

# REVISTA DE ONCOLOGÍA MÉDICA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA CLÍNICA | INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER

## Consejo editorial

Dra. **Cecilia Castillo**  
Dr. **Mauricio Cuello**  
Dra. **Lucía Delgado**  
Dr. **Gabriel Krygier**  
Dr. **Álvaro Luongo**  
Dr. **Luis Ubillos**  
Dr. **Mario Varangot**

### Publicación Oficial:

Cátedra de Oncología Clínica  
Instituto Nacional del Cáncer (INCA)

### Apoya:

Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer (CHLCC)

### Dirección General:

Dra. Lucía Delgado, Dr. Álvaro Luongo

**Redactor Responsable:** Dr. Diego Touya

**Secretaria de Redacción:** Mercedes Achard (CHLCC)

© **Cátedra de Oncología Clínica • Instituto Nacional del Cáncer**  
Mayo 2017. Montevideo, Uruguay.

Publicación de distribución gratuita, sin valor comercial,  
entre Oncólogos y médicos relacionados a la Oncología.

DEPARTAMENTO DE ONCOLOGÍA  
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»  
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.  
Telefax: (598) 2487 2075  
Correo electrónico: onco\_cli@hc.edu.uy  
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy

INSTITUTO NACIONAL DEL CÁNCER  
Juanicó 3265  
Montevideo - Uruguay  
(+58) 2486 0098  
direccion.inca@asse.com.uy

**Edición:** dedos.uy@gmail.com

**Impresión:** Iconoprint | Fanelcor SA.

Impreso en Montevideo, Uruguay [Printed in Montevideo, Uruguay]

Depósito Legal: 344.572/17

ISSN 1688-6623

La medicina es una ciencia en permanente cambio. Los autores han revisado todo el contenido de sus presentaciones y han procurado brindar una visión actualizada en la misma. No obstante, los conceptos vertidos en cada artículo son responsabilidad directa de los colaboradores que han participado en su elaboración. Es responsabilidad del médico tratante la adecuación de las decisiones diagnósticas y terapéuticas a la realidad de cada paciente. Los editores, los autores y los colaboradores deslindan toda responsabilidad por daños inflingidos a terceros a causa de decisiones adoptadas en base a interpretaciones de esta publicación.

Siempre se agradece la difusión del contenido de esta revista y se permite su reproducción parcial únicamente cuando lo autoricen por escrito los autores, no sea con fines de lucro o comerciales y se envíe copia de lo publicado a la Dirección editorial.

## Contenido

- 2 EDITORIAL  
Situación actual y desafíos para la investigación clínica oncológica
- 3 Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix durante el embarazo  
Dra. Verónica Terzieff
- 9 Integrando los inhibidores de los puntos de control inmunológicos (anti PD-1/PD-L1) en el tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico  
Dr. Osvaldo Arén Frontera
- 15 La sexualidad en pacientes con cáncer  
Importancia de su evaluación  
Dra. Sandra Mourelle
- 19 El cultivo del tabaco  
El daño ya existe antes de fumar  
Psicóloga Social Amanda Sica
- 25 Francia y la Oncología Médica  
Dr. Alberto Viola Alles
- 33 Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico. Parte II  
Dr. Damián Guillermo Lanza Echeveste
- 46 Objetivos Período 2015-2017  
Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay

## ***Situación actual y desafíos para la investigación clínica oncológica***

En el mundo y en nuestro país el cáncer es la segunda causa de muerte y el número de casos nuevos va en aumento. De hecho, se estima que en los próximos 20 años la incidencia aumentará en un 70% y que la mayor parte de los casos ocurrirán en el mundo en desarrollo.

La importancia de la investigación clínica para mejorar el control del cáncer es incuestionable. Asimismo, es indudable su valor tanto en los países más desarrollados como en aquéllos en desarrollo. En efecto, los estudios realizados en los países más desarrollados pueden no responder a las necesidades y características de la población y los sistemas de salud de los países con menos recursos. Por otra parte, la colaboración internacional para lograr incluir un número suficiente de pacientes en ensayos clínicos se ha hecho cada vez más necesaria, no solo para lograr resultados en menor tiempo y más generalizables sino también por el desafío que resulta de la clasificación de determinados cánceres en distintos subtipos moleculares.

El desarrollo de ensayos clínicos en los países de América Latina ha sido y es muy inferior al observado en los países más desarrollados. Más aún, si bien en algunos países latinoamericanos ha aumentado el número de ensayos clínicos internacionales, prácticamente todos son propuestos desde fuera de la región y existe una participación mínima de los investigadores locales en la concepción, diseño, análisis y reporte de los mismos. Por otra parte, el desarrollo de ensayos clínicos académicos concebidos en la región es mínimo o nulo.

A medida que los ensayos clínicos se han vuelto más costosos, los académicos han disminuido, predominando ampliamente los ensayos clínicos financiados por la industria farmacéutica. Este predominio es paralelo al incremento progresivo del costo de los ensayos clínicos y es muy superior en los países en desarrollo, donde la falta de financiación adecuada y otras barreras han resultado en muy pocos o ningún ensayo clínico concebido y publicado por investigadores latinoamericanos.

Considerando las diferencias en los objetivos principales de la investigación académica y la patrocinada por las empresas farmacéuticas, este hecho debe preocuparnos. En efecto, mientras que el objetivo principal de esta última es el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas, en general nuevos fármacos, los ensayos clínicos académicos tienen otros objetivos principales, tales como la identificación de nuevas indicaciones de fármacos ya aprobados, de estrategias terapéuticas inefectivas o redundantes y la resolución de necesidades locales.

Sin duda, la investigación patrocinada por la industria farmacéutica es importante y debe continuar pero la investigación académica, independiente, debería tener un papel más prominente que el que tiene actualmente.

La falta de financiamiento, el bajo porcentaje de investigadores clínicos con alta dedicación horaria y aspectos del marco regulador que condicionan una proporción significativa del costo de los ensayos clínicos, podrían ser las principales barreras para el desarrollo de los ensayos clínicos académicos a nivel mundial.

