

**REVISTA CHILENA DE
ESTUDIANTES DE MEDICINA**

Volumen 7

N2



Revista Chilena de Estudiantes de
Medicina
Fundada el año 2001

Octubre 2014, Volumen 7 Número 2
Versión Impresa ISSN 0718-6711 Versión en
línea ISSN 0718-672X
Rev Chil Estud Med 2014; Vol. 7 N. 2. ISSN
0718-672X Santiago 2014

Comité Editorial

Editor Jefe

Nicolás Balmaceda Pascal

Editor Ejecutivo

Jose Miguel Espinoza

Abraham Gajardo Cortez
Miguel Aguilera Rivera
Consuelo Gatica Troncoso
Diego Gonzalez Morales
Ximena Salas Osorio

Asesores

Dr. Ricardo Armisen Yáñez
Programa de Fisiopatología Facultad de Medici-
na Universidad de Chile
Prof. Dr. David Lemus Acuña
Director de Programa de Anatomía y Biología
de Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad
de Medicina Universidad de Chile
Dra. Laura Mendoza Insunza
Departamento de Neumología Hospital Clínico
Universidad de Chile
Dra. Emilia Sanhueza Reinoso
Programa de Fisiopatología Facultad de Medici-
na Universidad de Chile

Academia Científica de Estudiantes de Medici-
na - Universidad de Chile

Diseño

Maria Gracia Fernández Soubllet, Diseñadora,
Universidad Diego Portales
Amalia Fernández Soubllet, Diseñadora,
Universidad Diego Portales

REV CHIL ESTUD MED 2014

ACADEMIA CIENTÍFICA DE ESTUDIANTES
DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE CHILE

DIRECTIVA ACEM UCHILE GESTIÓN 2014-
2015

José Miguel Espinoza Rodríguez
Presidente

Raul Parada Meza
Vicepresidente

Ximena Salas Osorio
Secretaria

Felipe Cid Troncoso
Tesorero

Nicolás Balmaceda Pascal
Director Científico

Diego González Morales
Director de Informática y Comunicaciones

Miguel Aguilera Rivera
Director Comité de Ética

Asesores Académicos

Dr. David Lemus Acuña, Profesor titular U. de
Chile
Dra. Laura Mendoza Insunza, Profesor asistente
U. de Chile
Dra. Emilia Sanhueza Reinoso, Profesor asisten-
te U. de Chile

REVISTA CHILENA DE ESTUDIANTES DE MEDICINA 2015

Volumen 7 - N° 2

Casos Clínicos

Tumor Del Estroma Gastrointestinal Duodenal: Revisión De La Literatura A Propósito De Un Caso.

Revisiones Bibliográficas

Especies reactivas de oxígeno en cáncer ¿positivas o negativas?

Comparación De Métodos Utilizados En La Inmunoterapia Contra Melanoma Maligno.

Actualización en la prevención de la cardiotoxicidad inducida por antraciclina como tratamiento de Cáncer de mama.

Trabajos de Investigación

¿Cómo Es La Calidad De Vida En Pacientes Postmastectomizadas Por Cáncer De Mama?

*Editado por Sociedad Científica
de Estudiantes de Medicina -
Universidad de Chile,
Versión en línea ISSN 0718-672X,
Indizada en IMBIOMED
<http://www.imbiomed.com>*



TUMOR DEL ESTROMA GASTROINTESTINAL DUODENAL : REVISIÓN DE LA LITERATURA A PROPÓSITO DE UN CASO

Jorge Rojas C (1), Patricio Olivares P (2), Rocío Jara (2), Diego Rodríguez S (1), Carlos Domínguez C (1), José Luis Llanos (1).

(1) Departamento de cirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile

(2) Interno de medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile

E-mail: p.olivares9@gmail.com

Resumen

Los tumores gastrointestinales estromales (GIST) son neoplasias de baja frecuencia, representando 1-3% de los tumores gastrointestinales. Su localización más frecuente es gástrica (aproximadamente 70%), intestino delgado (20-30%) y menos del 10% corresponde a otros segmentos del tracto gastrointestinal. La ubicación duodenal es rara, constituyendo un 3-5% del total de los GIST. La presentación clínica más frecuente es la hemorragia digestiva, seguido del dolor abdominal y raramente como obstrucción intestinal. En el caso de los GIST duodenales, la forma de presentación más frecuente es la hemorragia digestiva por ulceración de la capa mucosa. La endoscopia gastrointestinal continúa siendo el método más común de diagnóstico para GIST duodenal. Su pronóstico depende de la localización anatómica, el tamaño y la actividad mitótica del tumor. El tratamiento quirúrgico a realizar siempre debe considerar primero la resección local en caso de poder obtener márgenes libres de enfermedad.

Se presenta un caso de GIST duodenal intervenido de urgencia, mediante una resección local, con buenos resultados, y una revisión sobre la literatura actual nacional e internacional.

Palabras clave: Neoplasias duodenales, Tumores del estroma gastrointestinal

GIST DUODENAL: REVIEW OF THE AVAILABLE LITERATURE.

Abstract

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are low frequency tumors, representing 1-3% of gastrointestinal tumors. The most frequent locations are gastric (approximately 70%), small bowel (20-30%) and less than 10% in other segments of the gastrointestinal tract. Duodenal location is rare, constituting 3-5% of the total GIST. The most common clinical presentation is gastrointestinal bleeding, followed by abdominal pain and rarely as intestinal obstruction. In the case of GIST duodenal, the most common presentation is hemorrhage because the ulceration of the mucous layer. Gastrointestinal endoscopy is the most common method of diagnosis for duodenal GIST. The prognosis depends on the anatomical location, size and mitotic activity of the tumor. Surgical treatment should always consider in first place local resection when we can obtain disease-free margins. We report a case of duodenal GIST treated with emergency surgery by a local resection with good results and a review of the current international and national literature.

Keywords: Duodenal neoplasms, gastrointestinal stromal tumors.

Introducción:

Los tumores gastrointestinales estromales (GIST) se definen como tumores de células fusiformes con proteína c-kit (+), son neoplasias de baja frecuencia, representando 1-3% de los tumores gastrointestinales (1-5). Su localización más frecuente es gástrica (aproximadamente 70%), intestino delgado (20-30%) y menos del 10% corresponde a otros segmentos del tracto gastrointestinal (4). La ubicación duodenal es rara, 3-5% del total de los GIST (5, 6). La presentación clínica más frecuente es la hemorragia digestiva, seguido del dolor abdominal y raramente como obstrucción intestinal. (6) Su pronóstico depende de la localización anatómica, el tamaño y la actividad mitótica del tumor (5)

Materiales y métodos

Se revisó la ficha clínica del paciente, las fotografías tomadas durante la cirugía y la literatura nacional e internacional, de los últimos 8 años referentes a GIST y GIST duodenal.

Reporte del caso:

Paciente de 49 años, varón, con antecedentes de Hipertensión arterial (HTA), Hemorragia digestiva baja (HDB) por hemorroides (tratado) y Hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a úlcera gástrica un año antes del cuadro actual. Consulta en el servicio de urgencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile por cuadro de melena de 3 días de evolución, asociado a compromiso del estado general, hemodinámico y anemia. En los exámenes de laboratorio destaca Hb: 7,6 g/dL Hto: 22,9 % Lactato 1,2 mg/dL. La Endoscopia

digestiva alta (EDA) de urgencia, no evidenció el origen del sangrado. El AngioTAC posterior reveló una zona sospechosa a nivel duodenal. Una segunda EDA en pabellón no encontró la lesión sangrante. Debiendo realizarse una laparotomía exploradora, que identificó una lesión tumoral ulcerada sangrante a nivel de D3 en cara posterior, 3 cm distal a la papila. Se realizó duodenectomía parcial de D3 con duodenoyeyuno anastomosis laterolateral en Y de Roux (Figura 1). Se dejó laparostomía contenida con vacuum assisted closure (VAC) y se cerró en una tercera intervención.

La pieza quirúrgica enviada a anatomía patológica, fue informada como de 7,5 cms de longitud, márgenes quirúrgicos con 2,5 y 2,3 cm libres de enfermedad (Figura 2), con una lesión que sollevanta la mucosa, enrojecida, que al corte se evidencia nodular, con bordes bien definidos, parénquima de coloración heterogénea, blanquecino con áreas hemorrágicas, en posición intramural, de 2,5 x 2,5 cm de diámetro. La histología informó un GIST duodenal, con un recuento mitótico de 1 a 2 por 50 campos de gran aumento, índice de proliferación alrededor de 5%, con un aspecto morfológico sugerente de bajo riesgo de comportamiento agresivo.

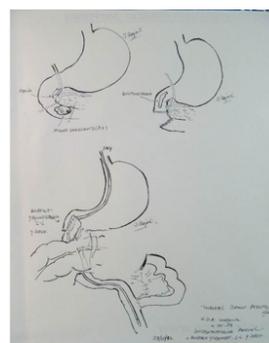


Figura 1: Lesión tumoral ulcerada sangrante D3, se realiza duodenectomía parcial y anastomosis primaria.
Dr. Jorge Rojas.



Figura 2: Pieza quirúrgica de 7 cms de longitud, márgenes quirúrgicos con 2,5 y 2,3 cm libres de enfermedad

Con buena evolución postoperatoria. Paciente sin recidiva ni complicaciones a 8 meses desde la cirugía. Como el diámetro del tumor y la baja actividad proliferativa indicaban un bajo riesgo de malignidad y recurrencia, no hubo indicación para terapia adyuvante con Imatinib.

Discusión

Generalidades y forma de presentación

Mazur MT y Clark HB usaron por primera vez el término (tumor estromal gastrointestinal) en 1983 para describir tumores intestinales mesenquimáticos que no mostraban características inmunohistoquímicas ni ultraestructurales de las células de Schwann neuronales, ni de tumores lisos de bajo grado (7). Los GIST son tumores mesenquimáticos malignos de bajo grado del tracto gastrointestinal y se cree que se originan de una transformación neoplásica de las células intersticiales de Cajal (las células marcapasos gastrointestinales) o de sus precursores, que están localizados entre las láminas longitudinal y circular de la muscular propia (8). Estos tumores comúnmente expresan la proteína c-kit (CD117+) y el antígeno mielóide de células madre, CD34 (15). Hoy en día, el GIST representa el tumor mesenquimático más común del tracto gastrointestinal (6). La localización más común es gástrica (50%) seguida por el intestino delgado (25%), colon (10%) omento/mesenterio (7%) y el esófago (5%) (5,8). Sólo un 3-5% de los GIST ocurren en el duodeno. La edad media de estos pacientes es de 53 años. Solo alrededor de un 5% de los pacientes con GIST son menores de 30 años. (8,9). La mayoría de los GIST ocurren esporádicamen-

te, su forma de presentación es altamente variable y puede ir desde un diagnóstico fortuito durante la exploración quirúrgica o radiológica por otras enfermedades a situaciones de emergencia como sangrado gastrointestinal agudo o hemoperitoneo por ruptura intraabdominal del tumor. (9) Lo anterior depende del origen y de la forma de crecimiento (intramural o extramural y al tamaño). Desde el punto de vista clínico lo más común es el sangrado gastrointestinal (cuando esta presenta una ulceración de la mucosa) y dolor abdominal. (10) Sin embargo aún es controversial ya que los tumores son raros. Los tumores pequeños que no comprometen la mucosa generalmente son hallazgos incidentales de un estudio de imagen. Otras manifestaciones incluyen dolor abdominal, masa palpable y obstrucción intestinal.

En el caso de los GIST duodenales, la forma de presentación clínica más frecuente es la hemorragia digestiva por ulceración de la capa mucosa. Ya que la mayoría de los GIST duodenales se extienden de la submucosa o muscular propia originando una ulceración de la mucosa acompañada de una masa que permite su detección en los estudios endoscópicos. (5). En nuestro caso la presentación fue una HDA, sin embargo no se pudo visualizar la lesión mediante la EDA.

Diagnóstico preoperatorio

La endoscopia gastrointestinal continúa siendo el método más común de diagnóstico para GIST duodenal, especialmente en pacientes con crecimiento intramural o ulceración de la mucosa y sangrado. Permite obtener biopsia, que no es de ayuda en un tumor extramural. A continuación,

los métodos diagnósticos más usados son la Tomografía axial computada (TAC) o la Resonancia nuclear magnética (RNM) (10)

En el TAC, los GIST son hipervasculares, con componentes quísticos y necróticos (10), distingue los GIST como una masa sólida que en vacío suelen tener una densidad de 30-35 unidades hounsfield (UH) y después de inyectado el contraste presentan un realce heterogéneo y alcanzan las 50-60 UH., en masas grandes – mayores de 10 cm- el rango de densidades es variable por la existencia de necrosis o hemorragia. (11).

