. Non-islet cell tumour-associated hypoglycaemia: 111In-octreotide imaging and efficacy of octreotide, growth hormone and glucocorticosteroids. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1996;44:727–731.
- Teale JD, Wark G. The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004;60:457–460.

09



Embarazo y cáncer

Cáncer durante el embarazo

Dr. Fausto Astudillo¹, Dra Marina Rodríguez²

¹ Ginecología. Hospital Latinoamericano - Cuenca.

² Ginecología. Instituto del Cáncer Solca - Cuenca

Principios generales

La asociación entre cáncer y embarazo, aunque infrecuente, no es anecdótica, siendo, sin lugar a duda, el resultado de que cada vez más mujeres pospongan la natalidad a la cuarta década de vida, en la cual la incidencia de algunas neoplasias aumenta. Sin embargo, como en cualquier situación inusual en el campo de la salud, significa un desafío importante, tanto para el médico como para la madre, ya que hay varios factores implicados en la toma de decisiones: a) desde el punto de vista oncológico debemos considerar el cronograma de la cirugía, tipo de tratamiento, efectos maternos del tratamiento, control materno y la terapia para preservar la fertilidad; b) implicaciones obstétricas tales como efectos fetales de la terapia, control prenatal, maduración pulmonar fetal, diagnóstico prenatal, edad gestacional para el parto, vía del parto, efectos del tratamiento sobre el neonato y efectos a largo plazo; y por último, pero no menos importantes c) implicaciones éticas, religiosas, socioeconómicas y médico-legales entre los que debemos mencionar viabilidad fetal, terminación del embarazo, representación legal para el feto, riesgo materno, principios de autonomía y beneficencia, pronóstico materno y costes.

Existen varias series reportadas en la literatura sobre cáncer y embarazo, sin embargo, la más extensa es la de Barber en 1968 con 700 casos, siendo los más comunes, el de mama y leucemias/linfomas, seguidos por melanomas, cáncer de origen ginecológico y tumores óseos. Los cánceres que se asocian con mayor frecuencia al embarazo son las hemopatías malignas en las mujeres menores de 30 años y los cánceres de mama en las mujeres mayores de 30 (1). Se estima que la incidencia de cáncer en el embarazo es 1:1000. Según varios autores, el cáncer de cuello uterino es la neoplasia más frecuente que complica el embarazo, pero esta aseveración no se puede aplicar de manera generalizada a los países desarrollados, en donde hay un claro descenso del mismo. Por ejemplo, la incidencia de cáncer cérvico-uterino difiere entre distintos autores y series, y la cifra varía entre 1 a 13 por cada 10.000 partos (1).

Por otra parte, los grandes cambios fisiológicos que se dan durante el embarazo plantean múltiples influencias teóricas en estado de la enfermedad. Por ejemplo, se asume que muchas de las neoplasias pueden exacerbarse durante el embarazo, debido a los cambios hormonales, lo cual nos puede llevar a la decisión errónea de recomendar un aborto terapéutico. Asimismo, estos mismos cambios pueden entorpecer el diagnóstico oportuno. Por último, el aumento en el flujo sanguíneo y linfático puede contribuir a la diseminación sistémica de la enfermedad. Todas estas son hipótesis y varían inclusive dentro de un mismo órgano afecto. Si bien el embarazo no se ha demostrado que aumente la agresividad de ninguna neoplasia, muchos de los cánceres asociados con el mismo, tienen un pronóstico ominoso para la madre, y hay que considerar que algunas neoplasias metastatizan tanto a la placenta como al feto. En todos los casos de cáncer durante embarazo hay que considerar un manejo multidisciplinario de especialistas, que incluya no solo el oncólogo sino medicina materno-fetal, neonatología, entre otros. Cuando la opción es la cirugía, rara vez está contraindicado este tipo de tratamiento, siendo lo óptimo realizarla durante el segundo trimestre; la quimioterapia está contraindicada durante el primer trimestre; pero suele ser segura a partir del segundo trimestre, dependiendo del fármaco empleado. Algunos de los métodos de diagnóstico radiológico pueden ser seguros durante el embarazo, pero la radioterapia, definitivamente está contraindicada. En la gran mayoría de casos con el manejo adecuado no es necesario terminar el embarazo para comenzar el tratamiento.

Cáncer cervicouterino en el embarazo

El cáncer cérvico-uterino constituye un importante problema de salud pública, en especial en los países en desarrollo (1). Es un problema de salud prioritario, no únicamente por su alta magnitud y trascendencia, sino porque se trata de una enfermedad que es prevenible casi en un 100% (2). El cáncer cérvico-uterino es curable en etapas precoces; para tratar estas etapas necesitamos de los programas de detección precoz (1).

Las indicaciones para la frecuencia del tamizaje en la gestante deben ser las mismas que para las mujeres no embarazadas, siendo una práctica obligada que forma parte del cuidado prenatal. La citología cervical (Papanicolaou) es el método más empleado. No hay ventajas objetivas en costo-beneficio de los nuevos métodos.

Epidemiología

Se estima que entre el 2.7 y el 3.5% de los casos de cáncer cervical ocurre en las mujeres embarazadas (2,6). Afortunadamente, el cáncer cervical raramente es causante de muerte materna. La tasa de supervivencia con estadio I de cáncer cervical es del 85 al 95%, (10) mientras que la tasa de supervivencia del cáncer invasor es alrededor del 80% (11).

Las mujeres embarazadas tienen 3.1 más veces de ser diagnosticadas con enfermedad en el estadio I, probablemente por las revisiones regulares que se les realizan (11). La mayoría de las pacientes con el diagnóstico de cáncer cervical durante el embarazo se encuentran en el estadio I, 75% tienen estadio I by el 78% tiene histología para células escamosas (12).

Las pacientes con carcinoma in situ o carcinoma escamoso microinvasor con más de 3 mm podrán tener un parto vaginal y ser reevaluadas y tratadas 6 semanas posparto (13).

La principal vía de nacimiento fue vaginal (60%), seguida de cesárea (40%). Con respecto al tratamiento, el 55,5% requirió su suspensión, 38,9% tuvo cambios y en 5,6% se modificó la dosis del tratamiento. Las complicaciones presentadas durante el embarazo fueron: parto pretérmino, abortos, hemorragia, óbitos fetales, oligohidramnios y anemia(14).

Etiología y fisiopatología

El riesgo de cáncer cérvico-uterino está asociado a la infección por HPV subtipos 16 y 18. Además existen otros factores que aumentan el riesgo: la ausencia de escolaridad, el elevado número de compañeros sexuales, inicio de vida sexual a temprana edad o al tener el primero hijo (16).

Han sido aislados, secuenciados y clonados al menos 100 tipos de HVP, y de ellos, 50 están asociados con el tracto genital femenino (10). Este virus ha sido clasificado, según el grado de transformación maligna que ocasiona en la célula infectada, en HPV de alto riesgo y/o de bajo riesgo. Entre los más comunes que representan al grupo de bajo riesgo se incluyen los tipos 6 y 11, que usualmente causan verrugas benignas y que ocasionalmente, se asocian con lesiones no invasivas; mientras que los tipos HPV-16 y HPV-18, se corresponden con los de "alto riesgo" por su gran potencial carcinogénico. El HPV-16 es el tipo que aparece, fundamentalmente en los tumores invasivos y en los de alto grado de malignidad; el HPV-18 se relaciona con el carcinoma pobremente diferenciado y con un mayor compromiso de los ganglios linfáticos. Tanto el genoma del HPV-18 como el del HPV-16 pueden encontrarse como viriones integrados en el ADN celular o de forma episomal (17).

La infección por HPV es inicialmente asintomática y la transmisión puede ocurrir antes de que la expresión del virus se manifieste (11). El epitelio diferenciado es necesario para el completo desarrollo y crecimiento del virus, fenómeno conocido como tropismo celular, que es evidenciado por la restricción de funciones de replicación viral. La severidad de traumas o erosiones epiteliales (9) y la inducción de hiperplasias epidérmicas antes de la infección, son factores locales importantes que favorecen el crecimiento viral. El proceso de infección ocurre, fundamentalmente, a través de receptores de integrinas presentes en las células basales. Sin embargo, la lesión puede ser iniciada por lesiones epiteliales pequeñas, siendo poco el acceso a las células basales, donde produce un amplio espectro de cambios morfológicos, una vez infestadas (18).

Prevención

El diagnóstico precoz es la intervención sanitaria más eficiente y costo-efectiva con una sobrevivida a 5 años promedio de 91,5% de los casos de mujeres con cáncer localizado y solo un 12,6% de aquellos con invasión a distancia (3).

De los casos de displasia diagnosticados durante el embarazo, entre el 10-70% presentan regresión, y eventualmente desaparecen, mientras que la persistencia en la seve-

ridad de la neoplasia cervical reportada en el 25-47% de los casos, presenta evidencias de progresión entre el 3-30% (6).

Debido a la dificultad que se tiene para confiar en la historia de la vida sexual de las adolescentes, es una práctica recomendable, aunque sin sustento científico adecuado, el incluir el tamizaje con citología cervical (Papanicolaou) en la embarazada adolescente.

No hay evidencia identificada que señale que el embarazo acelere la historia natural del cáncer cervical (4).

El pronóstico para la paciente embarazada con cáncer cervical es similar que en la mujer no embarazada, al compararse por etapa, tipo y volumen del tumor. La supervivencia específica es independiente del trimestre del embarazo en que se efectúa el diagnóstico (4).

Algoritmo diagnóstico

Las intervenciones diagnósticas y terapéuticas deben realizarse por personal altamente entrenado, ya que el diagnóstico de lesión intraepitelial de bajo o alto grado, o de cáncer cervical, muestran pronósticos maternos y fetales que deben ser diferenciados. Es limitada la experiencia en los procedimientos diagnósticos en términos de daño materno y pronóstico del embarazo (6).

Los procedimientos diagnósticos deben aplicarse con ciertas limitaciones, considerando que los cambios vasculares del cérvix, propios de la gestación, así como el riesgo de iniciar el parto pretérmino, hacen que las prácticas difieran respecto de la mujer no embarazada (7).

1. PAPANICOLAOU: En diferentes modelos, principalmente provenientes de estudios observacionales, se ha demostrado que el tamiz con el método de citología cervical (Papanicolaou) muestra una relación costo-efectividad favorable al reducir el impacto de la incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino, comparándose con mujeres no sometidas a tamiz (5).

Es una prueba con un alto porcentaje de falsos negativos (15) entre las causas están:

- Recolecciones incorrectas de células.
- Ausencia de células endocervicales.
- Frotis demasiado delgados.
- Frotis demasiado gruesos.
- Frotis sanguinolentos.
- Tinción incorrecta.
- Errores en el examen de detección por técnicas de citología.
- Errores en el diagnóstico por citopatólogos.

Esto explica que aunque pongamos el mayor cuidado en la toma y procesamiento de la muestra, hasta un 20% de lesiones invasivas y un 42% de lesiones in situ, según algunos autores, se quedan sin diagnosticar (15).

2. COLPOSCOPIA

La colposcopia es una intervención diagnóstica apropiada para ser empleada en la evaluación de la gestante con citología de bajo grado (8). En estos casos, el diferir el estudio de colposcopia hasta la sexta semana posparto es una práctica aceptable (8).

Las lesiones de bajo grado requieren exploración colposcópica, además de la toma de biopsia para descartar lesiones invasoras (7).

Es insuficiente la evidencia para recomendar o desaconsejar la detección rutinaria del virus del papiloma humano (4).

En la gestante sin evidencia citológica, histológica o colposcópica de NIC 2,3 se recomienda el seguimiento posparto. Los estudios citológicos y colposcópicos adicionales durante el embarazo son inaceptables.

En la gestante con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado, la colposcopia es una intervención diagnóstica recomendada (8) y debe ser efectuada por médicos experimentados para detectar los cambios colposcópicos inducidos por el embarazo.