La investigación clínica lejos de ser un lujo es una necesidad ya que puede permitirnos identificar, entre otras, estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento pertinentes y asequibles.

# Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cérvix durante el embarazo

Dra. Verónica Terzieff <sup>(1)</sup>

## Resumen

El diagnóstico de cáncer durante el embarazo implica múltiples desafíos para el equipo tratante. En el caso del cáncer de cérvix, hay un interés creciente por la quimioterapia neoadyuvante, dado que puede administrarse con relativa seguridad durante parte del embarazo. Sin embargo, aún existen dudas con respecto a la eficacia real en este grupo, y a la seguridad a largo plazo. En este trabajo se revisa el tema desde el punto de vista del oncólogo.

*Palabras clave:* cáncer de cérvix, quimioterapia neoadyuvante, embarazo.

## Resumo

O diagnóstico de câncer durante a gravidez apresenta numerosos desafios para a equipe tratante. No caso do câncer de colo uterino, existe um interesse crescente pela quimioterapia neoadjuvante, dado que pode administrar-se com relativa segurança durante parte da gravidez. Porém, ainda existem dúvidas em quanto a eficácia real neste grupo, e a segurança a longo prazo. Neste trabalho se revisa o tema, desde o ponto de vista do oncologista.

*Palavras-chave:* câncer do colo do útero, quimioterapia neoadjuvante, gravidez.

## Abstract

The diagnosis of cancer during pregnancy implies multiple challenges to the care team. In the case of cervical cancer, there is an increasing interest in neoadjuvant chemotherapy, since it may be administered with relative safety during part of the pregnancy. However, there are still many doubts about its real efficacy in this group, and about its long-term safety. In this paper the topic is reviewed, from the oncologist's point of view.

*Keywords:* cervical cancer, chemotherapy, pregnancy.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cérvix (CC) es uno de los tumores malignos más comúnmente diagnosticados durante el embarazo, aunque es difícil estimar la incidencia. En la literatura se reporta 1-4/100.000 embarazos <sup>(1, 2)</sup>, pero esa cifra es estimativa, y no necesariamente toma en cuenta regiones con alta frecuencia como América Latina, donde además hay una heterogeneidad en la eficiencia de los registros de cáncer.

El diagnóstico de CC en la mujer embarazada conlleva múltiples desafíos.

Todos los casos que requerirían una histerectomía o radioterapia (RT) para su tratamiento, plantean el dilema ético de la viabilidad de continuar el embarazo. Si la mujer opta por conservarlo, la quimioterapia (QT) puede a veces convertirse en la única opción terapéu-

Dra. Verónica Terzieff

Oncóloga Médica

Instituto de Radiología y Centro de Lucha Contra el Cáncer

Centro Hospitalario Pereira Rossell

Montevideo, Uruguay

Bvar. Artigas 1550, CP 11600. Montevideo, Uruguay

Email: veronicaterzieff@me.com

tica posible, por lo que es necesario determinar con claridad el balance costo/beneficio.

Existe experiencia acumulada con el uso de QT durante el embarazo, incluso en nuestro medio<sup>(3)</sup>, y sabemos que, administrada en forma adecuada, puede ser relativamente segura para la madre y el feto.

Si bien los planes varían, las combinaciones usadas en CC se articulan en base a un compuesto de platino y un taxano. A las consideraciones globales de QT neoadyuvante (QTNA) en CC, un tema aún no resuelto, se agregan durante el embarazo, dos problemas principales:

- los cambios fisiológicos, con impacto en la distribución y metabolismo de las drogas,
- la exposición del feto a la QT.

El diseño global de una estrategia sistémica debe obligatoriamente contemplar aspectos vinculados a la seguridad materna y fetal, mientras se intenta administrar el plan más efectivo, evitando demoras en los tratamientos.

## CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO Y LA QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINOS

### Volumen de distribución

Durante el embarazo hay un aumento del agua total y del volumen plasmático, que hace esperar picos plasmáticos de droga menores, y una vida media más prolongada. Dado que estos cambios se acompañan de otros a nivel de las dos vías excretoras, sin embargo, no es adecuado generar un ajuste de dosis basado únicamente en el volumen.

La presencia del líquido amniótico, constituye por otra parte un hecho de importancia para drogas que se acumulan en terceros espacios (metotrexate, dasatinib), que afortunadamente no son de uso habitual en CC.<sup>(4)</sup>

### Cambios hematológicos

El aumento de la masa eritrocitaria de 20-30% es comparativamente menor que la del volumen plasmático total (40-60%), por lo que se produce una hemodilución fisiológica con anemia.

Hay un aumento de fibrinógeno y factores VII, X y XII. Asimismo se eleva el número de plaquetas, aunque manteniéndose todos en rango normal. El resultado es un estado de relativa hipercoagulabilidad, con pruebas normales.

### Metabolismo hepático

El metabolismo hepático está alterado durante el embarazo, aunque es mucho lo que aún no se conoce. Una de las dificultades para la determinación es que la actividad de las enzimas se mide en laboratorio a través de la interacción con un sustrato único determinado, lo que está muy lejos de la compleja situación in vivo.

De los datos actuales, se desprende que las diferentes enzimas del complejo p450 cambian su actividad de manera dispar: algunas la aumentan (CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4), otras disminuyen (CYP1A2). Este cambio además no siempre es constante a lo largo del embarazo, posiblemente —al menos en parte— por el balance relativo de estrógenos y progestágenos, que tienen un efecto regulador conocido sobre p450. De varias otras enzimas (p. ej. CYP2B6) no hay datos.

Algunas de las enzimas del grupo UGT (UDP glucuroniltransferasa) también han demostrado cambio en su actividad, aunque es mucho menos lo que se sabe.<sup>(5)</sup>

Los taxanos son metabolizados primariamente en el hígado: paclitaxel por CYP2C8 y CYP3A4, Docetaxel por CYP3A4. El aumento de la actividad enzimática sugiere que los niveles plasmáticos de ambos taxanos serán menores en la mujer embarazada, lo que podría tener impacto en la eficacia global.<sup>(6)</sup>

### Metabolismo renal

El flujo renal y la tasa de filtración glomerular aumentan durante el embarazo, lo que implicaría a priori un aumento del clearance de drogas excretadas por esa vía. Sin embargo, un estudio con amoxicilina (droga de eliminación casi exclusivamente renal) no halló diferencias, por lo que es necesario tener prudencia.