Las características morfológicas y un adecuado patrón inmunohistoquímico permiten el diagnóstico en la mayoría de los casos, 95% de los GIST expresan CD117 (c-kit) con tinción de grado intenso en el 75%, el 70-90% expresa CD34; un 20-30% actina, un 8-10%, proteína S-100 y un 2-4% desmina. (12)

En el año 2002, se propuso un índice para estimar el riesgo de malignidad de los GIST basado en el número de mitosis por cada 50 campos de gran aumento y el tamaño de tumor primario que permiten clasificar en categorías de riesgo a los pacientes sometidos a una resección completa de un GIST: el índice de Fletcher (2) En nuestro caso el índice fue: bajo (Menos de 5 mitosis y entre 2-5 cms. de diámetro mayor)

Miettinen y Lasota propusieron un nuevo índice en el que incluyeron la localización, siendo de peor pronóstico los de intestino delgado. Miettinen también reportó que los GIST duodenales entre 2-5 cm de diámetro y bajo índice mitótico tienen poco potencial maligno, incluso 10 años luego de la escisión quirúrgica; pero aún no se han establecido los criterios pronósticos de los GIST duodenales. (5)

Tratamiento

Todos los tumores GIST tienen potencial maligno y la resección quirúrgica debe ser considerada la primera opción terapéutica siempre y cuando sea técnicamente posible, no haya evidencia de enfermedad metastásica y conlleve una morbimortalidad aceptable. (5)

Existe discusión sobre la mejor resección quirúrgica de los GIST duodenales. Por un lado la pancreatoduodenectomía (PD) ofrece un mejor control oncológico pues supone la exéresis tumoral completa tanto del tumor primario como de una recidiva, mientras que la resección local (RL) minimiza la morbimortalidad postoperatoria. En la ausencia de enfermedad metastásica, la resección quirúrgica es el primer acercamiento curativo para tratar GIST. Ya que la diseminación submucosa es muy limitada y el compromiso de los linfonodos es raro. Siendo la resección a márgenes negativos sin linfadenectomía, el tratamiento quirúrgico más aceptado. En el estómago, las resecciones localizadas son técnicamente simples en la mayoría de los casos por circunstancias anatómicas. Al contrario, las resecciones locales de duodeno son más demandantes debido a la proximidad directa con la cabeza pancreática, la papila de Váter y la raíz mesentérica, por lo tanto, los márgenes libres son, a menudo, difícilmente obtenibles. (5)

Se debe apuntar a la resección completa del tumor con márgenes negativos, ya que la diseminación submucosa y linfática son infrecuentes, la disección de rutina de linfonodos no es necesaria como para los tumores epiteliales (13) Se ha reportado en la literatura que si bien no existe diferencia entre PD y la RL en cuanto a recurrencia de GIST duodenal. La PD se asocia a una mayor

probabilidad de complicaciones perioperatorias (PD 57,9% vs RL 29,3%; $P=0,005$) y mayor estadía hospitalaria (PD 11 días vs RL 7 días; $P=0,001$). Se ha visto que los pacientes sometidos a PD tienen mayor media de tamaño (5 cm vs 3,5 cm, $P=0,002$) siendo estas diferencias estadísticamente significativas (14) Otro estudio con bases de datos prospectivas obtuvo similares estadísticas (complicaciones PD 36% vs RL 9%), nuevamente el grupo que recibió PD tenía una mediana de tamaño mayor (7 vs 5 cm, $P=0,024$) (15) Ambos estudios coinciden en que no hay diferencias en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y total a 5 años al comparar ambas técnicas. En ambos estudios se reporta una mayor frecuencia del uso de la RL. Según lo visto en nuestra revisión, los pacientes sometidos a RL se presentaban más frecuentemente como sangrado, mientras que los con PD se presentaban más como dolor asociado a un GIST de mayor tamaño (14).

Concordamos con la literatura encontrada en que ambas técnicas son válidas y deben ser elegidas según la localización, el tamaño tumoral y la capacidad del cirujano de lograr márgenes libres de enfermedad. (16)

Manejo de la enfermedad avanzada

El manejo de la enfermedad avanzada no es diferente para los pacientes con GIST gástrico o duodenal y se basa en el Imatinib oral (6) El Imatinib mesilato, es un inhibidor de tirosina kinasa y juega un rol clave en el manejo del GIST. Se usa como terapia neoadyuvante, adyuvante y en recurrencia del tumor (26,27) tiene cambios dramáticos en la historia natural de las metástasis y en los GIST recurrentes. En el caso Imatinib

neoadyuvante para GIST situado en la segunda porción del duodeno, su uso busca la degradación del tumor con el fin de realizar una cirugía menos extensa con márgenes de resección libres. Sin embargo, esta requiere un diagnóstico preoperatorio preciso de los GIST que no siempre es fácil de obtener. El uso de imatinib como terapia adyuvante o de recidiva local o metástasis de GIST duodenal, no debe diferir de la de otros GIST, y el tratamiento debe ser continuado indefinidamente (por lo general a una dosis de 400 mg / día). La interrupción del tratamiento generalmente es seguida por una rápida progresión del tumor. La principal limitación del imatinib es el desarrollo de resistencia por parte del tumor, que está relacionada con la adquisición de mutaciones c-kit adicionales. (10)

Comparación con trabajos chilenos:

En nuestra revisión solo encontramos 3 trabajos que presentaran las experiencias nacionales en pacientes con GIST duodenales, 2 de ellos eran estudios retrospectivos con series de pacientes con GIST de diversas localizaciones y 1 era un reporte de un paciente con un GIST duodenal. Uno de los artículos presentaba la experiencia del Hospital clínico de la universidad de Chile durante los años 1999 y 2005, período en el cual solo se encontraron 15 pacientes con GIST confirmado por biopsia con inmunohistoquímica concordante. Solo uno de los pacientes fue un GIST duodenal, al cual se le realizó una resección local con anastomosis termino-terminal sin complicaciones postoperatorias y sin recidivas, en un período de tiempo no precisado (17).

Mientras que en un reporte de casos del 2006, se

presentaba a un paciente con historia de HDA a repetición, diagnosticado mediante duodenografía como leiomioma ulcerado, se realizó resección local y la biopsia informó GIST de bajo grado. Sin tratamiento oncológico postoperatorio. A los 3 años presentó recidiva que requirió resección del estómago distal, cabeza de páncreas, duodeno, vía biliar distal y vesícula, indicándose imatinib postoperatorio con buena respuesta a 15 meses del procedimiento. (18)

Otro trabajo, realizado el 2011, mostraba la experiencia de los centros de referencia de la IV región de Chile, quienes reportaron un total de 24 pacientes con GIST, pero solo 4 de ellos de origen duodenal, 3 de los cuales fueron operados de urgencia (uno por perforación intestinal y 2 por obstrucción intestinal), y solo 1 de manera electiva. Todos ellos con resección local del tumor. (19).

Como se puede ver, la experiencia nacional es limitada en cuanto a GIST duodenal, el manejo quirúrgico conservador es la elección en los artículos mencionados, con buenos resultados a corto plazo, con casuísticas pequeñas. Solamente en un artículo se explicita si la intervención quirúrgica fue realizada de urgencia o de manera electiva.

Conclusión:

Los GIST duodenales son poco frecuentes y su presentación clínica más frecuente corresponde a hemorragias intestinales clínicamente significativas. Hasta hace unos años existía duda respecto al manejo quirúrgico más apropiado, en cuanto al tipo de resección. Los últimos estudios publicados han mostrado que no existe diferencia en cuanto a la recurrencia y mortalidad al comparar la resección local y la pancreatoduodenectomía, mientras que sí se observa un aumento de los

días de estadía hospitalaria y las complicaciones postoperatorias en la pancreatoduodenectomía. Por lo tanto, se debe intentar realizar un manejo local en la medida que sea posible obtener márgenes libres. El caso publicado constituye un ejemplo de que es posible, incluso ante una urgencia quirúrgica, intentar una resección local con buenos resultados postquirúrgicos.

Bibliografía:

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001; 438:1-12.
2. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al.. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002; 33: 459-65.
3. Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S, Silberman S, Roberts P, Demetri G. Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. *Lancet Oncol.* 2002; 3:655-64
4. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg.* 2003; 90: 1178-86.
5. Castillo O, Frisancho O, Contardo C, Morales D, Garatea R. Tumor Estromal Gastrointestinal en Duodeno. *Rev. Gastroenterol. Perú;* 2010; 30 [3]: 241-246
6. Hoepfner J, Kulemann B, Marjanovic G, Bronsert P, Hopt U. Limited resection for duodenal gastrointestinal stromal tumors: Surgical management and clinical outcome. *World J Gastrointest Surg* 2013; 5[2]: 16-21 Disponible en: <http://www.wjgnet.com/19489366/full/v5/i2/16.htm> [Consultado 20/07/2013]
7. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis, *Am J Surg Pathol*, 1983, 7 [6]: 507-519.
8. Ghidirim Gh, Mishin I, Gagauz I, Vozian M, Cernii A, Cernat M. Duodenal gastrointestinal stromal tumor. *Rom J Morphol Embryol* 2011, 52 [3 suppl]: 1121-1125.
9. Cassier P, Yves J. Gastrointestinal stromal tumors of the stomach and duodenum. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27: 571-575.
10. Cavallaro G, Polistena A, D'Ermo G, Pedulla G, De Toma G. Duodenal gastrointestinal stromal tumors: Review on clinical and surgical aspects. *International Journal of Surgery* 2012; 10: 463-465.
11. Levy AD, Remotti HE, Thompson WM, Sobin LH, Miettinen M. Gastrointestinal stromal tumors: radiologic features with pathologic correlation. *Radiographics* 2003; 23:283-304, 456; quiz 532.
12. Poveda A, Artigas V, Casado A, Cervera J, Gardía del muro X, et al. Guía de práctica clínica en los tumores estromales gastrointestinales [GIST]: actualización 2008. Grupo español de investigación en Sarcomas. *Cir Esp.* 2008; 84 [Supl 1]: 1-21.
13. Lanuke K, Bathe OF, Mack LA. Local excision of duodenal gastrointestinal stromal tumor. *J Surg Oncol.* 2007; 95:267-9.
14. Johnston F, Kneuert P, Cameron J, Sanford D, Fisher S, Turley R, et al. Presentation and Management of Gastrointestinal Stromal Tumors of the Duodenum: A Multi-Institutional Analysis. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3351-3360.
15. Colombo C, Ronellenfitsch U, Yuxin Z, Rutkowski P, Miceli R, Bylina E. Clinical, Pathological and Surgical Characteristics of Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumor and Their Influence on Survival: A Multi-Center Study. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 3361-3367.
16. Tien Y-W, Lee C-Y, Huang C-C, Hu R-H, Lee P-H. Surgery for Gastrointestinal Stromal Tumors of the Duodenum. *Ann Surg Oncol* 2010; 17: 109-114.
17. Braghetto I, Parada F, Cardemil G, Csendes A, Fernandez E, Korn O, et al. Tumores gastrointestinales estromales [GIST]: Experiencia del Servicio de Cirugía del Hospital Clínico de la Universidad de Chile entre 1999 y 2005. *Rev Méd Chile* 2007; 135: 551-557.
18. Carvajal C, Iturra S, Justiniano JC, Bustamante M, Contreras J, Lombardi J, et al. Tumores estromales gastrointestinales duodenales. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 481-484.
19. Beltrán M, Vicencio A, Barra M, Contreras M, Wilson C, Cruces K, et al. Resultados del tratamiento quirúrgico de los tumores del estroma gastrointestinal [GIST] en la IV región de Chile. *Rev Chilena de Cirugía* [2011] 63 [3]: 290-296.

ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO EN CÁNCER ¿POSITIVAS O NEGATIVAS?

*Romero-Guerrero CE
Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey
Christian Efren Romero Guerrero
Álvaro Obregón #1211, Guadalajara, Jalisco, México.
52-33-36-44-61-57
efren_de_oz@hotmail.com*

Resumen

El aumento de especies reactivas de oxígeno y el rol del estrés oxidativo en el cáncer podrían presentar nuevos caminos para el tratamiento de este padecimiento. Se ha descubierto que induciendo las células cancerígenas a un estrés oxidativo pueden presentar características de señalización de muerte celular.

Introducción

Las células cancerígenas no tienen un comportamiento metabólico igual a las células normales[6] (en un estado completamente homeostático). Ciertos patrones metabólicos cambian, a esto se le llama reprogramación celular, uno de los trastornos más comunes en células carcinógenas es el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS). Las ROS son formas reactivas y fuertemente oxidantes de oxígeno[1]. Como el radical superóxido, el peróxido de hidrógeno, el radical hidroxilo y el oxígeno singlete[2]. Estos se forman

a partir de la fosforilación oxidativa y otros procesos oxidantes[3], incluso en la respiración mitocondrial[4].