La biopsia de lesiones sospechosas (NIC 2,3) o de cáncer, es una intervención necesaria y aceptable, y debe realizarse bajo visualización colposcópica (9).

La escisión diagnóstica es inaceptable, a menos que el cáncer invasor sea con sospecha basada en citología, apariencia colposcópica o biopsia cervical (8). La nueva evaluación con citología y colposcopia es recomendable efectuarla no más allá de las 6 semanas posparto en la mujer con lesiones de alto grado o NIC 2,3 sin diagnóstico de precisión.

Tratamiento

Siempre debemos considerar 3 aspectos: El estadio clínico, el tiempo de embarazo y la opinión de la paciente y su familia. En términos generales, en el I trimestre del embarazo debemos privilegiar el tratamiento de la neoplasia; en el 3er trimestre en cambio debemos privilegiar el embarazo y el tratamiento lo daremos una vez resuelto el embarazo. En el II trimestre está el mayor problema, cada caso debemos resolverlo individualmente. Si hay que resolver el embarazo, se prefiere la vía alta, a diferencia de lo que haríamos en caso de enfermedad preinvasora. Las complicaciones en el caso de usar vía vaginal van desde cervicorragias graves a infección y sepsis hasta implantes tumorales en el sitio de la episiotomía. Hay 2 grandes límites de tratamiento: el quirúrgico y el radioterápico; además de la radioquimioterapia. En el 1er trimestre e inicio del 2º, una muy buena alternativa es la histerectomía radical más linfadenectomía pélvica (con feto in útero) en el III trimestre: cesárea seguida de histerectomía radical y linfadenectomía pélvica. En el II trimestre, tardío, surge la posibilidad de esperar la viabilidad fetal. En el III trimestre, lesiones voluminosas como Ib2 (diámetro cervical

3-4 cm), con ganglios linfáticos comprometidos en alto porcentaje, se podría plantear operación cesárea, histerectomía extrafascial, sin linfadenectomía, más radioterapia externa y cesio intracavitario. Estos mismos casos, en el primer trimestre y contando con la autorización de la paciente, la indicación será de radioterapia externa, que producirá óbito del embrión o feto. Es posible esperar la evacuación espontánea o inducida, vía vaginal o incluso vía microcesárea porque el producto muerto y retenido puede infectarse, con riesgo alto sobre la vida de la paciente. En la actualidad la radioterapia externa y el cesio va siempre acompañada de quimioterapia con dosis bajas de cisplatino, para sensibilizar las células tumorales a la acción radiante. Esta combinación ha producido un notable impacto en el pronóstico, mejorando la supervivencia de estas pacientes con tumores de gran volumen (1).

Cáncer de ovario en el embarazo

La incidencia de cáncer de ovario en el embarazo varía entre 1:10.000 a 1:25.000 embarazos. La gestación no empeora el pronóstico, pero esta se puede complicar debido a torsión o ruptura del anexo afectado por la neoplasia. La frecuencia de masas anexiales, por otra parte, puede variar entre 1:600 a 1:190 según el autor, con la gran mayoría de las mismas, siendo un hallazgo ecográfico durante un control ecográfico obstétrico.

El diagnóstico inicial y diferencial es complejo durante el embarazo, y muchas de las herramientas que sirven fuera del mismo, tales como marcadores tumorales, entre ellos la alfa-fetoproteína, la bHCG e inclusive el CA-125, pueden estar alterados de manera fisiológica. El reto está en saber dilucidar entre las masas anexiales cuáles son francamente benignas o malignas, pasando por los tumores limítrofes de ovario. La gran mayoría de quistes durante el embarazo son de origen funcional y más del 90% ya no están presentes al completar las 14 semanas de gestación, siendo esta probabilidad inversamente proporcional al tamaño del quiste, y el índice de complicaciones directamente proporcional al tamaño del mismo. En caso de no ser concluyentes los hallazgos ecográficos nos podemos ayudar de la RMN.

Fisiopatología

El cáncer de ovario representa el 2-5 % de todas las masas anexiales diagnosticadas durante el embarazo. La incidencia es de 1 en 8000 a 1 en 20000 nacimientos. En las masas anexiales de más de 6 cm, que persisten luego del primer trimestre es mandatorio su exéresis.

Existen dos condiciones específicas del embarazo, en cuanto a masas anexiales, y el cirujano debe tenerlas en cuenta para evitar ooforectomías innecesarias. Un luteoma del embarazo puede variar, desde un tamaño microscópico hasta llegar a medir 20 cm, y puede causar virilización tanto de la madre como del feto si es femenino. Los quistes teca-luteínicos pueden también llegar a ser de tamaño considerable, siendo completamente benignos. En ambos casos no es necesario mayor intervención ya que ambos regresan después del parto.

Algoritmo diagnóstico

El ultrasonido sigue siendo la herramienta diagnóstica de elección, pero muchas de las pacientes son diagnosticadas de manera incidental, durante un control ecográfico de rutina; otras, en cambio, presentan síntomas. Una historia clínica completa sigue siendo la primera herramienta diagnóstica, ya que múltiples patologías pueden presentarse como una masa anexial, entre las que podemos enumerar, brevemente: masas propias dependientes de ovario tanto benignas como malignas y ya sean sólidas o quísticas, patología tubárica como abscesos, hidrosalpinx, quistes paraováricos, malformaciones uterinas como útero bicorne, riñón pélvico, problemas y neoplasias digestivas, patología retroperitoneal. Como se puede apreciar, las pacientes se pueden presentar con una masa anexial en una gran variedad de escenarios clínicos, algunas son sintomáticas y presentan dolor pélvico o sensación de presión, y en otros casos es el resultado de un hallazgo incidental, luego de una historia clínica y examen físico completos con examen pélvico en circunstancias óptimas. Ante cualquier masa anexial diagnosticada en el primer trimestre de embarazo se debe repetir el ultrasonido en el segundo trimestre, si la misma persiste podemos tener tres escenarios: si no tiene características de malignidad y es asintomática se puede manejar con valoraciones ecográficas seriadas y terminar el embarazo, según indicación obstétrica, y dependiendo de la vía del parto hacer evaluación intraoperatoria, en el caso de una cesárea o postparto en caso de parto vaginal; si, por otro lado, la masa es sintomática o tiene características que nos hagan sospechar de malignidad, se debe realizar una laparoscopia diagnóstica y entonces el tratamiento dependerá, según sea benigna o maligna.

Tratamiento

La laparoscopia se pensó que era contraindicada durante el embarazo por el potencial riesgo de acidosis fetal; pero cada vez hay más evidencia que respalda su seguridad durante el embarazo, siendo la semana 28 el límite superior para realizarla con seguridad, sin que el útero grávido se convierta en un obstáculo para su realización.

Los tumores malignos derivados de las células germinales del ovario, tales como el disgerminoma, el carcinoma embrionario, teratoma inmaduro y el tumor del saco vitelino, si bien se presentan en estadios tempranos, algunos se presentan en estadios avanzados y la quimioterapia se ha administrado en muchos casos sin efectos sobre el feto. Dependiendo del tipo histológico requerirán estadificación quirúrgica para determinar si es necesario o no complementar el tratamiento con quimioterapia adyuvante. La gran mayoría es unilateral, a excepción del disgerminoma que en el 10 % de casos suele ser bilateral. En tales casos no es necesaria la ooforectomía bilateral, sin embargo, si ambos ovarios están macroscópicamente afectados y el embarazo se encuentra en el segundo trimestre, ambos ovarios deben ser removidos. El régimen de quimioterapia, en este tipo de tumores, es una mezcla de bleomicina, etopósido y cisplatino, o cisplatino, vinblastina y bleomicina, el cual puede ser utilizado de manera segura durante el embarazo. Si bien los estudios retrospectivos no han demostrado anomalías congénitas frecuentes cuando se utilizan en el segundo y tercer trimestre, muchos de los nuevos agentes no han sido utilizados frecuentemente durante el embarazo y por lo tanto teóricamente son potenciales teratógenos.

Los tumores epiteliales del ovario durante el embarazo son infrecuentes. Una vez hecho el diagnóstico el tratamiento debe ser adecuado. En aquellos pacientes con enfermedad avanzada caracterizada por ascitis y carcinomatosis, la cirugía esta en la primera línea de tratamiento, con un intento de citorreducción óptima para disminuir la masa tumoral cuanto sea posible. Dependiendo de los deseos maternos y el grado de compromiso del útero se puede considerar la preservación del mismo. Por lo general, la morbilidad es mayor en la embarazada en la que se realiza el abordaje de citorreducción habitual con resección intestinal y esplenectomía, y en los casos en los que se va a continuar con el embarazo este esta contraindicado debido a su morbilidad durante la gestación, y la resección intestinal estaría indicada únicamente si hay obstrucción intestinal. Otra opción para estos pacientes es medición de CA-125 y paracentesis guiada con ultrasonido, y una vez confirmada la patología maligna y con una alta sospecha de origen ovárico se puede ofrecer a estas pacientes terapia neoadyuvante y planificar para citorreducción de intervalo luego del parto. El régimen de cisplatino y paclitaxel ha demostrado su seguridad durante el segundo y tercer trimestre de embarazo y, por lo tanto, a las pacientes diagnosticadas durante estos periodos debe ofrecerse esta opción sin terminar con el embarazo y una vez finalizado el mismo estas pacientes deberán ser estadiadas de manera definitiva. En pacientes en las que el diagnóstico se realiza en el primer trimestre de embarazo, es decir, que se encuentran remotas de la fecha del parto o viabilidad fetal y presentan enfermedad avanzada con metástasis, deben ser aconsejadas a cerca de la terminación del mismo, con cirugía citoreductora óptima e histerectomía con el feto in útero, ya que el pronóstico en pacientes con cáncer de ovario avanzado es malo.

En resumen, cuando se hace el hallazgo de una masa anexial, ya sea incidental durante una ecografía obstétrica de rutina o a causa de dolor pélvico y síntomas, debemos tener una alta sospecha de malignidad, hasta no demostrar lo contrario, y realizar el diagnóstico de manera oportuna. El manejo debe ser multidisciplinario, por parte del cirujano oncólogo, oncólogo clínico, neonatología y medicina materno-fetal, y realizar la exploración de la cavidad abdominal, ya que los riesgos para la madre, en caso de tratarse de cáncer de ovario, exceden con mucho los riesgos de la exploración abdominal para el feto.

Cáncer de mama en el embarazo

Epidemiología

El cáncer de mama durante el embarazo es aquel que se diagnostica durante el embarazo o en los 12 meses postparto. El cáncer de mama es raro en mujeres saludables de menos de 35 años, siendo su incidencia 1:3000 embarazos. Por otra parte, de todas las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama el 1-2 % están embarazadas al momento del diagnóstico del mismo. A diferencia del cáncer de cuello uterino, en el cáncer de mama no se realiza cribado poblacional durante la gestación lo que da como resultado diagnóstico cuando el tumor se encuentra en estadios avanzados y su tratamiento involucra a menudo todas las modalidades terapéuticas (Radioterapia, quimioterapia, cirugía y hormonoterapia) las mismas que pueden afectar el embarazo y este a su vez puede afectar el curso de la enfermedad.

En la población mundial se ve una clara tendencia al aumento de la incidencia del cáncer de mama durante el embarazo, si comparamos las diferentes décadas de la vida como lo demuestra el estudio sueco de Anderson y cols.; esto se debería a un retraso en la natalidad, con una población embarazada de mayor edad.

Según lo reporta la literatura, es bien sabido que el cáncer de mama durante el embarazo se asocia a un mal pronóstico; mientras que la tasa de supervivencia en el cáncer de mama fuera del embarazo es mayor al 60%, esta baja dramáticamente y no supera el 20%, debido a que la embarazada tiende a tener una mayor afectación locorregional, estadio avanzado y en muchos casos la enfermedad ya ha metastatizado al momento del diagnóstico. Todo esto, atribuido a los cambios fisiológicos propios del embarazo, cambios en las mamas, que pueden ocultar por mucho más tiempo lesiones que otra serían palpables al examen físico, altos niveles de estrógenos y progesterona, así como el incremento en el drenaje linfático y vascular que contribuyen a la progresión de la enfermedad. El pronóstico es básicamente el mismo, tanto para la embarazada como para la que no lo está. En estadios tempranos la tasa de supervivencia en ambos casos bordea el 70-80%, el problema yace en lo avanzada que está la enfermedad al momento de su diagnóstico.