Los niveles de creatinemia normales son comparativamente menores que en la mujer no embarazada (0,4-0,8 mg/dl), lo que también implica especial cuidado al usar platinos. Niveles de creatinina considerados normales en la mujer no embarazada (p. ej. 1 mg/dl) podrían estar indicando una disminución de la función renal real.<sup>(5,7)</sup>

## METABOLISMO FETAL Y LA QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINOS

### Platinos

El cisplatino circula en forma libre y conjugada; la forma libre, aproximadamente 10% del total, representa la fracción activa. La concentración plasmática de albúmina es menor en el feto, por lo que la proporción

de cisplatino libre aumenta a aprox. 15%. (8). A igual exposición teórica, pues, la concentración del fármaco activo sería 50% mayor en el feto. Sin embargo, la placenta resulta ser una barrera real: una experiencia con placentas perfundidas encontró que, luego de la inyección de cisplatino en la circulación materna, menos de 10% de la dosis aparecía en la vena fetal a los 5 minutos.<sup>(9)</sup>

Mediciones de sangre de cordón han encontrado niveles plasmáticos fetales de entre 20 y 60% de los maternos.<sup>(10)</sup>

El carboplatino circula en mayor proporción libre (50-75%). La concentración plasmática fetal a partir de modelos animales se estima en aproximadamente 50% de la materna.<sup>(11)</sup>

## Taxanos

Las concentraciones iniciales de paclitaxel en feto son 100 veces menores que las del plasma materno, y los de docetaxel 10-100 veces menores.

Sin embargo, dado que las enzimas involucradas en la metabolización de los taxanos maduran recién luego del nacimiento, la droga debe ser eliminada a través de la circulación materna, para lo cual se requiere que los niveles plasmáticos maternos bajen primero.

Este hecho probablemente explica que los niveles de docetaxel aumenten en los tejidos fetales luego de las 24 horas, y que dosis menores de paclitaxel administradas en períodos más cortos resulten en niveles similares a las dosis mayores en períodos más prolongados. El feto resulta de esta manera más expuesto al fármaco, y podría ser más susceptible a la toxicidad<sup>(11)</sup>; ese hallazgo es de interés también en el contexto del diseño de eventuales planes de dosis densa.

Datos de estudios en animales sugieren un comportamiento similar para gemcitabine.<sup>(12)</sup>

## EFECTOS DE LA QUIMIOTERAPIA BASADA EN PLATINOS EN EL FETO

La evidencia indica que el uso de QT luego de la semana 12 de gestación (evitando el período de la organogénesis) es una estrategia relativamente segura para madre y feto.<sup>(1)</sup> Aún así, es necesario recordar que todas las series publicadas tienen bajo número, por lo que el equipo de salud y la madre y su familia deben discutir la posibilidad de complicaciones.

La concentración plasmática relativa depende de la capacidad de la droga de atravesar la placenta, y como vimos los niveles esperados son menores que en

la madre. Sin embargo, dado que la única vía de eliminación de drogas a partir del líquido amniótico es la resorción materna, es posible una exposición fetal más prolongada. Tener en cuenta esta diferencia es fundamental a la hora de planificar el tratamiento y coordinar el nacimiento.

Dado que lo habitual es usar una combinación de fármacos en la QT, discriminar el aporte de la droga individual en la toxicidad es difícil.

## Efectos agudos

De los reportes iniciales parecía desprenderse un riesgo algo aumentado de muerte intrauterina: en la serie de Cardonicket al publicada en 2004 se reportó un 5%.<sup>(13)</sup> Sin embargo, es muy difícil estimar el riesgo real en cada caso, dado que las cifras reflejan series con gran heterogeneidad de neoplasias, situaciones clínicas y combinaciones de QT.

En un análisis de los mismos autores, más reciente (2010), con 157 casos registrados en un período de 13 años, la tasa de muerte intrauterina y muerte neonatal fue de 0,7% en ambos casos.<sup>(14)</sup>

Aunque no se puede descartar otros factores incidentes, parece razonable pensar que el riesgo haya disminuido con el cambio en el tipo de quimioterapia y con los cuidados actuales. Por ejemplo, los reportes iniciales incluían QT administrada en el primer trimestre, un claro factor de riesgo de complicaciones.

A pesar de disminuir, el riesgo existe, y debe informarse a la paciente de esta eventualidad.

En cuanto a la edad gestacional al nacer, dado lo restringido del número de pacientes, es difícil realizar un análisis estadístico. En la revisión de Zagouri la edad gestacional mediana fue de 33 semanas, en la de Amant y cols., 36.<sup>(15, 16)</sup> La recomendación explícita del encuentro de expertos de 2009 fue intentar llevar el nacimiento más allá de las 32 semanas, dado que la maduración pulmonar y neurológica sigue siendo una preocupación central.<sup>(1)</sup> A estas consideraciones debe sumarse el hecho de que en la práctica la QTNA se limita a 2-3 ciclos para minimizar el impacto de una eventual progresión lesional.

Claramente, el cronograma de tratamiento debe diseñarse en el seno de un equipo multidisciplinario que contemple todos esos aspectos.

En cuanto al peso al nacer, en la revisión de Zagouri, la mediana fue baja, de 2200 g.<sup>(15)</sup> En el reporte de Amant y cols la mediana fue de 2700 g, pero en este caso no hubo diferencia significativa con el grupo control.<sup>(16)</sup>

Es interesante analizar las diferencias entre los equipos asistenciales en estos trabajos: en el primer

caso, se trata de reportes de casos provenientes de múltiples centros sin conexión entre sí. En el segundo, de los resultados de un grupo multiinstitucional con experiencia en el tema. Aunque no es posible afirmarlo con certeza, es razonable pensar que este factor contribuye a mejorar los resultados globales.

### Efectos a largo plazo

Una preocupación constante en el tema es la posibilidad de efectos a largo plazo en el feto que ha sido expuesto a QT in utero. El análisis es difícil dado que las series son inevitablemente de bajo número.