La célula tiene que mantenerse en un estado REDOX (ambiente que es la suma del potencial de reducción y la capacidad reductora de pares redox relacionados como NAD(P)H/NAD(P)⁺ [1] balanceado para lograr homeostasis; sin embargo, en ciertas patologías existe un desbalance en esta regulación. Cuando existe un aumento acelerado de especies reactivas de oxígeno se entra en estrés oxidativo. A pesar de que las ROS intervienen en la regulación del metabolismo y en respuestas inmunitarias contra infecciones[2], son tan reactivas que en grandes cantidades pueden llegar a dañar la célula[1], ya que reaccionan con biomoléculas y forman biomarcadores (moléculas que puede servir como indicador de una función biológica) del estrés oxidativo[2]. La condición ya descrita llega a suceder cuando los antioxidantes (sustancias que reaccionan con los

ROS fácilmente para mitigar sus efectos) no son suficientes, entonces se provocan distintos daños a la célula: inactivación enzimática, despolimerización de polisacáridos, degradación del DNA y destrucción de membranas[1].

Rol del estrés oxidativo en cáncer

Se ha descubierto que en pacientes con enfermedades asociadas al riesgo de desarrollo cancerígeno, que existe un aumento en la tasa de daño oxidativo en DNA o incluso deficiencias en el sistema de regulación. Algunas de las patologías mencionadas son: anemia de Fanconi, hepatitis crónica, fibrosis quística y varias enfermedades inmunitarias[4].

El daño en el DNA causado por el estrés oxidativo juega un papel muy importante para el desarrollo del cáncer[3], de hecho, ha sido aceptado como una de sus principales causas. Este daño se puede dar de diferentes formas, como la disminución de las purinas y pirimidinas, las rupturas de una sola cadena o de doble cadena, modificaciones a las bases o azúcares, la formación de puentes DNA-proteína y los rearrreglos cromosómicos. Lo anteriormente mencionado podría llegar a ocurrir en el proceso de división celular. La modificación del material genético es vital en el proceso de la mutagénesis que conduce a carcinogénesis. Las mutaciones causadas por el daño oxidativo del DNA incluyen específicamente un rango de oxidación de purinas y pirimidinas, sitios alkali labile, rompimiento de cadenas simples o inestabilidad formada directamente o por procesos de reparación. Debido a la gran cantidad de modifi-

caciones del DNA causadas por las ROS, ha sido difícil establecer una frecuencia y especificar las mutaciones por lesiones inducidas por radicales de oxígeno individuales[4].

También los ROS desestabilizan la homeostasis REDOX celular y promueven la formación de tumores por la iniciación de la inducción de vías de señalización aberrantes que causan tumorigénesis, ya que se ha descubierto que muchas de las bases mencionadas anteriormente, poseen propiedades mutagénicas, estas al no ser reparadas conducen a carcinogénesis[4]. Esta condición favorece la proliferación espontánea de las células madre neoplásicas[3]. En este caso, estudios muestran que aunque las cuatro bases sufren modificaciones por las ROS, estas son más frecuentes en los pares GC y los pares AT raramente conducen a mutaciones, que son generalmente sustituciones de la base par, mientras que las supresiones de la base o las inserciones son menos comunes. En los tumores humanos las transversiones de G a T son las más comunes en el gen supresor p53. Los elevados niveles de bases modificadas en el tejido celular se pueden deber a la sobreproducción de H₂O₂ que es característico de células humanas tumorales, por lo que la iniciación del cáncer en humanos debido a las ROS es además fundamentado por la presencia de modificaciones oxidativas del DNA[4].

Los principales productos oxidados del DNA son el 7,8-dihidro-8-oxiguanina (8-oxo-G) y glicol-timina (TG)[3], ya que, la mayoría de mutaciones inducidas por las ROS, incluyen la modificación de la guanina, lo que causa transversiones G-T[4]. Los TG bloquean la transcripción, causan muerte

celular a las células normales y neoplásicas. Estos son fácilmente producidos en el estrés oxidativo, además son mutagénicos y carcinogénicos, así que se consideran útiles marcadores del estrés oxidativo y potenciales marcadores de la carcinogénesis[3], ahora se sabe que las ROS participan tanto en la iniciación como en la progresión del cáncer[4].

El daño oxidativo del DNA puede estar relacionado con el cáncer de mama, donde incrementos de los niveles estables de daño a las bases del DNA con patrones característicos del OH han sido reportados, esto en patologías de inflamación mamaria, donde una progresión maligna podría ocurrir. También existen evidencias de que niveles elevados de 8-oxodG puede jugar un rol importante en el desarrollo de esta enfermedad[4].

Las células neoplásicas inducen estrés oxidativo en los fibroblastos estromales adyacentes. Estos fibroblastos llevan una inestabilidad genética en las células cancerosas adyacentes conduciendo a una coevolución, también al inicio de autofagia y mitofagia, resultando en glucólisis, con la consecuente producción de lactato, piruvato, cetonas y glutamina. Estos metabolitos son transferidos a las células neoplásicas, evento que promueve la biogénesis mitocondrial y el crecimiento anabólico, esto conduce al crecimiento del tumor y a la protección contra de las células contra la apoptosis[3].

Se sabe que de forma similar el estrés oxidativo puede convertir los fibroblastos normales a miofibroblastos o fibroblastos asociados al cáncer a través de la activación de dos factores transcripcionales clave, HIF-1 α y NFkB. Una forma de fenocopiar genéticamente estos efectos es mediante la sobreexposición de las formas activadas de HIF-1 α o NFkB. Los fibroblastos

expuestos son suficientes para promover el crecimiento tumoral más de tres veces[3].

Nuevas tendencias en la utilización del estrés oxidativo como terapia

Se ha descubierto que el estrés oxidativo tiene dos resultados contrarios en las células cancerígenas, ya que, este ha sido asociado a la iniciación, propagación, progresión y mantenimiento del fenotipo de las células tumorales. Específicamente, el H₂O₂ estimula la proliferación, migración y adición de estas células, pero la causa de la relación entre el aumento de ROS y la activación oncogénica siguen sin tener pruebas contundentes. De igual manera, el estrés oxidativo ha sido asociado con acciones antitumorogénicas, senectud y apoptosis. Sorprendentemente se ha hallado que el NFkB juega roles pro y antiapoptóticos, estos dependen de el tipo de célula, en nivel intracelular de ROS, expresión inducida o constitutiva del NFkB, cantidad de defensas antioxidantes celulares y ausencia o presencia de factores de crecimiento y recursos metabólicos. De cualquier forma, el NFkB es una molécula clave en la decisión de vida o muerte de la célula. Se ha comprobado a base de experiencia con mecanismos de estrés oxidativo y muerte celular, que el cáncer y el proceso de neurodegeneración comparten orígenes celulares comunes. Como contraparte de los resultados poco satisfactorios de la terapia antioxidante, la generación de ROS para destruir células cancerígenas ha sido efectivamente comprobada como tratamiento en pacientes. El mecanismo de estrés oxidativo, puede ser utilizado tanto en procesos de neurodegeneración y cáncer, empero con enfoques distintos: mientras este puede ser utilizado para destruir

células malignas, puede ser detenido con antioxidantes para retardar la muerte neuronal. Esto se puede lograr con una dosis baja (10 μ M) de vitamina K₃(menadiona), o dosis altas (10 mM) de vitamina C(ascorbato), solas o en combinación, inducen apoptosis en Jurkat (modelo de leucemia de células T linfoblásticas) y K562 (modelo de células leucémicas mielógenas) por el mecanismo de estrés oxidativo[5].

Esto fue probado in vitro, la evidencia es sustentada por un efecto dominó similar al que presentan los linfocitos y la neuronas bajo estrés oxidativo. El funcionamiento se basa en que la VK₃ sintética puede ser reducida por reductasas intracelulares o por VC. Las dos reducciones de los electrones de la VK₃ a hidroquinona VK₃(VK₃QH₂) pueden oxidarse a sí mismas para reformar el VK₃. La reducción de un solo electrón del VK₃ por VC- resulta en anión radical semiquinona (VK₃Q \cdot -), que reduce el O₂ a O₂ \cdot - y regenera la VK₃. Consecuentemente, el ciclo REDOX de la VK₃ puede sobrevenir y producir grandes cantidades de O₂ \cdot -, que se puede dismutar vía SOD (superóxido dismutasa) para formar H₂O₂ y O₂. El H₂O₂ puede formar parte de reacciones cata-

lizadas por metales para formar más especies reactivas como el OH. De igual forma, si la ruta de reducción del electrón predomina y el rango de ciclos REDOX de VK₃ exceden la capacidad de las enzimas desintoxicantes, se produce estrés oxidativo, desencadenando una subrutina específica de señalización de muerte celular. Esto quiere decir que la VK₃ y la VC o cualquier otra molécula capaz de producir un aumento excesivo de O₂ \cdot -/H₂O₂, podría ser muy útil en el tratamiento contra la leucemia[5]

Conclusión

Las especies reactivas de oxígeno, que en un principio se creían dañinas en exceso, podrían llegar a formar parte de una terapia exitosa contra el cáncer, específicamente leucemia. Las nuevas investigaciones en este campo nos proveen de herramientas útiles para tratar pacientes de formas relativamente sencillas. Gracias a estos avances médicos podemos descubrir mejores formas de tratar el cáncer, así podríamos llegar a descartar la radioterapia y la quimioterapia para sustituirlas por formas menos dañinas para las células normales.

- 1.- Baynes J, Dominiczak M. Bioquímica médica. Elsevier, Barcelona, 2011.
- 2.-McKee T, McKee J. Bioquímica las bases moleculares de la vida. McGraw Hill, México D.F. 2009.
- 3.-Rosas A, Guerrero A. Cáncer y estrés oxidativo. In: Estrés oxidativo y su impacto en la salud, 2012, Aguascalientes, pp 327-342.
- 4.-Waris G, Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. Pubmed 2006; 10.1186/1477-3163-5-143-5-14.
- 5.-Jimenez-Del-Rio M, Velez-Pardo C. The Bad, the Good and the Ugly about Oxidative Stress. Pubmed 2012; 10.1155/2012/163913.
- 6.-Zhao Y, Liu H, Riker A, Fodstad O, Ledoux S, Wilson G, Tan M. Emerging Metabolic Targets in Cancer Therapy. Front Biosci. ; 16: 1844-1860.

COMPARACIÓN DE MÉTODOS UTILIZADOS EN LA INMUNOTERAPIA CONTRA MELANOMA MALIGNO

Tutor: Flavio Salazar. A

Alumnos: José Vergara, Francisco Samaniego Michelle Meller, Agustín Sepúlveda.v

Introducción

El melanoma maligno es un tumor para el que no existen actualmente terapias efectivas. La inmunoterapia, es decir, la utilización del sistema inmune para destruir células tumorales, ha surgido y avanzado rápidamente en los últimos años como una opción de tratamiento.

El uso de células dendríticas cargadas con antígenos tumorales ha mostrado resultados promisorios. Sin embargo, el problema que se presenta actualmente es la fuente de antígenos asociados a tumor (AAT) a utilizar dado que no todos presentan el mismo potencial inmunogénico ni se encuentran en igual cantidad en todos los tumores. Se analizarán los distintos tipos de vacunas de células dendríticas y sus resultados clínicos e inmunológicos.

Melanoma Maligno

El cáncer constituye la principal causa de muerte en países desarrollados. En este contexto, el melanoma, tumor maligno originado de melanocitos cutáneos y células pigmentarias de iris y uvea [1], es la primera causa de muerte por cáncer de piel y su incidencia ha aumentado considerablemente en las últimas décadas [2]. En el mundo, cada año aparecen aproximadamente 160.000 casos nuevos de melanoma. Así en el año 2002 se registraron 160.177 casos nuevos, representando el 1.47% del total de casos de cáncer de ese año [11]. En Chile, las tasas de mortalidad aumentaron un 14% entre 1988 y 1998 y las tasas de incidencia se elevaron un 105% entre los años 1992 y 1998 [13].

La exposición a luz UV, a través del daño al DNA, alteración del sistema inmune y supresión de la inmunidad local, asociado a la susceptibilidad genética juega un rol fundamental en el desarrollo del melanoma.

A pesar de que en etapas tempranas el melanoma puede tratarse quirúrgicamente con un 95% de supervivencia, una vez que metastatiza es altamente resistente a los tratamientos convencionales de quimio y radioterapia, con una supervivencia media menor al 10% [2]. La ausencia de terapias efectivas y el hecho de que exprese múltiples antígenos reconocibles por el sistema inmune [9] han llevado a plantear diversas técnicas de inmunoterapia para combatirlo.

Células Dendríticas

Las células dendríticas (DC), células presentadoras de antígeno (CPA) profesionales, son un elemento esencial para gatillar la inmunidad específica, ya que son capaces de presentar antígenos a linfocitos T e inducir su activación [1].