Fisiopatología

De todas las mujeres menores de 40 años con diagnóstico de cáncer de mama, al menos el 10% estarán embarazadas al momento del diagnóstico. La forma de presentación es el típico nódulo o "bulto" indoloro en el pecho; en otras ocasiones puede haber salida de secreción a través del pezón. El peso de la mama aumenta un 100% durante el embarazo, yendo de 200 g a 400 g, aumentando de esta manera la densidad mamaria; por consiguiente la mamografía es difícil de interpretar y aporta poca información, al igual que el examen físico. Esto trae profundas connotaciones en cuanto al diagnóstico, siendo este tardío en la gran mayoría de ocasiones. El retraso suele ser de 1-2.5 meses durante el embarazo y de hasta 6 meses durante la lactancia. Según un estudio de Memorial Sloan-Kettering Cancer Center de Nueva York, el 78% de las pacientes no fueron diagnosticadas sino hasta el puerperio, y en otro estudio el retraso puede ir de 2-15 meses, desde que aparecen los primeros síntomas. Dada la fisiopatología de la enfermedad, cada retraso de un mes supone un aumento del riesgo de metástasis axilar del 0,9%. En 6 meses este riesgo aumentaría al 5,1%. Por todas estas razones el diagnóstico de cáncer de mama durante el embarazo se considera de mal pronóstico, pero si solo tuviésemos en cuenta la edad de la paciente y el estadio, la gestación no influye en la tasa de supervivencia. Por lo tanto, el embarazo no ha demostrado, hasta el momento ser un factor de riesgo independiente.

Varios estudios han demostrado características adversas del cáncer de mama en la embarazada, tales como receptores estrogénicos y de progesterona negativos, pero esto podría deberse a la disminución de los mismos por los altos niveles de estrógeno y progesterona que se producen durante el embarazo. Desafortunadamente la inmunohistoquímica no es capaz de diferenciar el número de receptores hormonales en los tumores al compararlos entre la embarazada y la paciente no embarazada. Por otra

parte, los tumores diagnosticados durante la lactancia presentan una mayor expresión de c-ERBB-2 y mutaciones de p53 comparados con los diagnosticados durante el embarazo, y existe una mayor incidencia de HER-2/neu positivos en la embarazada, comparados con la no embarazada, este oncogén produce sobreexpresión de p105, el cual no solo se encuentra en el carcinoma ductal sino en la placenta, hacia el final del tercer trimestre, por consiguiente se encuentra un aumento normal de p105 durante el embarazo.

Es también conocido el aumento de la incidencia de ciertos cánceres familiares en ciertos grupos poblacionales. Este riesgo aumenta 5-10 veces con un familiar en primer grado de consanguinidad, siendo la tasa de mutación de BRCA2 mucho mayor en las mujeres con cáncer de mama durante el embarazo, que en aquellos casos esporádicos de cáncer de mama. Aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama durante el embarazo a las portadoras de la mutación BRCA1 y BRCA2.

Algoritmo diagnóstico

El diagnóstico precoz sigue, al día de hoy, siendo asociado con un mejor pronóstico, y este a su vez se basa en el libre uso de herramientas diagnósticas como el diagnóstico por imagen, la punción aspiración con aguja fina y la biopsia. En la embarazada se puede realizar la mamografía de manera segura si se protege el abdomen y la pelvis con un mandil plomado, pero, como dijimos en líneas anteriores, el aumento de la densidad de la mama tanto en la embarazada como durante la lactancia materna pueden enmascarar el diagnóstico. La ecografía mamaria y axilar es una buena herramienta diagnóstica sin que ella implique riesgo para la madre o el feto. La punción aspiración con aguja fina (PAAF) puede tener una elevada tasa de falsos negativos, debido a la dificultad en la interpretación de los cambios celulares que ocurren durante el embarazo y lactancia. La biopsia por punción sigue siendo el método diagnóstico de elección y en ciertos casos una biopsia a cielo abierto con anestesia local es una herramienta diagnóstica eficaz. Se debe suspender la lactancia para evitar complicaciones como fístulas. Se debe vaciar la mama previo a la biopsia y posterior a la misma hay que colocar un vendaje compresivo para evitar hematomas.

El carcinoma ductal corresponde al 90% del tipo histológico encontrado durante la gestación y lactancia materna, lo cual no tiene diferencia alguna con lo encontrado en la población no embarazada. La incidencia del carcinoma inflamatorio es del 1,5% al 4,2% tanto en la población embarazada como en la no embarazada.

La estadificación de la paciente con cáncer de mama se basa en el sistema recomendado por la Unión Internacional Contra el Cáncer y el American Joint Committee on Cancer (AJCC). Los criterios de Haagensen son más útiles, pues remarcan los indicadores de pronóstico adverso en esta enfermedad. Las radiografías lateral y estándar de tórax con protección plomada del abdomen y pelvis son seguras durante el embarazo, con una dosis estimada de tan solo 0.6 mGy. La gammagrafía ósea con tecnecio 99 de baja dosis es segura, si se vacía la vejiga inmediatamente para evacuar rápidamente el material radioactivo exponiendo al feto a tan solo 0.0008 Gy. En contraste, debido a su alta dosis de radiación, queda excluida la tomografía para el estudio de extensión; pero,

la RM se puede usar de manera segura para estudios de extensión en tórax, huesos, abdomen, siendo en este último superior a la ecografía y siendo el método radiológico de elección para estudiar el cerebro, de manera segura.

Tratamiento

La fecha para la terminación del embarazo la dictaminan los criterios obstétricos, el manejo debe ser multidisciplinario y de la mano con el especialista en medicina materno-fetal.

La cirugía es el tratamiento definitivo para el cáncer de mama y embarazo. La extensión de la misma depende de muchas variables, aunque en estadios I, II y algunos estadios III se prefiere la mastectomía para evitar la radioterapia adyuvante, y debido a que el estado del drenaje linfático axilar determina la quimioterapia adyuvante, se debe completar el tratamiento con linfadenectomía axilar. En embarazos en los que están cerca de la edad estacional a término, se ha visto un mejor pronóstico cuando se pospone la cirugía para luego del parto. Los últimos estudios demuestran que es segura la técnica de ganglio centinela, cuando se la realiza con una técnica de baja dosis.

Algunas pacientes con estadios tempranos pueden optar por tratamientos conservadores de la mama, lo cual requiere radioterapia local y eso a su vez supone dosis de radiación para el feto, que superan los límites permitidos, por más que se coloque protección plomada, aumentando la exposición cuanto más avanzada esté la gestación, por lo tanto, se debe posponer para el puerperio, estando contraindicada la lactancia materna de la mama afectada.

Los casos en los que la enfermedad está localmente avanzada pueden ser aun más complejos de tratar con la gestación; la quimioterapia o radioterapia local previo a la mastectomía es la opción terapéutica en estos casos. La quimioterapia se ha utilizado luego del primer trimestre, cuando la enfermedad es agresiva y progresa durante el embarazo. El régimen de 5-fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida ha demostrado su seguridad durante la gestación tal y como lo demostró el estudio realizado en el MD Anderson Hospital and Tumor Institute en Houston, en el cual no se asociaron defectos congénitos a la administración de estos fármacos. El instituto Europeo de Oncología de Milán demostró la seguridad de la epirubicina a dosis que permitan baja concentración plasmática a partir del segundo trimestre. Con estos dos estudios Azim y cols. determinaron que los regímenes basados en antraciclinas son seguros a partir del segundo trimestre de gestación, siendo la combinación 5-fluorouracilo/doxorubicina/ciclofosfamida la más estudiada, pero pudiendo ofrecer epirubicina como una opción. El uso de taxanos es limitado, pero en los reportes en la literatura no se ha evidenciado efectos deletéreos para la gestación. La combinación ciclofosfamida/metotrexate/5-fluorouracilo es un de elección en el cáncer de mama, pero debido a la teratogenicidad del metotrexate está contraindicado durante el embarazo.

A diferencia del tratamiento adyuvante y neoadyuvante para los estadios tempranos del cáncer de mama, durante el embarazo y lactancia, en las pacientes con enfermedad sistémica avanzada tienen menos opciones y la madre se convierte en la prioridad,

ya que tenemos menos opciones, especialmente en gestaciones tempranas. Las antraciclinas son los agentes más estudiados en enfermedad metastásica; pero hay pocos estudios relacionados con el embarazo. Los bifosfonatos que se utilizan comúnmente para tratar las metástasis óseas, representan un riesgo durante el embarazo debido a su potencial teratogenicidad ósea y urogenital en el feto, además de potencial desencadenante de dinámica uterina, pero no han sido reportados casos al respecto. El trastuzumab se ha relacionado con serios efectos adversos en el feto, por lo tanto, está contraindicado su uso electivo durante el embarazo. En un estudio en el que se administró trastuzumab durante el embarazo Azim y cols. evidenciaron ahidramnios, oligohidramnios, restricción del crecimiento intrauterino, rotura prematura de membranas pretérmino, y muerte neonatal debido a fallo renal y respiratorio en 4 de 13 casos. Este aumento en el riesgo puede deberse al efecto del trastuzumab sobre el epitelio renal, que posee una alta expresión de HER2/neu. Por lo tanto, en caso de embarazo esta droga está contraindicada.

De igual manera, el tamoxifeno está contraindicado durante el embarazo debido a sus efectos sobre los genitales externos lo que aumenta la incidencia de genitales ambiguos. Al igual que con el trastuzumab es recomendable utilizar contracepción eficaz mientras se esté en tratamiento con tamoxifeno, y si se presenta embarazo, este debe ser discontinuado de inmediato.

En cuanto al pronóstico del cáncer de mama relacionado con el embarazo, en un estudio de Rodríguez y cols. en el que se evaluaron 797 casos de cáncer de mama relacionado con el embarazo versus controles no relacionados con el embarazo, en el primer grupo se evidenció que la gran mayoría tenía un estadio más avanzado al momento, tumor primario de mayor tamaño, con receptores hormonales negativos del diagnóstico, y que la mastectomía estaba presente con mayor frecuencia como parte de su tratamiento, comparado con los controles. La tasa de mortalidad era asimismo mayor en el grupo relacionado con el embarazo. Y en el análisis multivariable se vio que eran predictores de mortalidad: estadio avanzado, receptores hormonales negativos, etnia afroamericana, y embarazo.

En cuanto a la lactancia materna se recomienda suspenderla, para evitar el aumento del flujo vascular en la mama contralateral, la cual pudiera estar también afectada. Sin embargo, hay casos en los que ha sido posible la lactancia materna con éxito, sobre todo si ha habido tratamiento conservador y la incisión en la mama es radial, con lo cual hay menor daño a los conductos galactóforos, siempre teniendo en cuenta que hay un aumento del riesgo de mastitis, debido a la obstrucción de algunos de los conductos por la cirugía.

El aborto terapéutico no es parte esencial del tratamiento de cáncer de mama durante el embarazo, dado que muchos estudios han demostrado que no mejora la tasa de sobrevivencia. Es, sin embargo, importante saber que el tratamiento no debe ser pospuesto si no hay morbilidad obstétrica significativa. En enfermedad avanzada, a menudo se debe realizar una interrupción del embarazo para poder realizar tratamiento paliativo, pero en el tercer trimestre la decisión para la edad gestacional a la cual terminar el mismo recae sobre los deseos de la paciente y la urgencia para el tratamiento paliativo.

Un retraso hasta obtener viabilidad fetal no empeora el pronóstico en la gran mayoría de casos, el riesgo de metástasis transplacentaria es nulo.