En el trabajo del grupo internacional liderado por Frédéric Amant, publicado en 2015, se estudió a 129 niños procedentes de cuatro países europeos. El estudio evaluó parámetros de crecimiento y salud general, desarrollo cognitivo y función cardíaca a los 36 meses de edad.

Globalmente, el estudio no encontró diferencias significativas con los niños no expuestos, y tampoco entre los grupos de platinos, taxanos y antraciclinas.<sup>(16)</sup>

Tanto los taxanos como los compuestos de platino son potencialmente neurotóxicos, e identificar un eventual impacto en el desarrollo neurológico a largo plazo es muy importante.

En la serie de Cardonick et al., de 2012, se estudiaron a 15 hijos de mujeres embarazadas tratadas con taxanos por cáncer de mama u ovario.

Se registraron dos eventos posiblemente significativos: un retardo en el habla y un diagnóstico combinado de síndrome de Tourette y de Asperger, con una ictericia neonatal. En este último caso se trataba de un embarazo gemelar, y el examen del hermano fue normal.<sup>(17)</sup>

En cuanto a los compuestos de platino, hay mayor experiencia documentada, dado que comenzaron a usarse más de 20 años antes que los taxanos.

En una búsqueda que incluyó reportes de 30 años (1977-2008) se encontraron 43 casos de tratamiento con cisplatino o carboplatino. Se reportaron dos malformaciones congénitas, y los autores plantean inquietud en cuanto a la seguridad a largo plazo, aunque es claramente difícil establecer una relación causal.<sup>(18)</sup>

El panel de expertos que se reunió en 2009 revisó 37 casos reportados de exposición a platino in utero, y encontró pérdida auditiva en un caso (2,7%). Sin embargo, es difícil discriminar el rol de la QT en el cuadro: el plan de QT incluyó etopósido y bleomicina, la madre desarrolló una sepsis y fue tratada con gentamicina, la sepsis resultó en un trabajo de parto pretérmino, con un recién nacido de 1190 g, que desarrolló

distrés respiratorio.<sup>(1)</sup> Como en la mayoría de los casos, es extremadamente difícil estimar la contribución de los platinos en un cuadro así.

Una revisión más reciente, publicada en 2013<sup>(15)</sup> incluye 48 casos de mujeres embarazadas tratadas con QT basada en platino por cáncer de cérvix. El análisis no se enfoca en los efectos sobre el feto, y únicamente se reporta 67,4% de recién nacidos sanos. Sin embargo, es un dato importante a la luz de los cuestionamientos previamente mencionados. (Como elemento a tener en cuenta, solamente una paciente fue tratada con carboplatino, en el resto se usó cisplatino).

Los datos globales sugieren que a la fecha no hay evidencia de un impacto deletéreo significativo de la combinación de taxanos o y platinos en el desarrollo neurológico fetal, pero es importante tener en cuenta lo reducido de las series hasta ahora. Parece pues imprescindible apoyar las iniciativas de seguimiento a largo plazo.

### EN BUSCA DEL MEJOR PLAN DE QUIMIOTERAPIA

El mejor esquema de QT para usar en el embarazo debería combinar alta eficacia y mínima toxicidad materno-fetal.

En cuanto a la combinación más eficaz, las consideraciones son básicamente las mismas que para el resto de los casos de QTNA en esta patología, que fueron analizadas en un trabajo anterior.<sup>(23)</sup> El planteo podría resumirse así:

- La combinación de platino y taxano es la base del tratamiento.
- Cisplatino ha sido el fármaco más usado, pero los estudios en CC avanzado sugieren que la actividad de carboplatino podría ser equivalente, con un mejor perfil de toxicidad, sobre todo en los casos previamente tratadas con platinos .
- Existe interés creciente por la posibilidad de administración de QT en esquema de dosis densa. Hay poca experiencia, con resultados interesantes a partir de un trabajo del BGOG con carboplatino y paclitaxel semanales. Es necesario recordar sin embargo que esta modalidad es aún experimental a nivel clínico en CC, dado que hasta ahora no tenemos confirmación de que los resultados observados en otros tumores ginecológicos (como el cáncer de ovario) puedan reproducirse en el cáncer escamoso de cérvix.

El estudio británico INTERLACE, que estudia el esquema semanal está en curso y probablemente ayude a determinar el rol de esta modalidad en CC.

- El triplete TIP (paclitaxel-ifosfamida-cisplatino) es el plan más activo a la fecha, con tasas de respuesta objetiva mayor al 80% reportadas en el estudio SNAP-02. Su toxicidad significativa requiere sin embargo una cuidadosa selección de las pacientes.

Teniendo en cuenta las consideraciones fisiológicas del embarazo y la evidencia disponible, es posible realizar algunas consideraciones adicionales específicas a esta situación.

### Dobletes basados en platinos

Cisplatino y carboplatino pueden ser usados con seguridad y eficacia. Dado la menor toxicidad global, carboplatino es una opción atractiva para usar en el CC durante el embarazo.

El doblete carboplatino-paclitaxel aparece como la opción preferida en las recomendaciones de 2009, con cisplatino-paclitaxel como segunda opción.<sup>(1)</sup>

De no poder usar taxanos, el doblete de gemcitabine y platino aparece como una posible opción, a raíz de ensayos en CC avanzado, aunque aún es difícil cuantificar el beneficio.<sup>(19)</sup> Por otra parte, es necesario recordar que la experiencia con gemcitabine en el embarazo es muy limitada<sup>(20)</sup> por lo que debe considerarse con prudencia.

### Tripletes

Existe experiencia limitada con el uso de ifosfamida durante el embarazo (fundamentalmente en sarcomas), y un estudio reciente sugiere que un régimen modificado con menor dosis total administrada es bien tolerado, activo y seguro para el feto.<sup>(21)</sup> Las consideraciones sobre la eficacia de un plan modificado así no pueden trasladarse directamente al CC, dado que se trata de un tipo tumoral diferente. Por otra parte, estos casos constituyen de por sí situaciones clínicas complejas, frecuentemente en equilibrio inestable por lo que, hasta que no tengamos una evidencia sólida —que no parece probable en un futuro cercano— probablemente sea conveniente evitar este tipo de combinaciones en el embarazo.