Corresponden a células derivadas de precursores hematopoyéticos de la médula ósea, que migran por el torrente sanguíneo para ubicarse en tejidos periféricos del organismo como DC inmaduras, es decir, con una alta capacidad fagocítica. Ahí capturan antígenos infecciosos o tumorales e inician un proceso de maduración; mientras van procesando el antígeno para expresarlo en moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), adquieren motilidad, comienzan a expresar moléculas coestimuladoras y migran hacia los órganos linfoides secundarios, donde darán señales de activación a los linfocitos T [1]. Sin embargo, esta acción dependerá del estado de maduración en el que se encuentre la célula dendrítica [2], así en ausencia de productos microbianos (PAMPs) o de señales de peligro (DAMPs) se mantienen en estado inmaduro expresando

bajas cantidades de moléculas coestimuladoras y en este estado la interacción con un linfocito T inducirá, por el contrario, anergia [3].

Por su función de CPA, las DC constituyen una herramienta fundamental en la inmunoterapia contra el cáncer ya que son capaces de capturar antígenos asociados a tumor (AAT) y presentarlos a linfocitos T en el contexto MHC adecuado para que éstos monten una respuesta específica contra dichos antígenos y en definitiva contra el tumor que primariamente los expresa [2].

En base a lo anterior, es posible cargar DC con antígenos tumorales y administrarlas a modo de vacuna para lograr que éstas migren a los linfonodos y lleguen a activar linfocitos T tumor específicos y que finalmente éstos monten una respuesta tanto CD4 como CD8 que sea capaz de destruir células tumorales y lograr la regresión de metástasis o evitar su diseminación [1].

El melanoma maligno es un tumor altamente inmunogénico y de tratamiento poco efectivo hasta la fecha, planteándose la inmunoterapia como una alternativa viable para combatirlo.

Vacunas DC: generación DC, aporte de AAT y resultados.

Se han utilizado diversos métodos para generar DC y para cargarlas con AAT. En cuanto a las DC, es posible obtenerlas a partir de monocitos de sangre periférica o a partir de precursores hematopoyéticos de médula ósea. Para el aporte de AAT se han utilizado mRNA, péptidos y lisados tumorales. Tanto las DC como la fuente de AAT pueden ser autólogos o alogénicos.

En el año 1988 se publicó el trabajo de Nestle y

cols. [4] donde utilizaron DC autólogas, obtenidas de monocitos de sangre periférica incubados con IL-4 y GM-CSF, cargadas con péptidos o lisado tumoral alogénico para vacunar a 16 pacientes con melanoma maligno avanzado. Los péptidos usados fueron derivados de antígenos asociados a molécula HLA-A2 (tyrosinase, Melan-A/MART-1 ygp100) o a molécula HLA-A1 (MAGE-1 y MAGE-3). Como coadyuvante se agregó hemocianina de keyhole limpet (KLH) a la vacuna. A cada paciente se le administró intranodalmente 4 vacunas separadas por intervalos de 1 semana, una quinta vacuna durante la sexta semana y luego una vacuna mensual hasta completar diez. Del total de pacientes 4 fueron vacunados con DC cargadas con lisado tumoral alogénico y 12 con DC cargadas con péptidos tumorales. La respuesta tumoral, dada por regresión de metástasis, medida a través de radiografía y tomografía (TC) entre la sexta y décima semana, fue buena en 5/16 pacientes; dos con respuesta completa (CR) y tres con respuesta parcial (PR). En cuanto a la respuesta de células T medida por test cutáneo de hipersensibilidad tardía (DTH), fue positiva en 11/12 pacientes vacunados con péptidos y en 2/4 pacientes vacunados con lisado tumoral. Dos de 4 pacientes vacunados con lisado tumoral desarrollaron DTH positivo tanto para lisado como para péptidos y mostraron buena respuesta clínica (1 PR y 1 CR). La otra CR fue obtenida en un paciente vacunado con péptidos tumorales que desarrolló DTH positivo tanto para péptidos como para lisado. Solo 5/16 pacientes mostraron DTH significativamente positivo (>10mm) y de estos, 4 asociaron buena respuesta clínica, indicando que existe relación entre la positividad del test cutáneo y la buena respuesta clínica.

En un trabajo publicado por JA Kyte y cols [5] en mayo del 2006 se vacunó a 22 pacientes con melanoma maligno avanzado utilizando DC autólogas cargadas con m RNA tumoral autólogo. Las DC se obtuvieron de la forma anteriormente mencionada. El m RNA tumoral se extrajo de muestras de lesiones de cada paciente. A través de electroporación se transfectaron las DC inmaduras con el m RNA tumoral y posteriormente se indujo su maduración con IL-1, IL-6, TNF α y PGE $_2$. Las 4 vacunas separadas por intervalos de una semana fueron administradas intranodalmente en 12 pacientes y subcutánea en el resto de ellos. A las 13 semanas se evaluó la respuesta clínica de cada paciente según los criterios para evaluar respuesta en tumores sólidos (RECIST) por medio de TC; 4/22 pacientes mostraron enfermedad estable (SD) y 18/22 progresión de enfermedad (PD). Al evaluar la respuesta inmune antitumoral se obtuvo que 8/18 pacientes desarrollaron DTH positivo y 9/19 pacientes presentaron proliferación de células T tumor específicas. La sobrevida media de pacientes desde el momento de la vacunación fue de 12,3 meses mientras que la sobrevida media de pacientes con melanoma maligno avanzado se estima en 7,5 meses.

O'Rourke y cols [7], el 2003, desarrollaron vacunas utilizando DC autólogas obtenidas de monocitos a través de un método similar al ya descrito cultivadas con células tumorales también autólogas. Se incluyeron 17 pacientes con melanoma maligno estadio IV. El protocolo incluyó inyecciones intradérmicas en un solo sitio en pared abdominal de vacunas con bajas o altas dosis de DC, con un régimen primario de 6 vacunaciones que se realizaron a intervalos de 15 días. Posteriormente, y mientras fue posible, se vacunó a los pacientes semanalmente en 6 ocasiones. De

12 pacientes que lograron completar el régimen primario de vacunación en 3 se logró CR (media sobrevida de 35 meses), 3 PR, 6 PD. Además se encontró que la regresión de la enfermedad no se relacionaba con las dosis de las vacunas o con la presencia de DTH positivo. En este trabajo además destaca la medición de los niveles de proteína S-100B, cuyos niveles elevados previos al tratamiento se correlacionaron con mayor masa tumoral y una pobre respuesta clínica.

Por otra parte, también se han utilizado vacunas compuestas por híbridos de DC y células tumorales (Trefzer U. y cols. 2005) [8], utilizando DC alogénicas de donantes sanos electrofusionadas con células tumorales autólogas irradiadas. Dichas vacunas se inyectaron intradérmico cada 4 semanas, en piel sana, lejos de tumores y cercana a linfonodos no afectados, recibiendo los pacientes entre 3 y 25 vacunas. Se incluyeron 17 pacientes, obteniéndose una mediana global de sobrevida de 22.4 meses (rango de 5-58 meses), con 1 CR, 1 PR, 6 SD; los autores incluyeron a estas tres últimas condiciones bajo la categoría de “respuesta clínica”, encontrándose en ellos una mediana de sobrevida de 28 meses (rango de 12-58 meses), mientras que los pacientes con PD mostraron una mediana de sobrevida de 12.5 meses (rango de 5 a 22 meses), que logra ser mayor que la mediana de 8 meses descrita para melanoma maligno estadio IV.

Se encontró además una respuesta DTH positiva en 14/17 pacientes y 11/14 (con o sin respuesta clínica) mostraron respuesta de LT contra varios AAT. Los autores atribuyeron la falta de respuesta clínica a la pérdida/modificación de la antigénicidad tumoral del paciente ya que se evidenció evasión tumoral al desaparecer AAT en metástasis de 6 pacientes.

López et al [9], desarrollaron vacunas de DC autólogas generadas en forma similar a lo descrito anteriormente, pulsadas con un lisado tumoral alogénico standard (TRIMEL).

Se incluyeron 43 pacientes en estadio IV y 7 en estadio III de melanoma maligno. El protocolo de vacunación incluyó 4 dosis de la vacuna junto con KLH, en alguna extremidad, cercana a linfonodos indemnes, (días 0, 10, 30 y 50) y en 12/50 pacientes se inyectó (s.c.) IL-2 recombinante (rhIL-2, PROLEUKIN) después de la 2, 3 y 4 vacunación. En 5 pacientes se realizó una segunda ronda de vacunación 1 año después del primer ciclo.

En más del 60% se encontró una respuesta DTH (+) a TRIMEL; en este grupo de pacientes se observó una mediana de sobrevida de 33 meses, comparado con la mediana de sobrevida de 11 meses en aquellos con respuesta DTH(-). Además se encontró que todos los pacientes en estadio III fueron DTH(+) y permanecieron vivos y libres de tumor durante un período de tiempo entre 33 a 64 meses, con 48 meses de mediana.

Respecto a la respuesta inmune, los pacientes DTH(+) mostraron una reducción significativa en la proporción de LT CD4+ productores de TFG-B, al compararlos con pacientes DTH(-).

Discusión

A pesar de que las diversas formas de generación de vacunas tienen fundamentos teóricos lógicos respecto al conocimiento actual de la inmunología, los resultados obtenidos podrían indicar que existen ventajas de algunos métodos sobre otros. En cuanto a los mecanismos de generar DC analizados no existen mayores diferencias salvo en la cantidad de días que los monocitos precursores

son incubadas con IL-4 y GM-CSF y las citoquinas usadas para inducir la maduración DC (IL-1, IL-6, TNF α). En todos se consideran estas células como fundamentales para inducir la respuesta de linfocitos T antitumoral ya que son capaces de expresar cualquier antígeno proteico usado en el contexto de MHC. La diferencia fundamental entre estos trabajos es la fuente de AAT usada. Al utilizar péptidos tumorales identificados [4], idealmente debiese ser un conjunto de estos de modo de minimizar las posibilidades de que el tumor logre escapar o de que no exprese alguno de ellos y de maximizar la probabilidad de inducir una respuesta inmune antitumoral policlonal efectiva. Al administrar el adyuvante KLH como antígeno para linfocitos CD4 se pretende gatillar la secreción de citoquinas por linfocitos T helper necesaria para desarrollar una respuesta CD8 en el microambiente linfonodal. Respecto al m RNA tumoral alogénico [5,6], la ventaja teórica de este método es que permite gatillar una respuesta inmune específica contra los antígenos tumorales particulares que se expresan en el paciente ya que los autores sostienen que la gran mayoría de los AAT son propios para cada individuo. Otro factor relevante es la capacidad para activar tanto células CD4 como CD8. Esto sería posible puesto que las DC sintetizan los péptidos codificados por el m RNA tumoral y algunos de estos quedan en el citoplasma y pasan a moléculas MHC I y otros son exocitados o expresados en la membrana de la DC y luego ésta puede incorporarlos a un fagosoma y posteriormente a moléculas de MHC II. También se ha postulado que los péptidos citoplasmáticos pueden ser incorporados por autofagosomas y así terminar en la vía del MHC II. Las células tumorales autólogas [7] serían utilizadas para aprovechar epítopes mutados particulares

de cada paciente y montar la respuesta inmune contra ellos. Al crear híbridos de DC con células tumorales [8] se quiere combinar la antigenicidad del tumor con la capacidad para estimular inmunidad celular citotóxica o CD8. Finalmente el uso de lisado tumoral alogénico [9] proporcionaría un pool de antígenos estandarizados, que con alta probabilidad están también expresados por el tumor del paciente y adicionalmente, al lisar células brinda una serie de señales de peligro o DAMPS que aumentan la expresión de moléculas MHC y coestimuladores en las DC potenciando su capacidad presentadora de antígenos. El TGF- β , una citoquina expresada tanto por el tumor como por linfocitos T reguladores está involucrada en la inhibición de los linfocitos CD8+ y NK [9,10]. Luego de la vacunación con lisado tumoral, se observó que los pacientes DTH(-) tienen niveles significativamente mayores de TGF- β que los pacientes DTH(+) [9], por lo que la mala respuesta clínica podría asociarse a la presencia de Linfocitos T reguladores que inhiben la respuesta inmune antitumoral [10].

En el trabajo realizado por Nestle y cols [8] se obtuvo buena respuesta clínica en 5/16 pacientes, de estos pacientes, cuatro mostraron DTH significativamente positivo, lo que posiblemente indica que existe una relación entre DTH positivo y buena respuesta clínica. De los cuatro pacientes con DTH positivo y buena respuesta clínica, dos fueron vacunados con péptidos y dos con lisado tumoral. Considerando que un total de 12 pacientes fueron vacunados con péptidos y solo cuatro con lisado tumoral, probablemente éste último método brinda mejores resultados.