Leucemia en el embarazo

Epidemiología

La leucemia se manifiesta clínicamente cuando las células progenitoras de la médula ósea, detenidas en alguna de las fases de diferenciación, comienzan a proliferar, apoderándose de la médula ósea y pasan a la circulación periférica. Sin tratamiento, la sobrevida especialmente en el caso de la leucemia mielógena aguda es de no más de 3 meses. Los tipos más frecuentes son leucemia mielógena aguda, leucemia linfática crónica, leucemia mielocítica crónica y leucemia linfática aguda. Se estima que la leucemia ocurre en 1 de cada 75.000 embarazos, siendo el 60% de los casos reportados leucemia mielógena aguda, convirtiéndola en el tipo de leucemia más diagnosticado durante el embarazo. La leucemia linfoblástica aguda corresponde a un tercio de los casos diagnosticados durante el embarazo, y la promielocítica un 13%, seguido por la leucemia mieloide crónica, con tan solo el 10% de los casos que ocurren durante la edad fértil, y luego tenemos los casos menos comunes como la leucemia de células pilosas, mieloma múltiple y la leucemia linfocítica crónica, que se encuentran entre las que más raramente se presentan durante el embarazo.

Fisiopatología

Se debe sospechar la enfermedad si en la embarazada hay fiebre persistente, pérdida de peso, linfadenopatía y alteración de la fórmula leucocitaria. Al igual que en el linfoma no-Hodgkin, los pacientes con leucemia aguda presentan mal estado general y la vida de la madre corre peligro, por lo tanto, el tratamiento pondrá en peligro al feto. En el caso de la leucemia mieloide crónica, el tratamiento puede ser manejado como en el linfoma de Hodgkin, y un retraso en el mismo puede ser tolerable. En la leucemia aguda, el objetivo principal, sin importar la edad gestacional, es la inducción de remisión de la enfermedad con quimioterapia combinada. El 75% de las embarazadas con leucemia aguda entra en remisión luego de la quimioterapia, gracias a su edad, lo cual favorece este resultado. La interrupción del embarazo, tanto en el primer trimestre como al comienzo del segundo, debe ser considerada seriamente, en especial si la madre está en mal estado general. Si el diagnóstico es hecho con una gestación más avanzada, debe considerarse finalizar la gestación previo al inicio de la quimioterapia, una vez obtenida viabilidad fetal. La edad promedio de las pacientes diagnosticadas con leucemia aguda durante el embarazo es de 28 años. La labor de parto prematura es frecuente en estas pacientes y la edad gestacional promedio es de 32 semanas. Asimismo, hay un aumento en la hemorragia postparto, que va del 10-15% en estas pacientes debido a disminución en los niveles de fibrinógeno en la sangre. Algunos factores están asociados con un recién nacido sano al final del embarazo: evitar el uso de fármacos antimetabolito, evitar el uso de radioterapia sobre el útero y que el feto alcance la viabilidad. La decisión de interrumpir la gestación en las pacientes diagnosti-

casos con leucemia se basa principalmente en los deseos de la paciente, sin embargo, el consejo médico depende de la agresividad de la enfermedad. Así en los casos en los que se requiera de una remisión completa este deberá insistir en la terminación de la gestación, pero, en los casos como la leucemia mieloide crónica y dependiendo de la edad gestacional, se podrá retrasar la terapia hasta obtener viabilidad fetal.

Algoritmo diagnóstico

El diagnóstico comienza con una buena anamnesis y examen físico, seguido por los estudios complementarios y de extensión como hemograma completo con conteo de plaquetas, panel metabólico completo, ácido úrico, deshidrogenasa láctica, pruebas de coagulación, biopsia de médula ósea con inmunofenotipado e inmunohistoquímica, análisis citogenético con cariotipo y FISH. Debe, en todo momento, estar involucrado un equipo multidisciplinario que incluya medicina materno fetal, y según el caso se valorarán riesgo versus beneficio de las modalidades diagnósticas que supongan un riesgo para el feto, dependiendo del tipo de leucemia.

Tratamiento

La leucemia mieloide aguda es la más comúnmente diagnosticada durante el embarazo, siendo el tratamiento de elección las antraciclinas. Dentro de esta familia tenemos daunorrubicina, idarrubicina y doxorrubicina; sin embargo, las dos primeras han sido asociadas con efectos no deseados en el embarazo, por lo tanto, la droga de elección es la doxorrubicina.

Aproximadamente un tercio de las leucemias durante el embarazo corresponde a la leucemia linfoblástica aguda. La gran mayoría de casos reportados en la literatura, que fueron tratados durante el primer trimestre son accidentales y con las consecuentes malformaciones de extremidades, digestivas y auriculares, por lo cual es de suma importancia la contracepción activa en pacientes diagnosticadas en edad fértil. Una vez más el agente más seguro durante el embarazo es la doxorrubicina.

La leucemia promielocítica aguda, por lo general ocurre en adultos jóvenes; una consecuencia grave y letal en este grupo es la coagulación intravascular diseminada; el ácido transretinoico disminuye su incidencia en estos pacientes. Pese a no haber casos de resultados adversos reportados en la literatura de pacientes tratadas únicamente con ácido transretinoico, hay que valorar riesgo versus beneficio ya que sí hay estudios que relacionan la ingesta del ácido retinoico durante el primer trimestre con defectos que forman parte de la embriopatía por ácido retinoico. Nuevamente los casos tratados con daunorrubicina e idarrubicina presentan una alta tasa de malformaciones y mortalidad fetal y neonatal.

La leucemia mieloide crónica es rara durante el embarazo. El gen BCR/ABL es el blanco principal del imatinib. Respuestas completas con este agente dependen de la administración continua de este medicamento. El mayor riesgo de malformación con el imatinib se da durante el primer trimestre de embarazo.

Bibliografía

- Nazzari N Omar. CANCER CERVICO-UTERINO Y EMBARAZO. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2002 [citado 2018 Mar 20]; 67(1): 66-68. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262002000100015&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S07175262002000100015>.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Cervical Cancer. Recommendations and Rationale, <http://www.preventiveservices.ahrq.gov>. 2003.
- Committee on Practice Bulletins-Gynecology ACOG practice bulletin. Diagnosis and treatment of cervical carcinomas, number 35, May 2002. *Obstet Gynecol.* 2002; 99 (5 Pt 1): 855-67.
- Anonymous. Management of Cervical Cancer. A National Clinical Guideline. Scottis Intercollegiate Network 2008 (<http://www.sign.ac.uk/pdf/sign99.pdf>)
- Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Prevention of cervical cancer. Guidelines. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008; 37 Suppl 1:S167-72
- Frega A, Scirpa P, Corosu R, Verrico M, Scarciglia ML, Primieri MR, et al. Clinical management and follow-up of squamous intraepithelial cervical lesions during pregnancy and postpartum. *Anticancer Res.* 2007; (4C): 2743-6.
- Unter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199: 3-9.
- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 346-55.
- Selleret L, Mathevet P. Precancerous cervical lesions during pregnancy: diagnostic and treatment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008; 37 Suppl 1:S131-8.
- Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 2000; 55:633-43.
- Lee JM, Lee KB, Kim YT, Ryu HS, Kim YT, Cho CH, et al. Cervical cancer associated with pregnancy: results of a multicenter retrospective Korean study (KGOG-1006). *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 92.e1-6. Epub 2007 Oct 1
- Yahata T, Numata M, Kashima K, Sekine M, Fujita K, Yamamoto T, et al. Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the cervix during pregnancy. *Gynecol Oncol.* 2008 pr;109(1):49-52. Epub 2008 Mar 4.

- Teran PMA, Gómez CRA, Barrera LN, Zeichner GI. Cancer during pregnancy: 10-year experience at a regional cancer reference center in Mexico. *Med Oncol* 2008; 25: 50-3.
- Cancer and pregnancy: Six years of experience in a cancer reference centre in a Latin-American country (2007-2013) Author links open overlay panel Jesús Acosta Oscar Serrano ab Lina Trujillo a David Morales ab David López c
- Lesiones premalignas de cérvix y gestación MF Laiz, PC Martín, CC Badillo - Toko-Ginec Práctica, 1999 - researchgate.net
- El virus del papiloma humano en la etiología del cáncer cervicouterino N Muñoz, FX Bosch, S Sanjosé, P Viladiu, J Tormo... - 1993 - iris.paho.org
- Jastreboff AM, Cymet T. Role of the human papillomavirus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *Postgrad Med J*. 2002;78:225-8.
- Jastreboff AM, Cymet T. Role of the human papillomavirus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *Postgrad Med J* 2002;78:225-8.
- Zoundi O, Morcel K, Classe JM, Burtin F, Audrain O, Levêque J. Uterine cervical lesions during pregnancy: diagnosis and management. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006; 35: 227-36.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2006; 67: 89-98.
- Agarwal N, Parul, Kriplani A, et al.: Management and outcome of pregnancies complicated with adnexal masses. *Arch Gynecol Obstet*. 267:1482003
- Ashkenazy M, Kessler I, Czernobilsky B, et al.: Ovarian tumors in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 27:791988
- Bakri YN, Given FT: Normal pregnancy and delivery following conservative surgery and chemotherapy for ovarian endodermal sinus tumor. *Gynecol Oncol*. 19:2221984
- Bayhan G, Aban M, Yayla M, et al.: Cis-platinum combination chemotherapy during pregnancy for mucinous cystadenocarcinoma of the ovary. Case report. *Eur J Gynaecol Oncol*. 20:2311999
- Baykal C, AIA, Tulunay G, et al.: Obstetric dilemma in an ovarian cancer patient. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 83:1182004
- Buller RE, Darrow V, Manetta A, et al.: Conservative surgical management of dysgerminoma concomitant with pregnancy. *Obstet Gynecol*. 79:8871992

- CajigasHE, Lim-TanSK, ScullyRE: Unusual histologic changes in ovarian serous borderline tumors during pregnancy.*Mod Pathol*.4:55A1991
- DganiR, Shoham (Schwartz)Z, AtarE, et al.: Ovarian carcinoma during pregnancy. A study of 23 cases in Israel between the years 1960 and 1984. *Gynecol Oncol*.33:3261989
- ElitL, BockingA, KenyonC, et al.: An endodermal sinus tumor diagnosed in pregnancy: case report and review of the literature.*Gynecol Oncol*.72:1231999
- El-YahiaAR, RahmanJ, RahmanMS, et al.: Ovarian tumors in pregnancy.*Aust N Z J Obstet Gynaecol*.31:3271991
- FarahmandSM, MarchettiDL, AsirwathamJE, et al.: Ovarian endodermal sinus tumor associated with pregnancy: review of the literature.*Gynecol Oncol*.41:1562001
- FerrandinaG, DistefanoM, TestaA, et al.: Management of an advanced ovarian cancer at 15 weeks of gestation: case report and literature review.*Gynecol Oncol*.97:6932005
- GojnicM, PervulovM, PetkovicS, et al.: Diagnosis of borderline ovarian cancers in pregnancy.*Clin Exp Obstet Gynecol*.31:452004
- HanJ-Y, Nava-OcampoAA, KimT-J, et al.: Pregnancy outcome after prenatal exposure to bleomycin, etoposide and cisplatin for malignant ovarian germ cell tumors: Report of 2 cases.*Reprod Toxicol*.19:5572005
- HendersonCE, EliaG, GarfinkelD, et al.: Platinum chemotherapy during pregnancy for serous cystadenocarcinoma of the ovary.*Gynecol Oncol*.49:921993
- HorbeltD, DelmoreJ, MeiselsR, et al.: Mixed germ cell malignancy of the ovary concurrent with pregnancy.*Obstet Gynecol*.84:6621984
- HuangHP, FangCN, KanYY: Chemotherapy for ovarian mucinous cystadenocarcinoma during pregnancy: a case report.*Eur J Gynaecol Oncol*.25:6352004
- KarlenJR, AkbariA, CookWA: Dysgerminoma associated with pregnancy. *Obstet Gynecol*.53:3301979
- KishimotoK, ItoK, FurukawaM, et al.: Immature teratoma with gliomatosis peritonei associated with pregnancy.*Abdom Imaging*.27:962002
- KwonYS, MokJE, LimKT, et al.: Ovarian cancer during pregnancy: clinical and pregnancy outcome.*J Korean Med Sci*.25:230-2342010
- LeeYH, KimSG, ChoiSH, et al.: Ovarian mature cystic teratoma containing homunculus: a case report.*J Korean Med Sci*.18:9052003
- MalhotraN, SoodM: Endodermal sinus tumor in pregnancy.*Gynecol Oncol*.78:2652000