### Dosis densa

Los esquemas semanales permiten una modulación de las dosis y de los efectos secundarios de la QT en una forma diferente a los esquemas tradicionales.

El plan semanal tiene además la ventaja de que, en caso de tener que interrumpir el tratamiento, la recuperación medular es mucho más rápida. Esto es algo

muy importante, dado que la práctica estándar es la cesárea posterior.

Existe una experiencia muy escasa en nuestro medio, y reportes verbales de casos de Perú y México. No es posible sacar conclusiones aún con esos datos, aunque los resultados iniciales son alentadores.

Sin embargo, es necesario recordar la farmacocinética particular de los taxanos en el feto. Por otra parte, el efecto antiangiogénico del paclitaxel semanal, podría provocar complicaciones inesperadas: hay un reporte de oligohidramnios en una paciente embarazada que recibió este tratamiento por cáncer de mama.<sup>(22)</sup> Si bien es imposible adjudicarlo con certeza al tratamiento, no se puede descartar la posibilidad y los autores de ese reporte recomiendan la monitorización seriada con ecografía.

### LA DURACIÓN DE LA QT: UNA PREGUNTA SIN RESPUESTA

Tal como se discutiera en un trabajo previo<sup>(23)</sup> la duración óptima de la QTNA no está clara. Teniendo en cuenta la posibilidad de progresión bajo tratamiento, es habitual proponer un máximo de 3 ciclos. En la revisión de DeAzevedo et al.<sup>(24)</sup> enfocada a la QTNA previa a RT, se plantea que 2-3 ciclos podrían proporcionar el beneficio de la QT evitando posibles retrasos en el tratamiento locorregional.

En el embarazo, sin embargo, pueden plantearse situaciones que requieran un tratamiento especial y para el cual no hay evidencia sólida que oriente hacia cuál es la mejor conducta. Por ejemplo, en caso de respuesta tras 3 ciclos de QTNA pero sin haberse alcanzado la madurez fetal, una conducta posible es continuar la QT, algo para lo cual no hay clara evidencia.

La progresión bajo tratamiento, por el contrario, plantea la disyuntiva de una terminación del embarazo (y los riesgos de un pretérmino) contra la conservación del embarazo con el riesgo para la madre derivado de la postergación del tratamiento locorregional.

No existe manera de generalizar, y cada caso debe ser discutido en equipo. Solamente el aporte multidisciplinario y un diálogo fluido con la paciente y su familia permitirán realizar un tratamiento personalizado.

### CONCLUSIONES

La QT neoadyuvante puede constituir una alternativa de tratamiento del CC durante el embarazo.

La combinación de platinos y taxanos, derivada de los estudios en CC avanzado, es la primera opción.

Existe experiencia con ambos grupos de compuestos y la evidencia sugiere que se trata de fármacos relativamente seguros.

Aún así, persiste un riesgo difícil de cuantificar de complicaciones para el feto (muerte intrauterina parto pretérmino y bajo peso), que debe ser discutido con la madre.

La evidencia muy limitada no permite sacar conclusiones en cuanto a efectividad global, y los resultados se extrapolan por ahora del resto de los casos de QTNA.

Es necesario tener en cuenta también la probabilidad de progresión bajo tratamiento.

La duración ideal no está clara, y en estos casos puede también ser influida por la edad gestacional y la madurez fetal correspondiente.

La gran heterogeneidad de situaciones clínicas requiere un abordaje multidisciplinario con un equipo entrenado. Sólo de esa manera puede elegirse el mejor plan de tratamiento para cada caso.

Dado que los datos que tenemos son extrapolados de trabajos fundamentalmente europeos, parece deseable la creación de grupos colaborativos entre centros de referencia a nivel latinoamericano. Compartir resultados propios, y eventuales estudios clínicos multiinstitucionales, podría ayudarnos no sólo a definir la situación del tema en nuestro medio, sino también a diseñar estrategias efectivas adecuadas a nuestra realidad.