En cuanto a la utilización de m RNA autólogo [5,6], se obtuvo respuesta inmune, medida por DTH y ensayos de proliferación de células T, en

el 50% de los pacientes aproximadamente pero esto tuvo poca correlación con buena respuesta clínica ya que solo se observó en 4/22 pacientes. La supervivencia media observada tampoco fue muy promisorio en comparación con la alcanzada en otros trabajos analizados; 12,3 meses versus 35, 28 y 33 meses.

Al parecer se obtuvieron mejores resultados al utilizar DC autólogas cultivadas en presencia de células tumorales [7]. En este estudio la mitad de los pacientes (6/12) mostraron buena respuesta tumoral y dentro de éstos, los tres que desarrollaron CR tuvieron una supervivencia media de 35 meses en comparación con los 7 a 8 meses de supervivencia media de pacientes con melanoma maligno avanzado. Sin embargo, estos resultados no se asociaron a respuesta DTH.

Resultados similares se obtuvieron al vacunar a pacientes con híbridos de DC alogénicas y células tumorales autólogas [4]. Casi la mitad de los pacientes (8/17) mostraron buena respuesta clínica y una supervivencia media de 28 meses en comparación con el resto de pacientes, en los que la enfermedad progresó (PD) y cuya supervivencia media fue de solo 12 meses. En este trabajo se obtuvo respuesta inmune antitumoral en más de la mitad de los pacientes.

En el trabajo que utilizó DC autólogas cargadas con lisado tumoral alogénico [9] se observaron resultados similares a los anteriores; en más del 60% de los pacientes se desarrolló respuesta inmune antitumoral, evaluada por DTH, la cual se asoció a buena respuesta clínica con una supervivencia media de estos pacientes de 33 meses en comparación con los que no mostraron DTH positivo cuya supervivencia media fue de 11 meses.

Según lo analizado a partir de estos resultados, postulamos que la utilización de células tumor-

ales como fuente de antígenos, ya sea enteras, como lisado o como híbrido con DC, tiene ventajas sobre el uso de péptidos o mRNA tumoral. Esto probablemente se debe a la gran variedad de antígenos que puede aportar la totalidad de la célula tumoral y a las señales de peligro (DAMPs) que contribuyen a la activación y maduración de las DC al unirse a los receptores tipo Toll (TLR).

Por otro lado, en los trabajos en que se obtuvo buena respuesta clínica, las supervivencias medias fueron del orden de 30 meses, lo que es considerable si se compara con la supervivencia media de aquellos en que no se logró buena respuesta o con la del melanoma maligno avanzado que no recibe inmunoterapia; 12 y 8 meses respectivamente.

Finalmente podemos agregar que a pesar de que el porcentaje de pacientes que responde a la inmunoterapia es relativamente pequeño en comparación con las tasas de respuesta de otros cánceres a las terapias convencionales, ésta sí prolonga significativamente la supervivencia de pacientes con melanoma maligno metastásico, logrando la regresión de lesiones o al menos manteniendo la enfermedad sin progresión, por lo que nos parece un campo promisorio el investigar formas de predecir qué grupo de pacientes se beneficiaría con inmunoterapia de forma de aplicarla selectivamente.

1. López M., Escobar A., Alfaro J., Fodor M., Larrondo M., Ferreda C., Salazar-Onfray F. Avances en inmunoterapia celular contra el melanoma maligno. Rev Med Chile, 2004; 132: 1115-1126.
2. López M., Aguilera R., Pérez C., Mendoza-Naranjo A., Pereda C., Ramírez M., Ferrada C., Agullón J., Salazar-Onfray F. The role of regulatory T lymphocytes in the induced immune response mediated by biological vaccines. Immunobiology 211 [2006] 127-136.
3. Tuettenberg A., Schimtt E., Knop J., Jonuleit H. Dendritic Cell-Based Immunotherapy of Malignant Melanoma: Success and Limitations. JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft Volume 5, Issue 3, pages 190-196, March 2007
4. Nestlé F., Alijagic S., Gilliet M., Sun Y., Grabbe S., Dummer R., Burg G., Schadendorf D. Vaccination of melanoma patients with peptide or tumour lysate-pulsed dendritic cells. Nature Medicine v. 4 n.3 march 1998.
5. P Kyte JA, Mu L., Aamdal S., Kvalheim G., Dueland S., Hauser M., Gullestad HP., Ryder T., Lislerud K., Hammerstad H, Gaudernack G. Phase I/II trial of melanoma therapy with dendritic cells transfected with autologous tumor-m RNA. Cancer Gene Therapy [2006] 13, 905-918
6. Kyte J., Kvalheim G., Lislerud K., Straten p., Dueland S., Aamdal S., Gaudernack G. T cell responses in melanoma patients after vaccination with tumor- m RNA transfected dendritic cells. Cancer Immunol Immunotherapy [2007] 56:659-675.
7. O'Rourke MG, Johnson M, Lanagan C, et al: Durable complete clinical responses in a phase I/II trial using an autologous melanoma cell/dendritic cell vaccine. Cancer Immunol Immunotherapy 52:387-395, 2003
8. Trefzer U, Herberth G, Wohlan K, et al: Tumour-dendritic hybrid cell vaccination for the treatment of patients with malignant melanoma: Immunological effects and clinical results. Vaccine 23:2367-2373, 2005
9. López, M., Pereda C., Segal, G et al. Prolonged Survival of dendritic Cell-Vaccinated Melanoma Patients Correlates With Tumor-Specific Delayed Type IV Hypersensitivity Response and Reduction of Tumor Growth Factor γ -Expressing T Cells. Journal of Clinical Oncology v.27 n.6 2009.
10. El sistema immune, herramienta estratégica en la batalla contra el cáncer. Salazar-Onfray F. Rev. Chil. Pediatría v. 71 n.4 2000.
11. Gutiérrez C, Alarcón E, Valle R, Calderón G. Epidemiología del melanoma maligno en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Perú, 2000-2004. Folia dermatol. Peru 2007; 18 [1]: 23-27
12. Iribarren O, Sepúlveda M, Hidalgo J, Madariaga J. Estudio epidemiológico de melanoma maligno en la IV Región de Chile. Cuad. Cir. 2005; 19: 33-38
13. Zelman V, Molina P, Valenzuela C, Honeyman J. Análisis de la densidad y distribución anatómica de nevos melanocíticos adquiridos, en adolescentes del estrato socioeconómico bajo de Santiago de Chile. Rev Méd Chile 2008; 136: 747-752.

ACTUALIZACIÓN EN LA PREVENCIÓN DE LA CARDIOTOXICIDAD INDUCIDA POR ANTRACICLINAS COMO TRATAMIENTO DE CÁNCER DE MAMA

Macarena Espinoza(1), Feiruz Chamy(1), Rodrigo Carrasco(2)

(1) *Interna de Medicina, Hospital del Salvador, Servicio de medicina interna, Universidad de Chile*

(2) *Médico Internista, PhDC Ciencias Médicas, Departamento de Medicina Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Hospital del Salvador*

Resumen

El cáncer corresponde a la segunda causa de muerte en Chile, siendo el de mama uno de los más prevalentes. Dentro del tratamiento del cáncer de mama se encuentra la quimioterapia con antraciclinas. Estas últimas presentan como efecto adverso característico y potencialmente grave la cardiotoxicidad, la cual puede presentarse de forma aguda, subaguda o crónica, las cuales corresponden a un continuo de progresión de un mismo mecanismo fisiopatológico. Existen pacientes más susceptibles a presentar este efecto adverso, siendo descrito entre los factores de riesgo la dosis acumulada de antraciclinas, edad del paciente, uso de otras drogas cardiotoxicas de forma concomitante, enfermedad cardiaca previa y ser mujer. La fisiopatología de la cardiotoxicidad no está del todo clara, sin embargo, se sabe que los radicales libres mediados por hierro estarían involucrados. Para estudiar el potencial desarrollo de efectos adversos cardiotóxicos en pacientes en tratamiento quimioterápico con

antraciclinas actualmente se usa el electrocardiograma, ecocardiograma y biomarcadores séricos como las troponinas. Existen múltiples métodos en estudio que buscan disminuir la cardiotoxicidad, dentro de los cuales se encuentran el uso de betabloqueantes conjunto a la quimioterapia, la práctica frecuente de ejercicio aeróbico o el uso de análogos de antraciclinas. Actualmente, la única prevención aprobada por la FDA es el uso de quelantes de hierro, sin embargo actualmente hay numerosas líneas de investigación en función de prolongar la sobrevida disminuyendo la mortalidad por cardiotoxicidad secundaria a la quimioterapia con antraciclinas.

Palabras clave: antraciclinas, cardiotoxicidad, efectos adversos.

APPENDICEAL MUOCOCELE: CASE REPORT AND REVIEW

Abstract

Cancer is the second leading cause of death in Chile, breast cancer being one of the most prevalent. One of the treatments of breast cancer is anthracycline-based chemotherapy. This treatment has as a potential secondary effect serious and potentially mortal cardiotoxicity, which can have an acute, subacute or chronic presentation; these stages are just the continuous progression of the same pathophysiological mechanism. Some patients are more susceptible to this adverse effect, being cumulative anthracycline dose, patient age, concomitant use of other cardiotoxic drugs, heart disease and female gender listed as risk factors. The pathophysiology of cardiotoxicity is unclear; it is known, however, that iron-mediated free radicals are involved. To study the potential development of cardiotoxic side effects in patients receiving chemotherapy with anthracyclines, electrocardiogram, echocardiogram, and serum biomarkers such as troponins are currently used. There are multiple methods under study to decrease the cardiotoxicity, among which are the

use of beta-blockers set to chemotherapy, the frequent practice of aerobic exercise or use of anthracycline analogs. Currently, the only FDA-approved prevention is the use of iron chelators, however there are numerous lines of research currently in terms of prolonging survival and decreasing mortality secondary to anthracycline chemotherapy related cardiotoxicity.

Keywords: anthracycline, cardiotoxicity, secondary effects.

Introducción

El cáncer corresponde a la segunda causa de mortalidad en Chile (25,5%)¹, siendo los de mayor prevalencia el de tipo gástrico, de vía y vesícula biliar y el cáncer de mama².

Una de las alternativas de tratamiento para el cáncer es la quimioterapia, en donde los potenciales efectos benéficos que tienen los quimioterápicos se ven limitados por el daño a los tejidos sanos que estos provocan (efectos secundarios). Actualmente el tratamiento del cáncer es más efectivo, por lo que hay mayor supervivencia de los pacientes tratados y se hacen más relevantes los efectos adversos de los tratamientos administrados, por lo que es importante considerar que la calidad de vida de los sobrevivientes de cáncer no solo depende de la efectividad de los tratamientos realizados, sino también de la minimización de los efectos adversos que ellos producen³.

Métodos

Para la revisión bibliográfica se empleó el software VPN client, que permite acceder a los servicios en línea contratados por la Universidad de Chile. Los buscadores utilizados fueron SCIELO (Scientific Electronic Library Online), PubMed, MedLine. Incluimos artículos en español e inglés.

Antraciclinas

Dentro de los quimioterápicos existentes que cumplen con la definición de ser una buena droga, se encuentran las antraciclinas por su alta efectividad antineoplásica y disminución del riesgo anual de muerte que han demostrado⁴. Las antraciclinas fueron aisladas de la actinobacteria *Streptomyces peucetius*⁵, estas tienen una estructura caracterizada por un núcleo plano de

antraquinona unido a un aminoazúcar. Los derivados más conocidos son la doxorubicina y daunorrubicina, éstas tienen un amplio espectro de acción antineoplásica que incluye tumores sólidos y hematológicos. El mecanismo de acción antineoplásico de las antraciclinas, consiste en que la droga se intercala entre los pares de bases adyacentes del DNA provocando inestabilidad que obstaculiza la replicación, además actúa inhibiendo la topoisomerasa II⁶

Efectos adversos y cardiotoxicidad

Dentro de los efectos adversos que presentan las antraciclinas que limitan su uso se encuentra la cardiotoxicidad, la cual es un efecto adverso característico y grave de estos fármacos que afecta del 5 al 26% de los pacientes. Se ha descrito una prevalencia de falla cardíaca de un 38,4% en mujeres tratadas por cáncer de mama entre 66 y 70 años, luego de 10 años del tratamiento. La prevalencia de cardiotoxicidad aumenta a medida que la dosis acumulada de antraciclinas es mayor; la cardiotoxicidad clínicamente aparente es de menos 5% en los pacientes que acumulan menos de 300mg/m², es entre 5-10% en los individuos que acumulan entre 300-450 mg/m², y en los pacientes que sobrepasan los 450 mg/m² la prevalencia aumenta a 20%⁷.

La cardiotoxicidad por antraciclinas se clasifica en función de la aparición de dichos efectos en: Aguda, Subaguda y Crónica. La primera aparece algunas horas después de la administración, la subaguda ocurre en días a semanas post tratamiento, y la forma Crónica aparece luego del año, pudiendo ocurrir hasta 20 años después del tratamiento⁸.