- MaloneJM, GershensonDM, CreasyRK, et al.: Endodermal sinus tumor of the ovary associated with pregnancy. *Obstet Gynecol.* 68(3 Suppl):86S1986
- MathevetP, NessahK, DargentD, et al.: Laparoscopic management of adnexal masses in pregnancy: a case series. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 108:2172003
- MendezLE, MuellerA, SalomE, et al.: Paclitaxel and carboplatin chemotherapy administered during pregnancy for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 102:12002003
- MetzSA, DayTC, PursellSH: Adjuvant chemotherapy in a pregnant patient with endodermal sinus tumor of the ovary. *Gynecol Oncol.* 32:3711989
- MikamiM, OnoA, SakaiyaN, et al.: Case report of serous ovarian tumor of borderline malignancy (stage IC) in a pregnant woman. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 98:2372001
- MooneyJ, SilvaE, TornosC, et al.: Unusual features of serous neoplasms of low malignant potential during pregnancy. *Gynecol Oncol.* 65:301997
- OharaN, TeramotoK: Successful treatment of an advanced ovarian serous cystadenocarcinoma in pregnancy with cisplatin, Adriamycin and cyclophosphamide (CAP) regimen. Case report. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 27:1232000
- OttonG, HigginsS, PhillipsKA, et al.: A case of early-stage epithelial ovarian cancer in pregnancy. *Int J Gynecol Cancer.* 11:4132001
- PetruchaRA, RuffoloE, MessinaAM, et al.: Endodermal sinus tumor: report of a case associated with pregnancy. *Obstet Gynecol.* 55(3 Suppl):90S1980
- PiconeO, LhommeC, TournaireM, et al.: Preservation of pregnancy in a patient with a stage IIIB ovarian epithelial carcinoma diagnosed at 22 weeks of gestation and treated with initial chemotherapy: case report and literature review. *Gynecol Oncol.* 94:6002004
- RahmanMS, Al-SibaiMH, RahmanJ, et al.: Ovarian carcinoma associated with pregnancy. A review of 9 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 81:2602002
- RajendranS, HollingworthJ, ScudamoreL: Endodermal sinus tumour of the ovary in pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol.* 20:2721999
- Sayedur RahmanM, Al-SibaiMH, RahmanJ, et al.: Ovarian carcinoma associated with pregnancy. A review of 9 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 81:2602002
- ShimizuY, KomiyamaS, KobayashiT, et al.: Successful management of endodermal sinus tumor of the ovary associated with pregnancy. *Gynecol Oncol.* 88:4472003

- SoodAK, ShahinMS, SoroskyJI: Paclitaxel and platinum chemotherapy for ovarian carcinoma during pregnancy.Gynecol Oncol.83:5992002
- StruykAP, TreffersPE: Ovarian tumors in pregnancy.Acta Obstet Gynecol Scand.63:4211984
- TavassoliFA: Serous tumor of low malignant potential with early stromal invasion (serous LMP with microinvasion).Mod Pathol.1:4071988
- TewariK, BrewerC, CappucciniF, et al.: Advanced stage small cell carcinoma of the ovary in pregnancy: long-term survival after surgical debulking and multiagent chemotherapy.Gynecol Oncol.66:5311997
- ThorntonJC, WellsM: Ovarian cysts in pregnancy: does ultrasound make traditional management inappropriate?.Obstet Gynecol.59:7171987
- TomlinsonMW, TreadwellMC, DeppeG: Platinum based chemotherapy to treat recurrent Sertoli–Leydig cell ovarian carcinoma during pregnancy.Eur J Gynaecol Oncol.18:441997
- WeedJC, RohRA, MendenhallHW: Recurrent endodermal sinus tumor during pregnancy.Obstet Gynecol.54:6531979
- YoungRH, DudleyAG, ScullyRE: Granulosa cell, Sertoli–Leydig cell, and unclassified sex cord–stromal tumors associated with pregnancy: a clinicopathological analysis of thirty-six cases.Gynecol Oncol.18:1811984
- BellDA, ScullyE: Ovarian serous borderline tumors with stromal microinvasion: a report of 21 cases.Hum Pathol.21:3971990
- AndreadisC, CharalampidouM, DiamantopoulosN, et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy during conception and first two trimesters of gestation in a woman with metastatic breast cancer.Gynecol Oncol.95:2522004
- ApplewhiteRR, SmithLR, DeVicenteF: Carcinoma of the breast associated with pregnancy and lactation.Am J Surg.39:1011973
- BerryD, TheriaultR, HolmesF, et al.: Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol.J Clin Oncol.17:8551999
- BladstromA, AndersonH, OlssonH: Worse survival in breast cancer among women with recent childbirth: results from a Swedish population-based register study.Clin Breast Cancer.4:2802003
- BlakelyLJ, BuzdarAU, LozadaJA, et al.: Effects of pregnancy after treatment for breast carcinoma on survival and risk of recurrence.Cancer.100:4652004
- BonnierP, RomanS, DilhuydyJM, et al.: The influence of pregnancy on the outcome of breast cancer: a case-control study.Int J Cancer.72:7201997
- BunkerML, PetersMV: Breast cancer associated with pregnancy or lactation. Am J Obstet Gynecol.85:3121963

- ByrdBFJr, BayerDS, RoberstonJC, et al.: Treatment of breast tumors associated with pregnancy and lactation. *Ann Surg*.155:9401962
- ClarkRM, ChuaT: Breast cancer and pregnancy: the ultimate challenge. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*.1:111989
- ClarkRM, ReidJ: Carcinoma of the breast in pregnancy and lactation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.4:6931978
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer: Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50,302 women with breast cancer and 96,973 women without the disease. *Lancet*.360:1872002
- Committee on Gynecologic Practice, American College of Obstetricians and Gynecologists: ACOG committee opinion. Induced abortion and breast cancer risk. Number 285, August 2003. *Int J Gynaecol Obstet*.83:2332003
- CrivellariD, LombardiD, ScuderiC, et al.: Breast cancer and pregnancy. *Tumori*.88:1872002
- CullinsSL, PridjianG, SutherlandCM: Goldenhar's syndrome associated with tamoxifen given to the mother during gestation. *Lancet*.1:7761980
- CunhaGR, TaguchiO, NamikawaR, et al.: Teratogenic effects of clomiphene, tamoxifen, and diethylstilbestrol on the developing human female genital tract. *Hum Pathol*.18:11321987
- De SantisM, LuccheseA, De CarolisS, et al.: Metastatic breast cancer in pregnancy: first case of chemotherapy with docetaxel. *Eur J Cancer Care (Engl)*.9:2352000
- FalkenberrySS: Breast cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*.29:2252002
- GadducciA, CosioS, FanucchiA, et al.: Chemotherapy with epirubicin and paclitaxel for breast cancer during pregnancy: case report and review of the literature. *Anticancer Res*.23:52252003
- GelberS, CoatesAS, GoldhirschA, et al.: Effect of pregnancy on overall survival after the diagnosis of early stage breast cancer. *J Clin Oncol*.19:16712001
- GemignaniML, PetrekJA: Breast cancer during pregnancy: diagnostic and therapeutic dilemmas. *Adv Surg*.34:2732000
- Gonzalez-AnguloAM, WaltersRS, CarpenterRJJr, et al.: Paclitaxel chemotherapy in a pregnant patient with bilateral breast cancer. *Clin Breast Cancer*.5:3172004
- GwynKM, TheriaultRL: Breast cancer during pregnancy. *Curr Treat Options Oncol*.1:2392000


- HaagensenCD, StoutAP: Carcinoma of the breast. III. Results of treatment, 1935-1942. *Ann Surg.*1951134
- HaagensenCD, StoutAP: Carcinoma of the breast: criteria for operability. *Ann Surg.*118:8591943
- HigginsS, HafftyBG: Pregnancy and lactation after breast-conserving therapy for early stage breast cancer. *Cancer.*73:21751994
- HollebAI, FarrowJH: The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients. *Surg Gynecol Obstet.*115:651962
- IbrahimEM, EzzatAA, BaloushA, et al.: Pregnancy-associated breast cancer: a case-control study in a young population with a high-fertility rate. *Med Oncol.*17:2932000
- IsaacsRJ, HunterW, ClarkK: Tamoxifen as systemic treatment of advanced breast cancer during pregnancy: case report and literature review. *Gynecol Oncol.*80:4052001
- IshidaT, YokoeT, KasumiF, et al.: Clinicopathologic characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. *Jpn J Cancer Res.*83:11431992
- KeleherAJ, TheriaultRL, GwynKM, et al.: Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *J Am Coll Surg.*194:542002
- KingRM, WelchJS, MartinJKJr, et al.: Carcinoma of the breast associated with pregnancy. *Surg Gynecol Obstet.*160:2281985
- KouvarisJR, AntypasCE, SandilosPH, et al.: Postoperative tailored radiotherapy for locally advanced breast carcinoma during pregnancy: a therapeutic dilemma. *Am J Obstet Gynecol.*183:4982000
- KromanN, MouridsenHT: Prognostic influence of pregnancy before, around, and after diagnosis of breast cancer. *Breast.*12:5162003
- KuererHM, CunninghamJD, BrowerST, et al.: Breast carcinoma associated with pregnancy and lactation. *Surg Oncol.*6:931997
- KuererHM, GwynK, AmesFC, et al.: Conservative surgery and chemotherapy for breast carcinoma during pregnancy. *Surgery.*131:1082002
- MedinaD: Breast cancer: the protective effect of pregnancy. *Clin Cancer Res.*10:380S2004
- MiddletonLP, AminM, GwynK, et al.: Breast carcinoma in pregnant women: assessment of clinicopathologic and immunohistochemical features. *Cancer.*98:10552003
- MooreHC, FosterRSJr: Breast cancer and pregnancy. *Semin Oncol.*27:6462000
- MuellerBA, SimonMS, DeapenD, et al.: Childbearing and survival after breast carcinoma in young women. *Cancer.*98:11312003

- MulvihillJ, McKeenE, RosnerF, et al.: Pregnancy outcomes in cancer patients: experience in a large cooperative group.Cancer.60:11431987
- NugentP, O'ConnellTX: Breast cancer and pregnancy.Arch Surg.120:12211985
- OktayK, SonmezerM: Ovarian tissue banking for cancer patients: fertility preservation not just ovarian cryopreservation.Hum Reprod.19:4772004
- ParodiPC, OstiM, LonghiP, et al.: Pregnancy and tram-flap breast reconstruction after mastectomy: case report.Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg.35:2112001
- PeccatoriF, MartinelliG, GentiliniO, et al.: Chemotherapy during pregnancy: what is really safe?.Lancet Oncol.5:3982004
- PeckJD, HulkaBS, PooleC, et al.: Steroid hormone levels during pregnancy and incidence of maternal breast cancer.Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.11:3612002
- PetersMV, MeakinJW: The influence of pregnancy in carcinoma of the breast.Prog Clin Cancer.10:4711965
- PetrekJ, SeltzerV: Breast cancer in pregnant and postpartum women.J Obstet Gynaecol Can.25:9442003
- PetrekJA, DukoffR, RogatkoA: Prognosis of pregnancy associated breast cancer.Cancer.67:8691991
- PhillipsKA, MilneRL, FriedlanderML, et al.: Prognosis of premenopausal breast cancer and childbirth prior to diagnosis.J Clin Oncol.22:6992004
- PuckridgePJ, SaundersCM, IvesAD, et al.: Breast cancer and pregnancy: a diagnostic and management dilemma.ANZ J Surg.73:5002003
- RaoCV: Does full-term pregnancy at a young age protect women against breast cancer through hCG?.Obstet Gynecol.96:7832000
- ReedW, HannisdalE, SkovlundE, et al.: Pregnancy and breast cancer: a population-based study.Virchows Arch.443:442003
- RibeiroGG, PalmerMK: Breast cancer associated with pregnancy: a clinician's dilemma.Br Med J.2:15241977
- RosemondGP: Management of patients with carcinoma of the breast in pregnancy.Ann NY Acad Sci.114:8511964
- RosnerD, YehJ: Breast cancer and related pregnancy: suggested management according to stages of the disease and gestational stages.J Med.33:232002
- RugoHS: Management of breast cancer diagnosed during pregnancy.Curr Treat Options Oncol.4:1652003