## Referencias

- Amant F, van Calsteren K, Halaska MJ, Beijnen J, Lagae L, Hanssens M et al. Gynecologic cancers in pregnancy: guidelines of an International Consensus Meeting. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 :S1-S12
- Hecking T, Abramian A, Domröse C, Engeln T, Thiesler T, Leutner C et al. Individual management of cervical cancer in pregnancy *Arch Gynecol Obstet* 2016; 293:931–939
- Terzieff V, Sabini G, Alonso I, Vazquez A, Barreto S. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de mama durante el embarazo. Presentado en el 7º Congreso Uruguayo de Oncología, Montevideo: Noviembre 2002.
- Shahab N, Doll DC. Chemotherapy in pregnancy. In: Perry MC, (ed.) *The Chemotherapy Source Book* 4th ed. Lippincott: 2008. p. 273-280
- Isoherranen N, Thummel KE. Drug metabolism and transport during pregnancy: How does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? *Drug Metab Dispos.* 2013 Feb; 41(2): 256–262.
- Berveiller P, Mir O. Taxanes during pregnancy: Probably safe, but still to be optimized. *Oncology* 2012; 83:239–240. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/341820> [Fecha de consulta: junio 2016]
- Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. *Obstet Gynecol.* 2009 Dec;114(6):1326-31.
- Zemlickis D, Klein J, Moselhy G, Koren G. Cisplatin protein binding in pregnancy and the neonatal period. *Med Pediatr Oncol.* 1994;23(6):476-9.
- Al-Saleh E, Al-Harmi J, Nandakumaran M, Al-Shammari M. Transport kinetics of cisplatin in the perfused human placental lobule in vitro. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008 Oct;21(10):726-31
- Berveiller P, Mir O. Pharmacokinetics of systemic anticancer therapies during pregnancy. In: Azim HA ed. *Managing Cancer During Pregnancy.* Springer: 2016 p. 55-70
- Calsteren KV, Verbesselt R, Devlieger R, De Catte L, Chai DC, Van Bree R et al. Transplacental transfer of paclitaxel, docetaxel, carboplatin, and trastuzumab in a baboon model. *Int J Gynecol Cancer.* 2010 Dec;20(9):1456-64.
- Esumi Y, Mitsugi K, Seki H, Takao A, Kawai M. Placental transfer, lacteal transfer and plasma protein binding of gemcitabine. *Xenobiotica.* 1994 Oct;24(10):957-64.
- Cardonick E, Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* May;5(5):283-91
- Cardonick E, Usmani A, Ghaffar S. Perinatal outcomes of a pregnancy complicated by cancer, including neonatal follow-up after in utero exposure to chemotherapy: results of an international registry. *Am J Clin Oncol.* 2010 Jun;33(3):221-8
- Zagouri F, Sergentanis TN, Chrysikos D, Bartsch R. Platinum derivatives during pregnancy in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2013 Feb;121(2 Pt 1):337-73
- Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ et al. International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INICIP). Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5;373(19):1824-34
- Cardonick E, Bhat A, Gilmandyar D, Somer R. Maternal and fetal outcomes of taxane chemotherapy in breast and ovarian cancer during pregnancy: case series and review of the literature. *Ann Oncol.* 2012 Dec;23(12):3016-23
- Mir O, Berveiller P, Ropert S, Goffinet F, Goldwasser F. Use of platinum derivatives during pregnancy. *Cancer.* 2008 Dec 1;113(11):3069-74.
- NCCN Clinical Practices Guidelines in Oncology Cervical Cancer v1.2016 [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cervical.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf) [Fecha de consulta: julio 2016]
- Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada Clinical Practice Guideline Cancer Chemotherapy and Pregnancy No 288 March 2013 <http://sogc.org/wp-content/uploads/2013/04/gui288CPG1303E.pdf> [Fecha de consulta: julio 2016]
- Mir O, Berrada N, Domont J, Cioffi A, Boulet B, Terrier P et al. Doxorubicin and ifosfamide for high-grade sarcoma during pregnancy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012 Feb;69(2):357-67
- Shieh MP, Mehta RS. Oligohydramnios associated with administration of weekly paclitaxel for triple-negative breast cancer during pregnancy. *Ann Oncol.* 2011 Sep; 22(9): 2151–2152
- Terzieff V. Quimioterapia neoadyuvante en cáncer de cervix I. La asociación con radioterapia. *Rev Oncol Méd.* 2016; 8 (1): 23-33
- De Azevedo CR, Thuler LC, de Mello MJ, Ferreira CG. Neoadjuvant chemotherapy followed by Chemoradiation in cervical carcinoma: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2016 May;26(4):729-36.



# Integrando los inhibidores de puntos de control inmunológicos (anti PD-1/PD-L1) en el tratamiento del cáncer de pulmón no células pequeñas metastásico

Dr. Osvaldo Arén Frontera<sup>1</sup>

## INTRODUCCIÓN

La llegada de los inhibidores de puntos de control inmunológicos es uno de los mayores avances para los pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas (CPNCP) metastásico.

En 2011, el ipilimumab fue aprobado por FDA y EMA como terapia para melanoma avanzado no reseccable basado en los resultados de dos ensayos de fase III que mostraron extensiones significativas en la supervivencia global.

La información obtenida de ensayos de agentes anti-CTLA-4 hizo avanzar rápidamente el desarrollo de fármacos que bloqueaban PD-1 o su ligando principal, PD-L1, en el cáncer de pulmón.

Entre marzo de 2015 y octubre de 2016, la FDA aprobó tres inmunoterapias como tratamiento de la enfermedad avanzada, en pacientes que hayan fallado a una primera línea de quimioterapia con platino: nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab (por orden de aprobación). Adicionalmente, un tratamiento inmunoterápico, pembrolizumab, fue aprobado para primera línea en los pacientes con expresión de PD-L1 igual o mayor al 50%.

## LA VÍA PD-1/PDL-1

La proteína PD-1 (*Programmed cell death 1*), también conocida como CD279, es un receptor de superficie celular que pertenece a la familia CD28, fue descubrier-

ta por Tasuku Honjo y su equipo en la Universidad de Kyoto en 1992.

El PD-1 es una proteína de 288 aminoácidos de longitud compuesta por un dominio globular extracelular, un dominio transmembrana y un dominio intracelular de aproximadamente 95 aminoácidos.

PD-1 entrega señales inhibitorias a partir de su interacción con sus 2 ligandos: PD-L1 (programmed cell death ligand 1) o PD-L2 (programmed cell death ligand 2)

La vía PD-1 es también un mecanismo importante a través del cual los tumores desarrollan resistencia inmune. La regulación en más del receptor PD-1 en las células T activadas y la unión subsecuente a uno de los ligandos (PD-L1 o PD-L2), proporcionan una señal inhibitoria durante la fase efectora de la respuesta de las células T, reduciendo la producción de citoquinas, la proliferación celular y la señalización de supervivencia celular (Figuras 1 y 2).

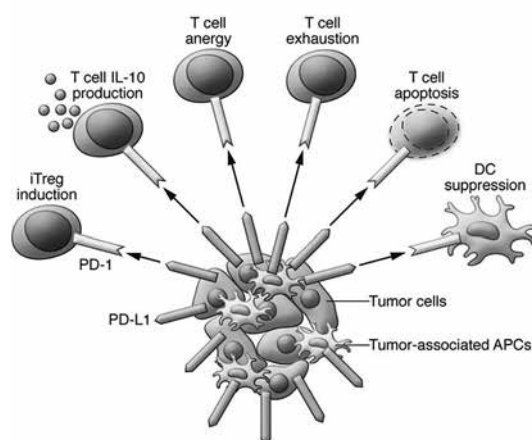


FIGURA 1. Mecanismos de inmunosupresión inducida por la vía PD en el microambiente tumoral

1. Director del Centro de Investigación Clínica Bradford Hill  
Jefe del Servicio de Oncología de la Clínica Bicentenario  
Santiago, Chile

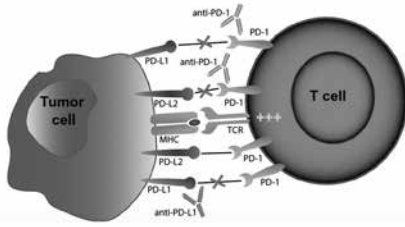


FIGURA 2. Sitios de acción de los anticuerpos anti PD-1 y anti PD-L1

## RESUMEN DE LOS ESTUDIOS CLÍNICOS DE APROBACIÓN EN SEGUNDA LÍNEA

### Nivolumab en CPNCP escamoso

Estudio abierto randomizado fase III de nivolumab versus docetaxel en pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas escamoso avanzado o metastásico previamente tratado (CheckMate 017).