Los tres tipos pueden cursar con arritmias, cam-

bios en el ECG, pericarditis y miocarditis, insuficiencia cardíaca con disfunción diastólica y falla cardíaca⁹. Como los eventos fisiopatológicos que generan el daño son comunes, se produce un continuo entre las alteraciones agudas, subagudas y crónicas, siendo posible pesquisar los efectos cardiotóxicos de las antraciclinas mediante ecografía, electrocardiograma, biomarcadores y test de esfuerzo. Si bien, todos los pacientes están expuestos a la cardiotoxicidad, existen factores de riesgo involucrados, siendo los más importantes: la dosis acumulada de antraciclinas, la edad a la cual se recibe el tratamiento siendo más riesgoso en las edades extremas de la vida, terapia concomitante o previa con drogas potencialmente cardiotóxicas, irradiación del mediastino, enfermedad cardíaca previa¹⁰, ser mujer y administración en bolo de la droga¹¹.

Es conocido que el mecanismo de acción anti-neoplásica es diferente al que produce cardiotoxicidad, pero este último no está del todo dilucidado. Sin embargo, se sabe que el mecanismo fundamental es la producción de radicales libres mediados por hierro⁸. Los radicales libres son átomos o moléculas que tienen un electrón desapareado, por lo tanto, son electroquímicamente inestables, y para alcanzar la estabilidad estos radicales deben sustraer un electrón de una molécula o átomo estable, originando así un nuevo radical libre que captará electrones de una nueva molécula, formándose una reacción en cadena¹². También es conocido que en el metabolismo de las antraciclinas, estas se convierten en un compuesto más hidrofílico que es capaz de acumularse, provocando alteraciones de la homeostasis del calcio en los cardiomiocitos, provocando un aumento en la concentración de calcio al interior de la célula y modificando su expresión proteica.

Además, interfiere en los mecanismos energéticos celulares, daña miofilamentos y citoesqueleto¹⁰.

Normalmente, los radicales libres son formados por diversos tipos de células y organelos, siendo las principales fuentes los PMN neutrófilos, la fosforilación oxidativa y NADPH oxidasa. Los radicales libres cumplen diversas funciones como segundos mensajeros y en la respuesta inmune contra las bacterias¹³.

El cuerpo humano consta naturalmente de mecanismos antioxidantes que lo protegen de la destrucción celular que podrían causar los radicales libres. Podemos clasificar estos mecanismos antioxidantes en intracelulares y extracelulares. Dentro de los primeros se encuentran las enzimas superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa, catalasa y el sistema citocromo oxidasa de la cadena respiratoria mitocondrial, responsables del 90% de la reducción de radicales libres; además, existe la vitamina E o Alfa-tocoferol y la vitamina C. Dentro de los extracelulares se encuentran la transferrina y deferoxamina, entre otros.¹⁴ Como última medida, una vez producido el daño por radicales libres, existen enzimas que pueden repararlo¹⁵. Las alteraciones ocurren cuando los mecanismos antioxidantes no son suficientes para neutralizar los radicales libres involucrados, causando daño celular.

Pesquisa cardiotoxicidad

Se han explorado tres estrategias diagnósticas para pesquisar el daño producido por las antraciclinas: Electrocardiograma, ecocardiograma y Biomarcadores séricos.

Dentro de los métodos electrocardiográficos se encuentra la dispersión del QT, que se define como la diferencia entre el intervalo QT de ma-

yor y menor duración en un ECG standard de 12 derivaciones luego de un estrés producido por dobutamina¹⁶. Las variaciones de este intervalo, traducen una heterogeneidad en la repolarización ventricular, dada por una inestabilidad eléctrica producida por la injuria al miocardio¹⁷.

La ecocardiografía es uno de los más antiguos marcadores, siendo usada la fracción de eyección (FE) ventricular para determinar el nivel de daño provocado. De esta forma, se ha visto que el 25% de las mujeres en tratamiento por cáncer de mama con 6 ciclos de quimioterapia que incluyen antraciclinas, desarrollan una declinación de su FE en un 10% a en los 5 años posteriores al tratamiento¹⁸.

Por último, los biomarcadores séricos, como los péptidos natriuréticos, troponinas e isoenzima miocárdica creatinin-kinasa (CK-MB), se elevan en el daño cardiovascular provocado por diferentes agentes, dentro de los que se encuentran los tratamientos oncológicos^{19/20}. Dentro de los péptidos natriuréticos está el péptido natriurético atrial (ANP), péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético cerebral N-terminal (proNT-BNP), siendo este último de gran utilidad por la buena correlación de un aumento persistente con disfunción cardíaca, además de no tener actividad biológica, no ser degradable y ser más estable²¹. Dentro de las troponinas se encuentran la troponina cardíaca T y troponina cardíaca I.

Se han estudiado diversos métodos para disminuir la cardiotoxicidad sin disminuir la acción antineoplásica de las antraciclinas. Actualmente, el único tratamiento aprobado por la FDA para prevenir la cardiotoxicidad por antraciclinas son los quelantes del hierro. Estos han demostrado que a dosis óptimas son capaces de disminuir

significativamente la cardiomiopatía crónica inducida por antraciclinas²³. Entre estos se ha visto que la administración continua de la droga por 6 o más horas disminuye la incidencia de cardiotoxicidad al compararla con la administración en bolo²³. Algunos análogos de las antraciclinas han mostrado tener un menor efecto cardiotoxico, dentro de estos se encuentran la epirubicina, idarubicina y mitoxantrona²⁴.

También se ha estudiado la utilidad de los betabloqueadores como tratamiento adyuvante que podría disminuir la cardiotoxicidad. Un reciente ensayo publicado con 50 pacientes y distintos tipos de tumores, se vio como resultado que al grupo al que se le administró 12,5 mg de carvedilol al día no mostró cambios significativos en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (medida mediante ecocardiograma) y que el grupo control, al que se le dio placebo, tuvo una disminución estadísticamente significativa de la fracción de eyección. Sin embargo, los resultados de esta investigación no son concluyentes por la gran discrepancia de dosis administradas durante los 5 meses del estudio y el pequeño número de pacientes del estudio²⁵.

La eficacia de dexrazoxane, quelante de hierro, se trató en un meta análisis de seis ensayos aleatorios, en este se vio que al administrar dexrazoxane junto con doxorubicina y epirubicina hubo una disminución estadísticamente significativa de la cardiotoxicidad clínica y subclínica. También se han estudiado las formulaciones liposomales de antraciclinas, sin embargo, no hay evidencia suficiente que justifique su uso de rutina para disminuir la prevalencia de cardiotoxicidad²⁶.

Por último, se ha realizado estudios que señalan el ejercicio aeróbico sería una estrategia prometedora para prevenir y/o tratar la cardiotoxicidad

inducida por doxorubicina en mujeres con cáncer de mama con resultados favorables, sin embargo, no existe suficiente evidencia al respecto²⁷

Conclusiones

Actualmente ningún método ha sido completamente exitoso para los pacientes tratados con antraciclinas, los cuales siguen presentando un alto riesgo de desarrollar cardiomiopatía, por lo que estudios de calidad se requieren para poder

Referencias

1. DEIS. Indicadores básicos de Salud 2010
2. Ministerio de Salud. Guía Clínica cáncer de mama en personas de 15 años y más. 2005
3. Zuppinger C, Timolati F, Suter T. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol* 2007; 7: 61-66.
4. Khosravi i P, Izarzugaza Y, Encinas S, Díaz V, Pérez G. Tratamiento adyuvante en el cáncer de mama operable. *An. Med. Interna. Madrid* 2008. 25[1]: 36-40
5. Arcamone, F.; Cassinelli, G.; Fantini, G.; et al. Adriamycin, 14-hydroxydaunomycin, A New Antitumor Antibiotic from *S. peucetius* var. *caesius*. 1969, *Biotechnol. Bioeng.*, 11, 1101 - 1110
6. Sawyer D, Peng X, Chen B, Pentassuglia L, Lim C. Mechanism of Anthracycline cardiac injury: Can we identify strategies for cardioprotection?. *Progress in cardiovascular diseases* 2010; no.53 p.105-113
7. Florenzano F, Venegas P. Prevención de la cardiotoxicidad en pacientes que reciben quimioterapia. *REV. MED. CLIN. CONDES -* 2012; 23[6] 772-781
8. Pérez C, Agustí MA, Tornos P. Cardiotoxicidad tardía inducida por antraciclinas. *Med Clin [Barc]*. 2009; 133[8]: 311-313
9. Steinberg JS, Cohen AJ, Wasserman AG, Cohen P, Ross AM. Acute arrhythmogenicity of doxorubicin administration. *Cancer*. 1987;60:1213-1218
10. Simunek T, Sterba M, Popelová O, Adamcová M, Hrdina R, Gerši V. Anthracycline-induced cardiotoxicity: Overview of studies examining the roles of oxidative stress and free cellular iron. *Pharmacological Reports*. 2009, 61. 154-17
11. Horacek JM, Pudil R, Jebavy L, Tichy M, Zak P, Maly J. Assessment of anthracycline-induced cardiotoxicity with biochemical markers. *Exp Oncol* 2007; 29, 4, 309-313
12. Avello M, Suwalsky M. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Ateña* 2006, no.494, p.161-172. ISSN 0718-0462
13. Schneider B, Pietri M, Mouillet-Richard S, Ermonoval M, Mutel V, Launay JM and col. Control of bioamine metabolism by 5-HT2B and alpha 1D autoreceptors through reactive oxygen species and tumor necrosis factor-alpha signaling in neuronal cells. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Dec;1091:123-41.
14. Castillo R, Huerta P, Carrasco R, Rodrigo R. Estrés oxidativo y daño renal. *CIMEL* 2008; [8] 1,43-52
15. Rodríguez J.M, Menéndez J., Trujillo Y. Radicales libres en la biomedicina y estrés oxidativo. *Rev Cubana Med Milit* 2001;30[1]:15-20
16. Yohko Ushikoba, Ryuji Fukazawa, Takashi Ohkubo, Miho Maeda, Shunichi Ogawa. Early detection of subclinical anthracycline cardiotoxicity on the basis of QT dispersion. *J Nippon Med Sch* 2010; 77 [5]
17. Antzelevitch C, Shimizu W, Xin Yan G, Sicouri S. Cellular basis for QT dispersion. *J Electrocardiol* 1998;30:168-75.
18. Towns K, Bedard P.L, Verma S. Matters of the heart: cardiac toxicity of adjuvant systemic therapy for early-stage breast cancer. *Current Oncology* 2008; 15: 16-29.
19. De Lemos JA, Morrow DA. Combining natriuretic peptides and necrosis markers in the assessment of acute coronary syndromes. *Rev Cardiovasc Med* 2003; 4: 37-46.
20. Adamcova M, Sterba M, Simunek T, et al. Troponin as a marker of myocardial damage in drug-induced cardiotoxicity. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 457-72.
21. Sandri M, Salvatici M, Cardinale D, Zorzino L, Passerini R, Lentati P, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide after high-dose chemotherapy: A marker predictive of cardiac dysfunction?. *Clinical Chemistry* 2005; 51[8]: 1405-1410
22. Smith L, Cornelius V, Plummer C, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
23. Weiss RB. The anthracyclines: will we ever find a better doxorubicin? *Semin Oncol* 1992;19:670-86.
24. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, Er O, Cetinkaya Y, Dogan A, Inanc T, Oguzhan A, Eryol NK, Topsakal R, Ergin A. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48[11]:2258
25. Smith L, Cornelius V, Plummer C, Levitt G, Verrill M, Canney P, Jones A. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.
26. Scott J, Khakoo A, Mackey J, Haykowsky M, Douglas P, Jones L. Modulation of Anthracycline-Induced Cardiotoxicity by Aerobic Exercise in Breast Cancer: Current Evidence and Underlying Mechanisms. *Circulation*. Volume 124[5], 2 August 2011, p 642-650

¿CÓMO ES LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES POSTMASTECTOMIZADAS POR CÁNCER DE MAMA?

Autores: Francisco Araneda G., Mariana Canto M., Iván Cañete P.

introducción

Introducción

El cáncer es la principal causa de muerte en los países económicamente desarrollados y la segunda causa de muerte en los países en vías de desarrollo (1). En 2008 hubo 12.7 millones de casos y 7,6 millones de muertes por cáncer en el mundo (2), lo que lo convierte en una de las enfermedades más temidas, con un enorme impacto psicológico sobre los pacientes y sus cuidadores (3). Dentro de las manifestaciones psicológicas secundarias al diagnóstico de cáncer se pueden presentar: depresión, que es la manifestación psiquiátrica más frecuente (4). Esto puede conllevar con incumplimiento del tratamiento, avance de la enfermedad, intolerancia al dolor y disminución en la calidad de vida de los pacientes (5). Lamentablemente, estos síntomas son pocas veces evaluados, por lo tanto son subdiagnosticados y tras ser diagnosticados, pueden ser subtratados (6).