- RussoJ, MoralR, BaloghGA, et al.: The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res.*7:1312006
- SchotteK, CocquytV, van den BroeckeR, et al.: Breast cancer during pregnancy: cases and review of treatment and prognosis. *Acta Clin Belg.*55:1022000
- TewariK, BonebrakeRG, AsratT, et al.: Ambiguous genitalia in infant exposed to tamoxifen in utero. *Lancet.*359:1831997
- TobiasJ, BloomH: Doxorubicin in pregnancy. *Lancet.*1:7761980
- TonettiDA: Prevention of breast cancer by recapitulation of pregnancy hormone levels. *Breast Cancer Res.*6:E82004
- TralinsAH: Lactation after conservative breast surgery combined with radiation therapy. *Am J Clin Oncol.*18:401995
- TurchiJ, VillasisC: Anthracyclines in the treatment of malignancy in pregnancy. *Cancer.*61:4351988
- WhiteTT: Carcinoma of the breast and pregnancy. *Ann Surg.*139:91954
- WhiteTT: Prognosis of breast cancer for pregnancy and nursing women: analysis of 1,413 cases. *Surg Gynecol Obstet.*100:6611955
- WhitemanMK, HillisSD, CurtisKM, et al.: Reproductive history and mortality after breast cancer diagnosis. *Obstet Gynecol.*104:1462004
- WooJC, YuT, HurdTC: Breast cancer in pregnancy: a literature review. *Arch Surg.*138:912003
- BitranJD, RothDG: Acute leukemia during reproductive life: its course, complications and sequelae for fertility. *J Reprod Med.*17:2251976
- CatanzariteVA, FergusonJE: Acute leukemia and pregnancy: a review of management and outcome, 1972-1982. *Obstet Gynecol Surv.*39(11):6631984
- ZemlickisD, LishnerM, DegendorferP, et al.: Fetal outcome after in utero exposure to cancer chemotherapy. *Arch Intern Med.*152:5731992
- ZhangJ, LiuG, WuJ, et al.: Pregnancy-associated breast cancer: a case control and long-term follow-up study in China. *J Exp Clin Cancer Res.*22:232003
- AvilesA, NeriN: Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma.*2:1732001
- GokalR, DurrantJ, BaumJD, et al.: Successful pregnancy in acute monocytic leukaemia. *Br J Cancer.*34:2991976
- LilleymanJS, HillAS, AndertonKJ: Consequences of acute myelogenous leukemia in early pregnancy. *Cancer.*40:13001977

- MubarakAAS, KakilIR, AwidiA, et al.: Normal outcome of pregnancy in chronic myeloid leukemia treated with interferon-a in 1st trimester: report of 3 cases and review of the literature. *Am J Hematol*.69:1152002
- TerekMC, OzkinayE, ZekiogluO, et al.: Acute leukemia in pregnancy with ovarian metastasis: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*.13:9042003
- TewariK, CappuccinniF, RosenRB, et al.: Relapse of acute lymphoblastic leukemia in pregnancy: survival following chemoradiation and autologous transfer of interleukin-2-activated stem cells. *Gynecol Oncol*.74:1431999
- WongGC: Management of haematologic malignancies in pregnancy. *Ann Acad Med Singapore*.31:3032002

10



Complicaciones clínico – quirúrgicas en cáncer de tiroides

Hipoparatiroidismo postquirúrgico

Dra. Lizbet Ruilova ¹, Dr. Cristhian García ²

¹ Endocrinóloga Instituto del Cáncer Solca - Cuenca

² Cirujano de Cabeza y Cuello Hospital Eugenio Espejo - Quito

Introducción

La hormona paratiroidea, también conocida como parathormona (PTH) es una proteína que participa en el control de la homeostasis del calcio y del fósforo y en la fisiología del hueso. La disminución en la actividad de ésta es conocida como hipoparatiroidismo. La causa más común está asociada con daño de las glándulas, en su suministro de sangre o resección inadvertida de tejido paratiroideo (1).

El hipoparatiroidismo postquirúrgico es la complicación más común de la cirugía de tiroides. La manipulación de las glándulas paratiroides aun sin su resección, puede conducir a su interrupción transitoria o permanente en la producción o liberación de PTH, por lo que la cirugía de tiroidectomía total, disección de cuello, laringuectomía total, pueden desencadenar hipoparatiroidismo, incluso cuando se identifican y preservan las glándulas paratiroides (2).

Epidemiología

La incidencia se ha determinado en algunos estudios, en EEUU se ha reportado que el hipoparatiroidismo (hipoPT) se presentó en el 9.6% de los casos con tiroidectomía parcial, y otras cirugías de cuello representaron el 5% (3). Además, se determinó que el 7.6% de las cirugías de tiroides presentan hipoparatiroidismo (75% transitorio, 25% crónico).

En el Instituto de Cáncer de Cuenca-Ecuador, en un estudio realizado con 202 pacientes la prevalencia global de hipocalcemia posttiroidectomía fue de 41.1%, de ellos el 83.1% fue transitoria y 6.9 % definitiva (4).

Etiología y fisiopatología

La manipulación de las glándulas paratiroides, incluso sin su eliminación, puede conducir a la interrupción transitoria de la producción y/o liberación de PTH. La vida media de la PTH es de 3 a 5 minutos, por lo que una caída temporal en la producción puede provocar un hipoparatiroidismo transitorio. Esto es más frecuente en tiroidectomía total, disección central de cuello o laringectomía (2).

Los factores asociados para presentar hipocalcemia en el postoperatorio son: edad joven, género femenino, largo tiempo operatorio, embarazo, lactancia, deficiencia de vitamina D y malignidad; así también enfermedades como tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves, incrementa el riesgo de hipoparatiroidismo postquirúrgico cuando se realiza tiroidectomía total (2,5).

El hipoparatiroidismo postquirúrgico puede ser transitorio o permanente; el transitorio definido como hasta 6 a 12 meses de duración después de cirugía cervical y permanente cuando es más de 6 a 12 meses después de la cirugía cervical (2,4).

Diagnóstico

Hipoparatiroidismo bioquímico: se define por niveles bajos de PTH intacta, por debajo del límite inferior del estándar de laboratorio (generalmente 12 pg/ml), acompañado de hipocalcemia (6).

Hipocalcemia: es la concentración de calcio sérico total menor al límite inferior de rango de referencia $< 8.6 \text{ mg}\%/\text{dl}$ (corregido por concentración de albúmina y calcio corregido = $[0.8 \times \{\text{normal albúmina} - \text{albúmina del paciente}\} + \text{calcio sérico}]$). La hipocalcemia puede ocurrir independientemente del hipoparatiroidismo; pero sin tratamiento hipoPT siempre conduce a hipocalcemia, a pesar de que el lapso puede variar de horas a días (2,6).

Hipoparatiroidismo clínico: es definido como hipoparatiroidismo que es acompañado por signos y síntomas de hipocalcemia (6).

Insuficiencia paratiroidea: es un relativo hipoparatiroidismo que puede ocurrir luego de un vaciamiento central del cuello. Típicamente se manifiesta por síntomas clínicos de hipoPT que requieren de tratamiento médico, a pesar de los valores medidos de laboratorio dentro de los rangos normales (6).

Signos y síntomas: Los primeros síntomas en aparecer son parestesias y hormigueo de la región perioral, y puntas de los dedos, además de rigidez muscular, calambres y espasmos musculares nocturnos; otros síntomas neuropsiquiátricos son confusión, ira, depresión, aturdimiento e irritabilidad, la contracción muscular sostenida puede provocar laringoespasma, además de convulsiones (6).

Dentro de los signos se puede encontrar tetania observada o provocada, uno de los signos clásicos son Chvostek (espasmos musculares faciales al tocar la región preauricular sobre el nervio facial) o signo de Trousseau positivo (flexión de la muñeca, pulgar y articulaciones metacarpofalángicas e hiperextensión de los dedos, tras la oclusión de

la arteria braquial por inflación de un manguito de presión arterial arriba de la presión sanguínea sistólico) (6).

Los signos cardiovasculares observados incluyen intervalo QT prolongado, que puede resultar en torsade de pointes (6).

Factores de riesgo: Dentro de los factores de riesgo se encuentran (6,7):

- Enfermedades tiroideas autoinmunes
- Disección central de cuello, profiláctica y terapéutica
- Bocio subesternal
- Bajo volumen de cirugía tiroidea
- Previo bypass gástrico o estado de malabsorción
- Tiroidectomía y paratiroidectomía simultáneas
- Previa disección nivel central
- Obesidad
- Incidental paratiroidectomía sin autotransplante
- Deficiencia severa de vitamina D preoperatorio (< 10 ng/ml)

Prevención

Antes de la cirugía:

- Se debe realizar medición de PTH, calcio y 25 hidroxil vitamina D. La vitamina D incrementa la absorción intestinal de calcio, aumenta la resorción ósea y disminuye la excreción renal de calcio y fosfato. La suplementación puede ser útil para pacientes con deficiencia de la misma. El nivel normal es > 30 ng/ml (6,8).
- La dosis recomendada de vitamina D₃ (colecalfiferol) es 50.000 Unidades (UI) semanal o 6000 UI diaria por 8 semanas.
- La cirugía por un equipo quirúrgico experimentado (8).
- Se recomienda una monitorización más cercana en pacientes con enfermedad de Graves, especialmente si tienen niveles elevados de fosfatasa alcalina, lo que sugiere un riesgo de postoperatorio de síndrome del hueso hambriento (8).
- Es recomendable programar un monitoreo postoperatorio más cercano en casos de mayor complejidad quirúrgica, particularmente segundas cirugías (reoperaciones), bocios grandes o intratorácico y disección del compartimiento central (8).

Durante la Cirugía:

Se recomienda buscar e identificar todas las glándulas paratiroides, así como el pedículo vascular a la paratiroides durante la cirugía; si no se han identificado todas las glándulas paratiroides se debe revisar la pieza quirúrgica y si hay lesión objetiva o dudas sobre la funcionalidad de la glándula se recomienda el autotransplante (8).

La preservación del suministro de sangre de las glándulas paratiroides típicamente de la arteria tiroidea inferior es primordial para prevenir el hipoparatiroidismo (2).

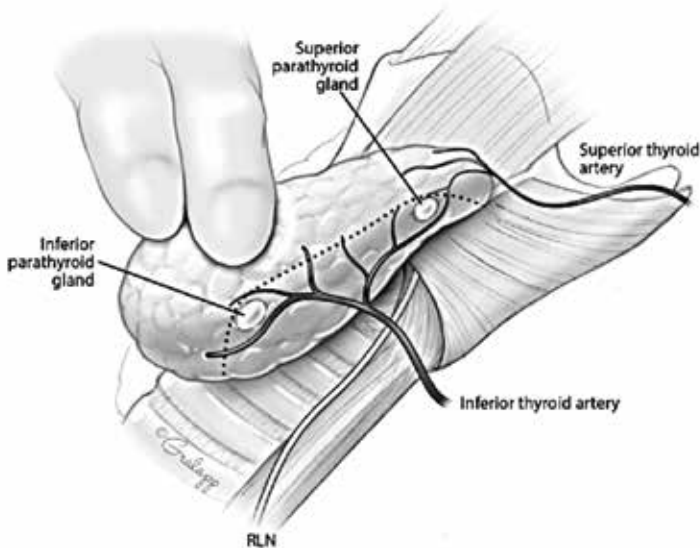
La disección capsular suave que refleja los tejidos grasos peritiroideos de la superficie de la tiroides permite la preservación del suministro de sangre paratiroidea. Esto requiere de una disección inmediata en la superficie de la glándula tiroides medial o anterior a las paratiroides (Figura 1) (6).