#### Características de los pacientes

De los 272 pacientes del estudio, 135 pacientes recibieron nivolumab, a una dosis de 3 mg por kilogramo de peso corporal cada dos semanas, y 137 pacientes recibieron docetaxel, a una dosis de 75 mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 3 semanas.

De los pacientes que recibieron nivolumab, la mediana de la edad eran 62 años (39-85) y un 8% tenían más de 75 años.

#### Tratamiento

La mediana de dosis administradas fue de 8 (1-48) con nivolumab y 3 (1-29) con docetaxel. Con nivolumab, el 85% de los pacientes recibieron más del 90% de la intensidad de dosis prevista (hubo retrasos en el 37%) y con docetaxel fue el 69% (en un 27% hubo reducciones y en un 31% retrasos).

En el momento del cierre de la base de datos, un

16% (nivolumab) y un 2% (docetaxel) de los pacientes respectivamente continuaban el tratamiento.

### Resultados

La supervivencia global fue de 9,2 meses (IC 95%: 7,3-13,3) con nivolumab y 6,0 (IC 95%: 5,1-7,3) con docetaxel (HR 0,59, p< 0,001).

La tasa de respuestas confirmadas fue del 20% (14-28) (nivolumab) y 9% (5-15) (docetaxel) (p<0,008), con un tiempo hasta la respuesta de 2,2 y 2,1 meses respectivamente. La duración mediana de la respuesta fue no alcanzada (2,9 a 20,5+) con nivolumab frente a 8,4 (1,4+ a 15,2+) con docetaxel.

La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 3,5 meses (2,1 a 4,9) con nivolumab y 2,8 meses (2,1 a 3,5) con docetaxel y a un año el 21 y 6% respectivamente estaban libres de progresión.

La supervivencia a un año fue de 42 % para nivolumab y 24% para docetaxel, respectivamente (Gráfico 1).

### Pembrolizumab en CPNCP escamoso y no escamoso

Ensayo fase II/III, abierto, multicéntrico, mundial, aleatorizado y de diseño adaptativo de dos pautas de administración de pembrolizumab frente a docetaxel en sujetos con CPNCP localmente avanzado o metastásico que expresen PD-L1 y que han presentado progresión de la enfermedad después de un tratamiento sistémico basado en platino (KEYNOTE-010).

#### Características de los pacientes

Los pacientes fueron estratificados por estado general (ECOG performance status 0 vs. 1) y región (asiáticos vs no asiáticos).

Una variable de estratificación fue el grado de expresión de PD-L1 (proporción del tumor con score ≥ 50% vs 1-49%), fue incluida después de tener 441 pa-

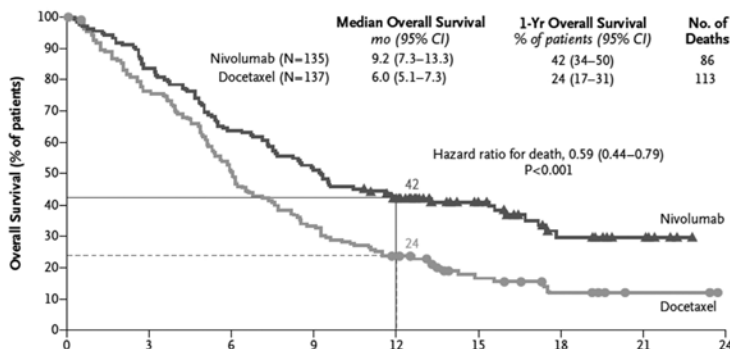


GRÁFICO 1.

cientes y haber establecido los puntos de corte del análisis inmunohistoquímico de PD-L1.

### Tratamiento

Los pacientes fueron distribuidos en tres ramas aleatorizados en el estudio:

345 pacientes se asignaron a recibir 2 mg/Kg i.v. cada 3 semanas, de los cuales 339 recibieron tratamiento.

346 pacientes se asignaron a recibir 10 mg/Kg i.v. cada 3 semanas, de los cuales 343 recibieron tratamiento.

343 pacientes se asignaron a recibir docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas, de los cuales 309 recibieron tratamiento.

### Resultados

En la población general del estudio (PD-L1 $\geq$ 1%), la SG fue significativamente mayor con pembrolizumab que con docetaxel.

Para pembrolizumab 2 mg/kg frente a docetaxel, la HR fue de 0.71 (IC 95% 0,58–0,88; p=0.0008) y para pembrolizumab 10 mg/kg frente a docetaxel la HR fue 0.61 (IC 95% 0,49–0,75; p<0.0001).

Las medianas de sobrevida global fueron de 10,4 meses (95% CI 9.4 –11.9) para el grupo de pembrolizumab 2 mg/kg, 12,7 meses (95% CI 10,0–17,3) para el grupo de pembrolizumab 10 mg/kg, y 8,5 meses (95% CI, 7.5 –9.8) para el grupo de docetaxel.

La tasa de supervivencia global a un año fue del 43,2% para pembrolizumab 2 mg/kg, 52,3% para pembrolizumab 10 mg/kg y 34,6% para docetaxel (Gráfico 2).

La mediana de seguimiento para esta estimación

fue de 21 meses, con un seguimiento máximo de 38,7 meses. La tasa de sobrevida global fue de 25,4% (95% CI, 14,8–33,6).