El cáncer de mama es la primera causa de muerte

por cáncer en la mujer en el mundo, falleciendo más de 400.000 mujeres al año, con una tasa de letalidad de 13,2x100000 mujeres; dando cuenta además del 23% del total de nuevos cánceres a nivel mundial (7). Chile no se escapa a estas estadísticas. En nuestro país el cáncer de mama ocupa el primer lugar en mortalidad por cáncer en mujeres y el cuarto lugar en mortalidad por cáncer en ambos sexos; con una incidencia de 15,7 por cada 100000 mujeres, superando al cáncer de vesícula biliar (15,1 por cada 100000 mujeres) y además con una tasa de Años de Vida Potencialmente Perdidos (AVPP) de 100 por 100000, ocupando el segundo lugar después del cáncer de cuello uterino (8).

Gracias al aumento en la detección precoz y al avance en las terapias contra el cáncer de mama, la supervivencia a 5 años desde el diagnóstico, bordea el 90% (9), no obstante, este outcome no debería ser el único a considerar.

La Calidad de Vida, entendiéndose como “la per-

cepción del individuo de su posición en la vida en relación a su sistema de valores, sus metas, expectativas, estándares e intereses”, ha adquirido un importante rol en la evaluación de los pacientes oncológicos, donde se ha validado en la evaluación de la carga de enfermedad, el tratamiento y el pronóstico de algunos tipos de cáncer (10). Este concepto adquiere una mayor relevancia en cáncer de mama, que agrede a un órgano tan íntimamente asociado a la autoestima, la femineidad y la sexualidad de una mujer (11). De este modo, se entiende que después de someterse a una cirugía por cáncer de mama, hay quienes se ven afectados psicológicamente en diferentes grados, no se sienten satisfechos con su apariencia física y experimentan una pérdida de confianza en sí mismos (9).

Por este motivo, la eficacia del tratamiento del cáncer no sólo debería medirse por el período de remisión y el tiempo de supervivencia, sino también por la calidad de vida del paciente, su funcionamiento social y familiar, y el grado de ausencia de malestar físico y psicológico (11).

Según estadísticas españolas, el número de pacientes con respuesta normal al padecimiento del cáncer es del 50%, un 30% presenta un trastorno adaptativo, con síntomas de ansiedad y depresión, y el 20% restante son verdaderos casos psiquiátricos, de los cuales el 50% ya presentaban este cuadro (11).

En Chile, la Guía Minsal de “Cáncer de Mama” dice que “Toda paciente con diagnóstico confirmado de cáncer de mama debe recibir apoyo psicológico” (7), sin embargo, no especifica el manejo de las pacientes con cáncer de mama. Más aún, revisando bibliografía acerca del tema, no existen datos epidemiológicos chilenos acerca de depresión en mujeres post mastectomizadas, y muchos

menos acerca de la Calidad de Vida en pacientes post mastectomizadas, secundarias a un cáncer de mama.

Es por esto que nuestro objetivo será evaluar la calidad de vida en pacientes post mastectomizadas por cáncer de mama, considerando a pacientes en seguimiento por cáncer de mama, post-mastectomía (parcial o radical) en el Hospital Clínico San Borja Arriarán.

Metodología:

Se realizó un estudio transversal descriptivo a 13 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama; mastectomizadas entre los años 2013-2014 en el Hospital Clínico San Borja Arriarán, que continúan seguimiento del cáncer en dicho Centro Hospitalario. A estas pacientes se les solicitó que completen de forma individual la encuesta “Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30” (QLQ-C30). Este cuestionario comprende una escala global del estado de salud / calidad de vida, además de cinco escalas funcionales “multiitem” que evalúan estado físico, función emocional, cognitivo y social, además de seis elementos individuales que miden síntomas específicos (disnea, insomnio, pérdida de apetito, estreñimiento y diarrea), y por último evalúa fatiga, dolor, náuseas y vómitos (12). Se usó la encuesta QLQ-30 en español, validada para su uso.

La encuesta se aplicó a las pacientes mientras esperan ser llamadas por el ginecólogo del equipo de mama, el día de su control. Además de la aplicación de la encuesta, se solicitó el número de su ficha, su edad, estado civil, si se encuentra o no sexualmente activa, si presentan antecedentes trastornos emocionales personales y/o familiares,

si se les ha indicado el uso de antidepresivos y si actualmente están en tratamiento con antidepresivos. Tras esto, se recolectaron las encuestas y se procedió a la revisión de las fichas de las pacientes encuestadas, con el fin de conocer la fecha de la cirugía y el tipo de cirugía que se realizó.

Finalmente se analizó el puntaje obtenido según la encuesta QLQ-C30 en la población en estudio, y se correlacionó con los demás factores evaluados.

Resultados:

El estudio recoge 13 pacientes, operadas entre los años 2012 a 2014 en el Hospital Clínico San Borja Arriarán. La edad promedio de las pacientes fue de 65,5 años (+9,97). A siete de ellas se les realizó una mastectomía parcial, a 5 una mastectomía total. 4 pacientes tenían el antecedente de depresión (una de ellas bipolar), y sólo dos de ellas estaban usando antidepresivos actualmente. 5 mujeres estaban casadas, una separada, 5 viudas y una soltera.

El puntaje total promedio, de acuerdo a la encuesta QLQ-C30, fue de 54,1 puntos (+21,5). La función global promedio fue de 10,75 puntos (+1,75). El puntaje de la función física promedio fue 8,33 puntos; el puntaje promedio de la función de trabajo fue de 3,5 puntos. El puntaje promedio de evaluación de función emotiva fue de 8,75 puntos; el puntaje de función cognitiva fue 11,16 puntos (Tabla 1).

Al comparar el puntaje total promedio, en relación al tipo de mastectomía realizada, se vio que las pacientes con mastectomía parcial tuvieron 67,14 puntos (+19,29), en cambio el puntaje total promedio en pacientes con mastectomía total fue 37,6 puntos (+6,73). El puntaje promedio de la "función global" en las pacientes mastectomiza-

das en forma parcial fue 10 puntos (+1,29), versus 11,78 puntos (+1,38), en pacientes con mastectomía total.

Al comparar el "puntaje total" promedio y el puntaje "función global" promedio, en relación al antecedente de depresión, se observó que en las pacientes con depresión, el puntaje total promedio de ellas fue 62,8 puntos (+28,25), mientras que el puntaje en las pacientes sin depresión fue 41,1 puntos (+15,02), en relación a la "función global", en los pacientes con depresión fue de 10,4 puntos (+1,61), mientras que en los pacientes sin depresión, fue de 11 puntos (+1,82). Al evaluar el uso de antidepresivos en las pacientes con depresión, se vio que las pacientes que sí los usaban, tenían un puntaje total de 34,5 puntos y un puntaje de función global de 12,5 puntos; versus el grupo de pacientes con depresión sin tratamiento antidepresivo, quienes presentaron un puntaje total de 58,9 puntos y un puntaje de función global de 10,5 puntos.

Para comparar el puntaje total y la función global en relación a la edad de las pacientes, éstas se dividieron en dos grupos de acuerdo a la mediana de la muestra (66,5 años), el puntaje total en las menores de 66,5 años fue de 54,3 puntos (+16,2); mientras que en las mayores de 66,5 años, éste fue de 55,3 puntos (+26,4); el puntaje de función global de las pacientes menores de 66,5 años fue de 10,6 puntos (+1,2), mientras que en las mayores de 66,5 años, éste fue 10,8 puntos (+2,2).

Por último, se comparó el puntaje total y el puntaje de función global en relación al estado civil de la pareja, observándose que el puntaje total de las pacientes casadas fue de 64,6 puntos (+23,75), 67 puntos en la soltera, 35 puntos en la separada y 46,4 puntos (+19,21) en las separadas. Al reagrupar las pacientes "viudas, separada y soltera" en

un grupo de “no casadas”, se observó que su puntaje total promedio fue de 47,8 puntos (+18,33). En relación a la función global promedio, se observó que las “casadas” presentaron un puntaje de 10 (+1,58), “soltera”; 10 puntos, “separadas”; 12 puntos y viudas 11,4 puntos. Al reorganizar nuevamente las viudas, soltera y separada en “no casadas”, se obtiene que tienen un puntaje de función global de 11,28 puntos.

Finalmente, se realizó una regresión logística multivariable, para evaluar el grado de injerencia de las variables, no pudiendo concluir, dado el bajo número de la muestra.

Discusión

Primero debemos mencionar que nuestra población estudiada no es estadísticamente significativa por lo que no pudimos aplicar un método de regresión logística multivariable, para evaluar las diferentes variables de nuestro estudio.

A pesar de esta limitación, este grupo de pacientes sigue siendo una muestra de pacientes con patología mamaria maligna en seguimiento después de una mastectomía, sea parcial o total. La discusión se realizará con estos resultados preliminares.

Y segundo, debemos entender que el “puntaje de función global” corresponde a un puntaje entregado directamente de la paciente (Ella le coloca puntaje a su calidad de vida) mientras que el “puntaje total” es un puntaje de calidad de vida compuesto por diferentes áreas analizadas de acuerdo a preguntas realizadas por el entrevistador, quien es el que califica de acuerdo a la respuesta de la paciente.

Y tercero, se debe entender que el “puntaje de función global” entre mayor es significa que el paciente tiene una mejor percepción de su ca-

lidad de vida. Por el contrario, el “puntaje total” entre mayor es, implica una calidad de vida más afectada, pudiendo ser esta a nivel social, cognitivo, emotivo o laboral.

Si comparamos la función global de acuerdo al tipo de cirugía que recibieron los pacientes, se puede observar que el promedio de puntaje es mayor en pacientes con mastectomía total y por lo tanto tienen una mejor percepción de calidad de vida. Sin embargo, uno de los pacientes con mastectomía parcial, con antecedente de depresión, tiene el peor puntaje en este nivel. Si lo sacamos del análisis, el promedio de puntaje de función global es mayor en pacientes con mastectomía parcial. Esto significa que aquellas pacientes que se realizaron una mastectomía parcial tienen una mejor percepción de su calidad de vida que aquellas sometidas a una mastectomía total.

Al evaluar el puntaje total por cirugía, este es mayor en mastectomías parciales que en totales (67,14 v/s 27,6). Este resultado no se correlaciona con el anterior, ya que aquí el resultado es inverso.

Aquellas pacientes con algún antecedente de depresión (que incluye haber cursado con un episodio de depresión, haber tenido algún tratamiento antidepresivo y/o tener un familiar de primer grado con depresión) tienen un puntaje total mayor y una función global más baja (62,8 y 10,4 respectivamente) v/s aquellas sin antecedentes de depresión (41,1 y 11 respectivamente). Aquí los resultados se correlacionan bien. La percepción personal de calidad de vida en aquellas pacientes con algún antecedente de depresión es más baja, y el puntaje de calidad de vida, entregado por el entrevistador, es más alto que significa peor calidad de vida.

Aquellas pacientes mayores de 66 años tienen

un mayor puntaje total que los menores (55,3 v/s 54,3) sin embargo, presentan una mayor función global (10,8 v/s 10,6).

Aquellas pacientes con vida sexual activa tienen un mayor puntaje total como función global (59 y 11,16 respectivamente) v/s quienes no tienen una vida sexual activa (50 y 10,3 respectivamente). Aquí los resultados son contradictorios, ya que la percepción personal de los pacientes con vida sexual activa es mayor sin embargo el puntaje entregado por el entrevistador da una peor calidad de vida.

Los pacientes con antecedente de uso actual de antidepresivos tienen menor puntaje total y función global (34,5 y 10,5 respectivamente) v/s quienes no tienen este antecedente (58,9 y 12 respectivamente). Nuevamente los resultados son contradictorios, ya que aquellos pacientes con uso actual de antidepresivos tienen una mejor calidad de vida de acuerdo al puntaje entregado por el entrevistador, peor una peor calidad de vida de acuerdo a su percepción personal de calidad de vida.

Conclusiones

Los resultados esperados son que la mastectomía parcial conlleve una mejor calidad de vida postoperatoria por ser una operación que cambia en menor medida la imagen corporal de una mujer, que la mastectomía total. Al igual que esperamos que aquellas pacientes que tienen algún antecedente de depresión, de mayor edad y/o sin vida sexual activa tengan una peor calidad de vida después de someterse a una mastectomía, sea esta parcial o total.

La mayoría de estos resultados que se esperaban se observaron en nuestra muestra, sin embargo algunos no, posiblemente por el bajo número de

pacientes encuestadas.

La mastectomía parcial conlleva una mejor percepción de calidad de vida postoperatoria, que la mastectomía total. Sin embargo, por puntaje asignado de acuerdo a la entrevista tienen una peor calidad de vida.