La utilización de lupa de magnificación (2.5X) reduce el riesgo de remover inadvertidamente la glándula paratiroidea; el uso de dispositivos de energía para el sellado de vasos genera una zona de diseminación térmica colateral dentro de los tejidos y se requiere una distancia óptica de 3 a 5 mm de separación entre el instrumento y la glándula paratiroidea para evitar lesión térmica (6).

El autotransplante al tiempo de la tiroidectomía ha sido asociado con incremento de riesgo de hipoparatiroidismo temporal y, paradójicamente, puede asociarse a reducción de hipoparatiroidismo permanente (8,9). Esto se ha observado cuando se compara el autotransplante de rutina versus el autotransplante selectivo, donde se ha observado mayor incidencia de hipocalcemia transitoria (23 % versus 13 %) (11).

Lisa A. Orloff *et al* (2018) American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults [Figura1] Recuperado de doi: 10.1089/thy.2017.0309. Epub 2018 Jun 29.

Figura 1.



La medición de PTH intraoperatorio 10 a 20 minutos después de la resección de la tiroides puede predecir el riesgo de hipocalcemia, si estos valores declinan < 10 ng/ml (2,6,9).

Después de la cirugía:

El uso de PTH es recomendado para determinar el riesgo de desarrollar hipocalcemia en las primeras horas luego de la cirugía. Un nivel < 15 pg/ml es predictivo de hipocalcemia (8,9).

El tiempo óptimo para la medición de PTH para la detección temprana de hipocalcemia post-tiroidectomías se ha analizado en varios estudios, Chang et al (10) mencionan que la PTH postoperatoria de 4 horas puede predecir con mayor precisión el hipoparatiroidismo.

La Asociación Americana de Tiroides recomienda que un valor de PTH > 15 pg/ml medida en adultos a los 20 minutos después de la tiroidectomía evitaría un control intensivo de calcio sérico y/o suplementos de calcio (6).

La medición rutinaria de calcio iónico no es más sensible ni útil para guiar el manejo de hipoPT. Se debe realizar al menos una medición de albúmina sérica perioperatoria para permitir el cálculo de calcio corregido (6).

Tratamiento

Profiláctico empírico: Se prescribe rutinariamente calcio oral con o sin calcitriol oral, sin realizar medición de PTH o niveles de calcio. Con este enfoque se prescribe el carbonato de calcio oral 500–625 mg a 1000–1250 mg dos a tres veces al día, y calcitriol 0.5 a 1 mcg por día. Se ha informado reducción de hipocalcemia postquirúrgica en 10 % (6).

Hipoparatiroidismo de leve a moderado: Pacientes con PTH < 15 pg/ml, calcio < 8.5 mg/dl o calcio ionizado < 1.1 mmol/l se debe considerar suplementación oral con calcio a dosis de 400-1200 mg de calcio elemental (1-3 gr de carbonato de calcio) o el equivalente de 2000–6000 mg de citrato de calcio [(El carbonato de calcio 40 % de calcio elemental) y citrato de calcio (21 % de calcio elemental)] (6).

Si el valor de calcio es < 7 mg/dl se debe añadir 0.25–0.5 mcg dos veces al día; si el nivel de magnesio es < 1.6 mg/dl en un paciente con función renal normal, se debe añadir la suplementación de 400 mg de óxido de magnesio, una o dos veces al día (6).

Los pacientes con hipocalcemia deben ser monitorizados durante la noche, con medición frecuente de calcio y magnesio. Si se presenta hipocalcemia severa con síntomas, el calcio IV debe administrarse en bolo 1 a 2 gr de gluconato de calcio (9%) en 50 ml de dextrosa al 5 % durante 20 minutos o una infusión de 11 gr de gluconato de calcio añadido a solución salina normal o dextrosa al 5 % en 1000 ml administrados a 50 ml/h (equivalente a 50 mg/hora) para mantener el rango de calcio normal – bajo, se suspende la infusión de calcio cuando los valores de calcio son > 7.5 mg/dl (2,8).

Dosis más altas de calcio oral (3 a 4 gramos de calcio elemental diario administrado en 3 a 4 dosis) debe iniciarse cuando ya el paciente reinicie vía oral junto a calcitriol de 0.25–4 mcg/día y realizar el destete de la infusión venosa de calcio. Si no hay mejoría

luego dentro de 24 horas, se agrega dosis oral de magnesio. El objetivo será mantener el valor de calcio sérico > 8 mg/dl (2,6,8).

Tratamiento del hipoparatiroidismo a largo plazo

Los objetivos serán mantener los niveles de calcio sérico dentro del rango asintomático, evitar la hipocalcemia o hipercalcemia y preservar la salud ósea. Se recomienda mantener la excreción de calcio en orina de 24 horas < 135 mg/dl y el producto calcio fósforo < 55 mg/dl. Las dosis de carbonato o citrato de calcio varían y se divide en 2 a 3 divisiones; la dosis de calcitriol puede administrarse de 0.125 a 4 mcg/día (2-6).

Los diuréticos tiazídicos se pueden agregar al régimen, cuando el control de calcio es difícil o hay hipercalciuria > 150 mg /24 h), la hidroclorotiazida (12.5 – 50 mg/diarios) puede ser efectiva (2,6).

El control debe realizarse después del alta, 3 a 4 semanas con control de síntomas, calcio, fósforo, mg, función renal y PTH. Si estos están normales se discontinúa el tratamiento. Si los síntomas no se controlan o no mejoran los valores de PTH se optimiza el tratamiento incrementándose la dosis de calcio y/o vitamina D, o suplementos de magnesio para reevaluar en 1 a 2 semanas. Si han mejorado los valores de calcio se reevalúa en 3 a 6 meses, si se cumplen los objetivos se debe realizar anualmente las evaluaciones de Calcio, P, Mg, función renal, calciuria de 24 horas, y vitamina D. Se debe considerar realizar ultrasonido renal (8).

Una nueva opción de tratamiento, aprobada por la FDA es PTH (1-84), que es idéntico en estructura a la hormona endógena, cuando se inyecta por vía subcutánea 50 – 100 mcg en el muslo una vez al día. El 53% de los pacientes pudieron reducir sus requerimientos de calcio y vitamina D en más de 50% y 43% lograron la independencia de la vitamina D y la reducción de calcio a < 500 mg diarios (2,6).

El acetato de teriparatida (PTH humana recombinante 1-34) está aprobado para el tratamiento de osteoporosis y actualmente se está estudiando en el tratamiento de hipoPT (6).

Conclusiones

La evaluación y manejo de hipoparatiroidismo postquirúrgico requiere de un correcto diagnóstico, prevención y tratamiento, y poder realizar el reconocimiento de sus complicaciones e implementar el mejor manejo clínico quirúrgico para poder elaborar estrategias que prevengan resultados clínicos adversos y mejoren la calidad de vida del paciente.

Bibliografía

- Colledge, Nicki R.; Walker, Brian R.; Ralston, Stuart H., eds. (2010). *Davidson's principles and practice of medicine* (21st ed.). Edinburgh: Churchill Livingstone/Elsevier. pp. 766–7. ISBN 978-0-7020-3084-0.
- Brendan C. Stack, Jr., MD, FACS, FACE1; David N. Bimston, MD, FACS, FSSO2; Donald L. Bodenner, MD, PhD3; Elise M. Brett, MD, FACE, CNSC, ECNU4; Henning Dralle, FRCS, FACS, FEBS5; Lisa A. Orloff, MD, FACS6; Johanna Pallota, MD, FACP, FACE7; Samuel K. Snyder, MD, FACS8; Richard J. Wong, MD9; Gregory W. Randolph, MD, FACS, FACE, Chair for the AACE Endocrine Surgery Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Disease State Clinical Review: Postoperative Hypoparathyroidism Definitions and Management. *ENDOCRINE PRACTICE* Vol 21 No. 6 June 2015
- Julia Powers, Karen Joy, Aimee Ruscio, and Hjalmar Lagast Prevalence and Incidence of Hypoparathyroidism in the United States Using a Large Claims Database
- González Génesis & Farfán Adriana 2017. Frecuencia de hipocalcemia pos tiroidectomía total en pacientes de Solca, en la ciudad de Cuenca 2000-2016 Tesis de Pregrado para la obtención de título de Médico. Universidad de Cuenca Ecuador
- Jeong Nam Cho 1, Won Seo Park , Sun Young Min, Predictors and risk factors of hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *International Journal of Surgery* 34 (2016) 47- 52
- Lisa A. Orloff, M.D. , Sam M. Wiseman, M.D. , Victor J. Bernet, M.D. , Thomas J. Fahey III, M.D. , Ashok R. Shaha, M.D., Maisie L. Shindo, M.D., Samuel K. Snyder, M.D. , Brendan C. Stack, Jr., M.D. , John B. Sunwoo, M.D. , Marilene B. Wang, M.D. American Thyroid Association Statement on Postoperative Hypoparathyroidism: Diagnosis, Prevention, and Management in Adults Thyroid. 2018 Jul;28(7):830-841. doi: 10.1089/thy.2017.0309. Epub 2018 Jun 29.
- Guillermo Ponce de León Ballesteros, David Velázquez-Fernández, F. Javier Hernández-Calderón , Carlos Bonilla-Ramírez, Rafael H. Pérez-Soto, Juan Pablo Pantoja , Mauricio Sierra, Miguel F. Herrera. Hypoparathyroidism After Total Thyroidectomy: Importance of the Intraoperative Management of the Parathyroid Glands. *World J Surg.* 2019 Jul;43(7):1728-1735
- Alejandro Castro, Amelia Oleaga , Pablo Parente Arias, Miguel Paja, Elisa Gil Carcedo, Cristina Álvarez Escoláe. Executive Summary of the SEORL CCC-SEEN Consensus Document on Post-thyroidectomy Hypoparathyroidism *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2019;70(5):301-305
- Rogério A. Deditivisa , Felipe T. Airesb , and Claudio R. Cerneac. Hypoparathyroidism after thyroidectomy: prevention, assessment and management *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2017, 25:142–146

Jae Won Chang, Ki Wan Park, Seung Nam Jung , Lihua Liu , Sung Min Kim , Bon Seok Koo. The most reliable time point for intact parathyroid hormone measurement to predict hypoparathyroidism after total thyroidectomy with central neck dissection to treat papillary thyroid carcinoma: a prospective cohort study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2019) doi:10.1007/s00405-019-05693-1

Lo CY, Lam KY. Routine parathyroid auto transplantation during thyroidectomy. *Surgery*. 2001;129:318-323.

Hematoma cervical

Dr. Cristhian García¹

¹ Cirujano de Cabeza y Cuello, Hospital Eugenio Espejo-Quito

La glándula tiroides es un órgano con una alta perfusión vascular, solo superada por las glándulas suprarrenales. Es por ello que el sangrado postoperatorio puede resultar una complicación importante de la cirugía de tiroides (1). El flujo sanguíneo por minuto de la glándula equivale a 5 veces su peso, el cual corresponde a 5 ml/g minuto (2).

La cirugía de tiroides implica la manipulación de varias estructuras vasculares, como la arteria tiroidea superior, la misma que es la primera rama de la arteria carótida externa. El correcto manejo quirúrgico permitirá disminuir los riesgos que implican las hemorragias postoperatorias. La incidencia de hematomas varía entre el 1-2%, pero existen factores que pueden predecir la posibilidad de hematoma postoperatorio. Chen CY et al, en un análisis de regresión multivariante reveló que el sexo masculino ($\beta = 19.684$; IC del 95%, 7.998–31.371; $P = 0.001$), glicemia elevada ($\beta = 0.173$; IC del 95%, 0.087–0.260; $P < 0.001$) y glándula tiroides de mayor tamaño ($\beta = 0.069$; IC 95%, 0.008–0.130; $P = 0.027$) fueron factores de riesgo independientes para la formación de hematoma (2).

El hematoma expansivo postquirúrgico es considerado grave, por su potencial compromiso obstructivo de la vía aérea y pérdida aguda de sangre (3). Se produce, generalmente, al despertar inmediato del paciente y debido a la realización de esfuerzos como tos, vómito o agitación. El 75% de todos los hematomas se produce dentro de las 6 horas posteriores a la cirugía. La incidencia de sangrado después de 24 h fue del 10%. Los hematomas que aparecen después a este tiempo se considera que son de menor gravedad.

Se recomienda que el cirujano o ayudante deban permanecer cerca del paciente hasta su despertar, y vigilar el volumen cervical con el objetivo de detectar, oportunamente, la formación de hematomas (4).

Afortunadamente el porcentaje de este tipo de complicaciones es relativamente bajo, la predicción de la posibilidad de apareamiento de hematoma está dado por las características del paciente, tamaño del tumor y extensión de la cirugía. Reconocer estos factores nos permitirá tomar medidas oportunas antes durante y después de la cirugía.

La disminución de los potenciales riesgos está determinada por la experiencia del cirujano (5). Se determina que un cirujano con mayor experiencia y volumen de cirugías

de tiroides podrá identificar oportunamente los posibles riesgos y minimizar las complicaciones quirúrgicas. Maroun CA, et al, determinaron que el uso de drenaje cervical no evitó la formación de hematomas expansivos y se asoció con dolor postoperatorio, sin embargo, realizar hemostasia adecuada y uso de drenaje podría ayudar a evitar la formación de seromas y pequeñas colecciones en el lecho quirúrgico (4).

Una vez identificada la formación del hematoma, se deberá medir la gravedad del mismo para encaminar un tratamiento emergente de menor o mayor tamaño (6). Por ejemplo, si se trata de un hematoma de gran volumen y con posible obstrucción de la vía aérea, se recomendará realizar una revisión quirúrgica en la sala de operaciones (6).

El edema local, que puede producir la formación de hematoma a tensión y producir obstrucción de la vía aérea por edema y cierre de la glotis, llevando a la necesidad de la realización de traqueostomía emergente de protección (7).

Lesión del nervio laríngeo recurrente

Anatómicamente la cirugía de tiroides implica varios desafíos. Una de las preocupaciones en la mayoría de los pacientes es la posible lesión y secuelas de la manipulación del nervio laríngeo recurrente, debido a que lesiones del mismo pueden producir serias modificaciones en la calidad de la voz e inclusive en lesiones bilaterales, la necesidad de traqueostomía temporal o definitiva (3-8).

Las tasas de lesiones transitorias o permanentes del nervio laríngeo recurrente (NLR) varían de 0.5 a 10%, incluso 20% en cirugía de cáncer de tiroides (8).

Las lesiones y complicaciones menores podrían ser resueltas con mayor eficacia por cirujanos expertos o de gran volumen quirúrgico, que por definición son aquellos que realizan más que 50 tiroidectomías al año (5).

La disección sistemática del NLR se ha convertido en la técnica estándar para reducir el riesgo de parálisis recurrente del nervio laríngeo (8). La visualización directa de las relaciones anatómicas del nervio laríngeo recurrente con ramas de la arteria tiroide inferior, sigue siendo esencial para la preservación de los nervios laríngeos recurrentes (9). Clásicamente, el nervio laríngeo recurrente derecho presenta con mayor frecuencia un curso prevascular, que el nervio laríngeo recurrente izquierdo, ya que surge más alto que el nervio izquierdo y tiene un curso más oblicuo (8-9).

Sin embargo, uno de los principales riesgos de esta cirugía es la parálisis NLR. La lesión del NLR en forma inadvertida o como estrategia quirúrgica debido a invasión tumoral, puede ser temporal o definitiva. Cuando es bilateral, induce parálisis de las cuerdas vocales, con importantes consecuencias respiratorias que, a veces requieren de traqueostomía emergente. La incidencia de complicaciones recurrentes del nervio laríngeo del NLR en la literatura internacional actualmente oscila entre 2 y 6% para lesiones transitorias, pero podrían aumentar significativamente, en el caso de reintervenciones o tumores localmente avanzados (10).

Puede existir una lesión leve del nervio, conocida como paresia transitoria, debido a manipulación, presión, termocauterización o sección parcial del mismo, durante la cirugía, que en la mayoría de las ocasiones revierte espontáneamente a la normalidad, y en casos particulares se puede iniciar fisioterapia fonatoria para recuperar la fonación adecuada (9,10).

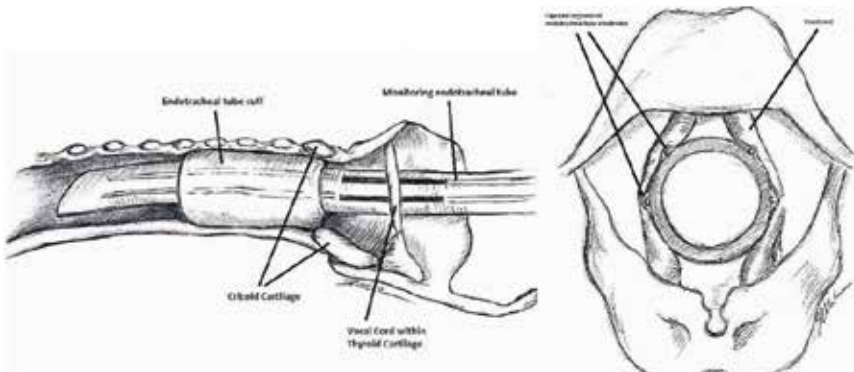
La identificación de los nervios laríngeos y el conocimiento de la anatomía, así como sus variantes permitirá disminuir la posibilidad de lesiones. Se sugiere que en casos seleccionados, como tumores localmente avanzados o reintervenciones, el uso de neuromonitorización continua del nervio laríngeo podría ayudar a disminuir el riesgo de lesiones (8).

La lesión unilateral provoca disfonía, y se manifiesta por voz débil y susurrante, debido a la posición paramedial que impide la coaptación de las cuerdas vocales. La consecuencia más grave tras lesión de ambos nervios laríngeos, es la obstrucción respiratoria, que suele estar precedida por estridor en el postquirúrgico inmediato de la cirugía.

La parálisis unilateral temporal se resuelve en 6-8 semanas, mientras que en la lesión definitiva, la calidad de la voz mejora por compensación laríngea del nervio contralateral íntegro. La mayoría de los pacientes con lesión del NLR transitoria postoperatoria recuperan la movilidad normal de las cuerdas vocales hasta en 6 meses posteriores a la intervención quirúrgica (8).

Se denomina neuromonitorización del nervio laríngeo a la tecnología implementada durante la cirugía, para advertir posibles lesiones ocasionadas por la manipulación del nervio durante la resección de la glándula. Consiste en que mediante electrodos que forman parte del tubo orotraqueal, colocados cercanos a las cuerdas vocales, emitirán constantemente señales hacia un dispositivo electrónico, reflejando de esta manera la integridad del NLR. La utilidad del mismo se considera mayor en procedimientos de gran extensión, así como en reintervenciones quirúrgicas. No se recomienda el uso rutinario (10).

Figura 1.



Cuando el nervio fue cortado, se puede proceder a la anastomosis primaria o con la colocación de injerto generalmente del nervio auricular magno, mientras más pronto sea realizada la anastomosis el paciente tendrá mejor posibilidad de recuperación. Dzodic R et al, describieron en 21 pacientes reconstrucciones de NLR inmediatas, mediante sutura directa del NLR o anastomosis hacia el asa cervical. La reconstrucción del NLR proporcionó una recuperación de la calidad de la voz en 3 semanas posteriores a la cirugía en todos los pacientes. Los pacientes con suturas directas tuvieron mejor fonación 1 mes después de la reconstrucción, en tanto que la fonación mejoró 2-6 meses después de la anastomosis hacia el asa cervical en el 43% de los pacientes (11).

La parálisis unilateral temporal del NLR no implica mayor riesgo vital del paciente. Sin embargo, al tratarse de doble lesión de los nervios laríngeos la obstrucción respiratoria es eminente, por lo que el cirujano y equipo quirúrgico deberán medir la necesidad de la colocación de traqueostomía de protección, con una gran posibilidad de que sea definitiva, en el caso de no poder ser revertida la parálisis con fisioterapia fonatoria en el plazo de 6 meses.

Bibliografía

- Chen E, Cai Y, Li Q, et al. Risk factors target in patients with post-thyroidectomy bleeding. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:1837-44.
- Chen CY, Chiu YL, Rajbhandari S, et al. Predictive factors of increased surgical drain output after thyroid lobectomy: a retrospective study. *Gland Surg*. 2019;8(5):542-549. doi:10.21037/gs.2019.10.05
- Salem FA, Bergenfelz A, Nordenström E, et al. Evaluating risk factors for exploration of postoperative neck hematoma after thyroid surgery: a nested case-control study. *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(7):815-823. doi:10.1007/s00423-019-01836-4
- Maroun CA, El Asmar M, Park SJ, et al. Drain placement in thyroidectomy is associated with longer hospital stay without preventing hematoma [published online ahead of print, 2019 Sep 11]. *Laryngoscope*. 2019;10.1002/lary.28269. doi:10.1002/lary.28269
- Aspinall S, Oweis D, Chadwick D. Effect of surgeons' annual operative volume on the risk of permanent hypoparathyroidism, recurrent laryngeal nerve palsy and Haematoma following thyroidectomy: analysis of United Kingdom registry of endocrine and thyroid surgery (UKRETS). *Langenbecks Arch Surg*. 2019;404(4):421-430. doi:10.1007/s00423-019-01798-7
- Edafe, O., Cochrane, E. & Balasubramanian, S.P. Reoperation for Bleeding After Thyroid and Parathyroid Surgery: Incidence, Risk Factors, Prevention, and Management. *World J Surg* (2019). <https://doi.org/10.1007/s00268-019-05322-2>

- Wojtczak B, Aporowicz M, Kaliszewski K, Bolanowski M. Consequences of bleeding after thyroid surgery – analysis of 7805 operations performed in a single center. *Archives of Medical Science*. 2018;14(2):329-335. doi:10.5114/aoms.2016.63004.
- NgoNyeki AR, Njock LR, Miloundja J, EveheVokwely JE, Bengono G. Recurrent laryngeal nerve landmarks during thyroidectomy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(5):265–269. doi:10.1016/j.anorl.2015.08.002
- Cirocchi R, Arezzo A, D'Andrea V, et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD012483. Published 2019 Jan 19. doi:10.1002/14651858.CD012483.pub2
- Wu SY, Shen HY, Duh QY, Hsieh CB, Yu JC, Shih ML. Routine Intraoperative Neuromonitoring of the Recurrent Laryngeal Nerve to Facilitate Complete Resection and Ensure Safety in Thyroid Cancer Surgery. *Am Surg*. 2018;84(12):1882–1888.
- Dzodic R, Markovic I, Santrac N, Buta M, Djuricic I, Lukic S. Recurrent Laryngeal Nerve Liberations and Reconstructions: A Single Institution Experience. *World J Surg*. 2016;40(3):644–651. doi:10.1007/s00268-015-3305-0



UNIVERSIDAD
DEL AZUAY

Casa
Editora

ISBN: 978-9942-847-63-8



9 789942 847638