Los antecedentes de depresión que arbitrariamente decidimos que sean antecedentes familiar de depresión, antecedente de haber sido diagnosticado con un episodio de depresión y/o haber estado en tratamiento con antidepresivos fueron factores que se asociaron a una peor percepción de calidad de vida y a un puntaje asignado de peor calidad de vida posterior a una mastectomía, sea parcial o total.

La edad mayor de 66,5 años también constituyó un factor asociado a peor calidad de vida.

Y la vida sexual activa se asoció a una mejor calidad de vida percibida pero a una peor calidad de vida de acuerdo a puntaje asignado.

Y por último el uso actual de antidepresivos constituyó un factor asociado a peor calidad de vida percibida pero a mejor calidad de vida de acuerdo a puntaje asignado.

Podemos concluir además que la percepción de calidad de vida se correlacionó con los resultados esperados mientras que con el puntaje de calidad de vida asignado de acuerdo al cuestionario no obtuvieron resultados correlacionables.

Para finalizar, es importante destacar; tal como se ha comentado anteriormente, que el número de pacientes evaluadas en el estudio es bajo, por lo que es difícil poder realizar conclusiones, sí evaluar tendencias en los resultados. Es por tanto fundamental, continuar con la investigación en esta área, ya que será fundamental a la hora de evaluar el real bienestar de los pacientes.

dos.

Resultados:

El estudio recoge 13 pacientes, operadas entre los años 2012 a 2014 en el Hospital Clínico San Borja Arriarán. La edad promedio de las pacientes fue de 65,5 años (+9,97). A siete de ellas se les realizó una mastectomía parcial, a 5 una mastectomía total. 4 pacientes tenían el antecedente de depresión (una de ellas bipolar), y sólo dos de ellas estaban usando antidepresivos actualmente. 5 mujeres estaban casadas, una separada, 5 viudas y una soltera.

El puntaje total promedio, de acuerdo a la encuesta QLQ-c30, fue de 54,1 puntos (+21,5). La función global promedio fue de 10,75 puntos (+1,75). El puntaje de la función física promedio fue 8,33 puntos; el puntaje promedio de la función de trabajo fue de 3,5 puntos. El puntaje promedio de evaluación de función emotiva fue de 8,75 puntos; el puntaje de función cognitiva fue 11,16 puntos (Tabla 1).

Al comparar el puntaje total promedio, en relación al tipo de mastectomía realizada, se vio que las pacientes con mastectomía parcial tuvieron 67,14 puntos (+19,29), en cambio el puntaje total promedio en pacientes con mastectomía total fue 37,6 puntos (+6,73). El puntaje promedio de la "función global" en las pacientes mastectomizadas en forma parcial fue 10 puntos (+1,29), versus 11,78 puntos (+1,38), en pacientes con mastectomía total.

Al comparar el "puntaje total" promedio y el puntaje "función global" promedio, en relación al antecedente de depresión, se observó que en las pacientes con depresión, el puntaje total promedio de ellas fue 62,8 puntos (+28,25), mientras que el puntaje en las pacientes sin depresión fue 41,1 puntos (+15,02), en relación a la "función global",

en los pacientes con depresión fue de 10,4 puntos (+1,61), mientras que en los pacientes sin depresión, fue de 11 puntos (+1,82). Al evaluar el uso de antidepresivos en las pacientes con depresión, se vio que las pacientes que sí los usaban, tenían un puntaje total de 34,5 puntos y un puntaje de función global de 12,5 puntos; versus el grupo de pacientes con depresión sin tratamiento antidepresivo, quienes presentaron un puntaje total de 58,9 puntos y un puntaje de función global de 10,5 puntos.

Para comparar el puntaje total y la función global en relación a la edad de las pacientes, éstas se dividieron en dos grupos de acuerdo a la mediana de la muestra (66,5 años), el puntaje total en las menores de 66,5 años fue de 54,3 puntos (+16,2); mientras que en las mayores de 66,5 años, éste fue de 55,3 puntos (+26,4); el puntaje de función global de las pacientes menores de 66,5 años fue de 10,6 puntos (+1,2), mientras que en las mayores de 66,5 años, éste fue 10,8 puntos (+2,2).

Por último, se comparó el puntaje total y el puntaje de función global en relación al estado civil de la pareja, observándose que el puntaje total de las pacientes casadas fue de 64,6 puntos (+23,75), 67 puntos en la soltera, 35 puntos en la separada y 46,4 puntos (+19,21) en las separadas. Al reagrupar las pacientes "viudas, separada y soltera" en un grupo de "no casadas", se observó que su puntaje total promedio fue de 47,8 puntos (+18,33). En relación a la función global promedio, se observó que las "casadas" presentaron un puntaje de 10 (+1,58), "soltera"; 10 puntos, "separadas"; 12 puntos y viudas 11,4 puntos. Al reorganizar nuevamente las viudas, soltera y separada en "no casadas", se obtiene que tienen un puntaje de función global

de 11,28 puntos.

Finalmente, se realizó una regresión logística multivariable, para evaluar el grado de injerencia de las variables, no pudiendo concluir, dado el bajo número de la muestra.

Discusión

Primero debemos mencionar que nuestra población estudiada no es estadísticamente significativa por lo que no pudimos aplicar un método de regresión logística multivariable, para evaluar las diferentes variables de nuestro estudio.

A pesar de esta limitación, este grupo de pacientes sigue siendo una muestra de pacientes con patología mamaria maligna en seguimiento después de una mastectomía, sea parcial o total. La discusión se realizará con estos resultados preliminares.

Y segundo, debemos entender que el “puntaje de función global” corresponde a un puntaje entregado directamente de la paciente (Ella le coloca puntaje a su calidad de vida) mientras que el “puntaje total” es un puntaje de calidad de vida compuesto por diferentes áreas analizadas de acuerdo a preguntas realizadas por el entrevistador, quien es el que califica de acuerdo a la respuesta de la paciente.

Y tercero, se debe entender que el “puntaje de función global” entre mayor es significa que el paciente tiene una mejor percepción de su calidad de vida. Por el contrario, el “puntaje total” entre mayor es, implica una calidad de vida más afectada, pudiendo ser esta a nivel social, cognitivo, emotivo o laboral.

Si comparamos la función global de acuerdo al tipo de cirugía que recibieron los pacientes, se puede observar que el promedio de puntaje es

mayor en pacientes con mastectomía total y por lo tanto tienen una mejor percepción de calidad de vida. Sin embargo, uno de los pacientes con mastectomía parcial, con antecedente de depresión, tiene el peor puntaje en este nivel. Si lo sacamos del análisis, el promedio de puntaje de función global es mayor en pacientes con mastectomía parcial. Esto significa que aquellas pacientes que se realizaron una mastectomía parcial tienen una mejor percepción de su calidad de vida que aquellas sometidas a una mastectomía total.

Al evaluar el puntaje total por cirugía, este es mayor en mastectomías parciales que en totales (67,14 v/s 27,6). Este resultado no se correlaciona con el anterior, ya que aquí el resultado es inverso.

Aquellas pacientes con algún antecedente de depresión (que incluye haber cursado con un episodio de depresión, haber tenido algún tratamiento antidepresivo y/o tener un familiar de primer grado con depresión) tienen un puntaje total mayor y una función global más baja (62,8 y 10,4 respectivamente) v/s aquellas sin antecedentes de depresión (41,1 y 11 respectivamente). Aquí los resultados se correlacionan bien. La percepción personal de calidad de vida en aquellas pacientes con algún antecedente de depresión es más baja, y el puntaje de calidad de vida, entregado por el entrevistador, es más alto que significa peor calidad de vida.

Aquellas pacientes mayores de 66 años tienen un mayor puntaje total que los menores (55,3 v/s 54,3) sin embargo, presentan una mayor función global (10,8 v/s 10,6).

Aquellas pacientes con vida sexual activa tienen tan un mayor puntaje total como función global (59 y 11,16 respectivamente) v/s quienes no tiene una vida sexual activa (50 y 10,3 respectivamente).

Aquí los resultados son contradictorios, ya que la percepción personal de los pacientes con vida sexual activa es mayor sin embargo el puntaje entregado por el entrevistador da una peor calidad de vida.

Los pacientes con antecedente de uso actual de antidepresivos tienen menor puntaje total y función global (34,5 y 10,5 respectivamente) v/s quienes no tienen este antecedente (58,9 y 12 respectivamente). Nuevamente los resultados son contradictorios, ya que aquellos pacientes con uso actual de antidepresivos tienen una mejor calidad de vida de acuerdo al puntaje entregado por el entrevistador, peor una peor calidad de vida de acuerdo a su percepción personal de calidad de vida.

Conclusiones

Los resultados esperados son que la mastectomía parcial conlleve una mejor calidad de vida postoperatoria por ser una operación que cambia en menor medida la imagen corporal de una mujer, que la mastectomía total. Al igual que esperamos que aquellas pacientes que tienen algún antecedente de depresión, de mayor edad y/o sin vida sexual activa tengan una peor calidad de vida después de someterse a una mastectomía, sea esta parcial o total.

La mayoría de estos resultados que se esperaban se observaron en nuestra muestra, sin embargo algunos no, posiblemente por el bajo número de pacientes encuestadas.

La mastectomía parcial conlleva una mejor percepción de calidad de vida postoperatoria, que la mastectomía total. Sin embargo, por puntaje asignado de acuerdo a la entrevista tienen una peor calidad de vida.

Los antecedentes de depresión que arbitrariamente decidimos que sean antecedentes familiar de depresión, antecedente de haber sido diagnosticado con un episodio de depresión y/o haber estado en tratamiento con antidepresivos fueron factores que se asociaron a una peor percepción de calidad de vida y a un puntaje asignado de peor calidad de vida posterior a una mastectomía, sea parcial o total.

La edad mayor de 66,5 años también constituyó un factor asociado a peor calidad de vida.

Y la vida sexual activa se asoció a una mejor calidad de vida percibida pero a una peor calidad de vida de acuerdo a puntaje asignado.

Y por último el uso actual de antidepresivos constituyó un factor asociado a peor calidad de vida percibida pero a mejor calidad de vida de acuerdo a puntaje asignado.

Podemos concluir además que la percepción de calidad de vida se correlacionó con los resultados esperados mientras que con el puntaje de calidad de vida asignado de acuerdo al cuestionario no obtuvieron resultados correlacionables.

Para finalizar, es importante destacar; tal como se ha comentado anteriormente, que el número de pacientes evaluadas en el estudio es bajo, por lo que es difícil poder realizar conclusiones, sí evaluar tendencias en los resultados. Es por tanto fundamental, continuar con la investigación en esta área, ya que será fundamental a la hora de evaluar el real bienestar de los pacientes.

Bibliografía

- 1] World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization; 2008.
- 2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; Year. Available at: <http://globocan.iarc.fr>. 2010. Last accessed 8/17/2010.
- 3] Knobf, M.T., 2007. Psychosocial responses in breast cancer survivors. *Semin. Oncol. Nurs.* 23, 71-83
- 4] Derogatis, L.R., Morrow, G.R., Fetting, J., Penman, D., Piasetsky, S., Schmale, A.M., Henrichs, M., Carnicke Jr., C.L., 1983. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 249, 751-757
- 5] Chong Guan Ng Marco P.M. BoksNorZuraidaZainalNiek J. de Wit. The prevalence and pharmacotherapy of depression in cancer patients. *Journal of Affective Disorders* 131 [2011] 1-7.
- 6] Kadan-Lottick, N.S., Vanderwerker, L.C., Block, S.D., Zhang, B., Prigerson, H.G., 2005. Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer. A report from the Coping with Cancer Study. *Cancer* 104, 2872-2881.
- 7] Ministerio de Salud. Guía Clínica Cáncer de Mama. Santiago 2009.
- 8] DEIS MINSAL 2009
- 9] Young Sun, Sung-Won Kim, Chan YeongHeo, Dongwon Kim, Yoonsun Hwang, Cha Kyong Yom and Eunyoun-gKang. Comparison of Quality of Life Based on Surgical Technique in Patients with Breast Cancer. *Jpn J ClinOncol* 2014;44[1]22-27 doi:10.1093/jjco/hyt176 Advance Access Publication 25 November 2013
- 10] Doll KM, et al, Preoperative quality of life and surgical outcomes in gynecologic oncology patients: A new predictor of operative risk?, *Gynecol Oncol* [2014], <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.04.002>
- 11] Barroilhet, S., Forjaz, M. & Garrido, E. [2005]. Conceptos, teorías y factores psicosociales en la adaptación al cáncer. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 33, 390-397.
- 12] Miguel Morató. Análisis de la valoración psicológica mediante la Hospital Anxiety and Depression Scale en pacientes operadas de cáncer de mama. *Enferm Clin.* 006;16[3]:144-7
- 13] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality of life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:365-76



UNIVERSIDAD DE CHILE