### Nivolumab en CPNCP no escamoso

*Estudio abierto, randomizado, fase 2 de Nivolumab versus docetaxel en CPNCP no escamoso metastásico previamente tratado (CheckMate 057).*

### Características de los pacientes

De los 582 pacientes que se randomizaron 292 pacientes fueron asignados para recibir nivolumab en una dosis de 3 mg por kilogramo de peso corporal cada 2 semanas y 290 fueron asignados para recibir docetaxel a una dosis de 75 mg por metro cuadrado de superficie corporal cada 3 semanas.

### Resultados

La supervivencia global, objetivo primario del estudio fue favorable a nivolumab: 12,2 meses frente a 9,4 con docetaxel. El Hazard Ratio resultante fue de 0,73 (IC 95%: 0,59–0,89, p= 0,002). Los porcentajes de supervivencia a un año fueron 51% (nivolumab) y 39% (docetaxel).

El análisis pre-especificado por subgrupos fue favorable a nivolumab en todos los casos excepto los que habían recibido dos tratamientos previos (HR: 1,34), los pacientes con EGFR mutado (1,18), los no fumadores (1,02) y los que tenían metástasis en el SNC (1,04).

Con la prolongación del seguimiento estos datos se mantenían: 12,2 y 9,4 meses de supervivencia respectivamente (HR 0,72, p< 0,001) y la supervivencia a

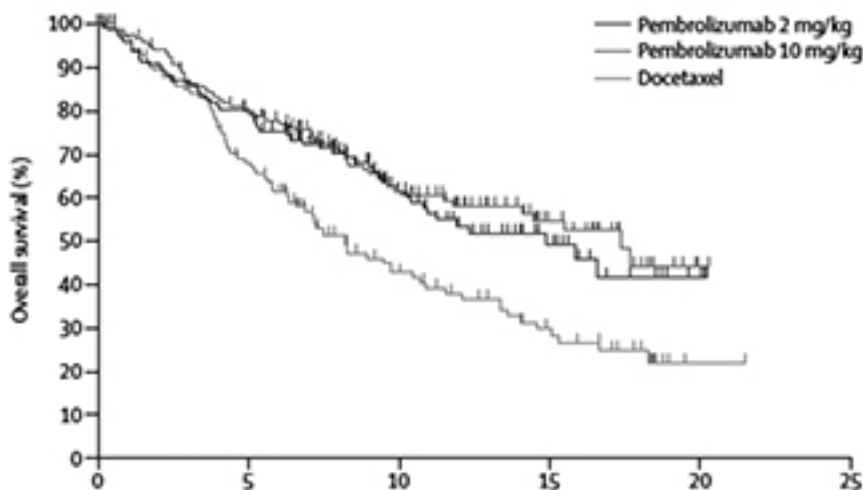


GRÁFICO 2

Supervivencia global (SG) para los pacientes con expresión PD-L1  $\geq$ 50%

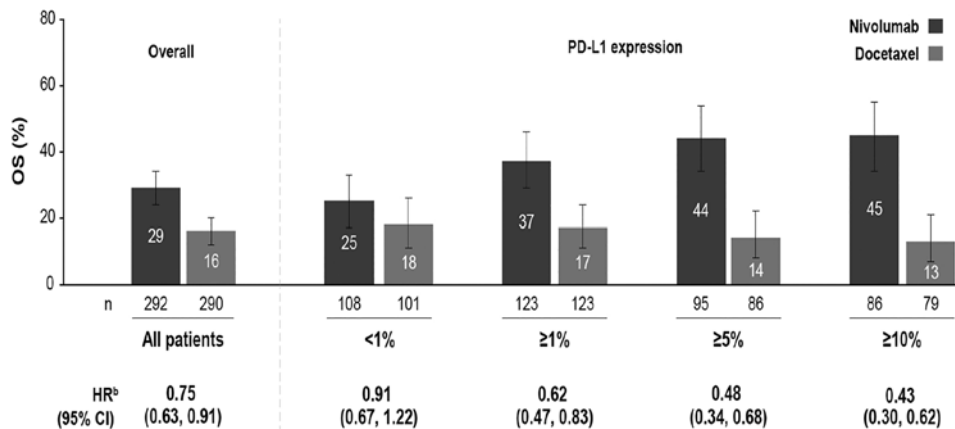


GRÁFICO 3.

18 meses era del 39% (nivolumab) y 23% docetaxel) respectivamente. La tasa de respuestas también fue superior con nivolumab (19 frente a 12%), con tiempos hasta la respuesta muy semejantes (nivolumab 2,1 meses, docetaxel 2,6 meses). La duración de la respuesta fue sin embargo superior con nivolumab (17,2 meses frente a 5,6 meses con docetaxel).

A diferencia de lo que sucedió en el ensayo en carcinomas escamosos, hay que destacar que en el presente estudio sí que existió una correlación en el beneficio obtenido con nivolumab y la expresión inicial de PD-L1. Por lo que se refiere a la supervivencia global, la HR para los pacientes con expresión  $\geq 1\%$  (123 pacientes, que suponían el 52,1%) fue de 0,59 ( $p=0,06$ ), para los que tenían una expresión superior al 5% (el 40,2% de los pacientes) esta HR fue 0,43 ( $p<0,001$ ) y cuando era mayor al 10% (36,4% de los pacientes) la HR fue de 0,40 ( $p<0,001$ ) (Gráfico 3).

La tasa de supervivencia global a un año fue del 51% para nivolumab y 39% para docetaxel (Gráfico 4).

### Atezolizumab en CPNCP escamoso y no escamoso

Estudio fase III, global, multicéntrico, controlado, abierto y aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de

Atezolizumab frente a docetaxel en pacientes con CPNCP localmente avanzado o metastásico, cuya enfermedad ha progresado durante o tras un tratamiento de quimioterapia basada en platino (OAK study).

### Características de los pacientes

En la población primaria, 425 pacientes fueron randomizados a recibir atezolizumab y 425 pacientes a recibir docetaxel.

### Tratamiento

Los pacientes fueron randomizados a recibir atezolizumab 1200 mg o docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas. Los endpoints primarios fueron supervivencia global en la población por intención de tratar y con expresión de PD-L1 TC1/2/3 O IC 1/2/3 ( $\geq 1\%$  PD-L1 en células tumorales (TC) o células inmunes infiltrantes del tumor (IC), utilizando el ensayo de inmunohistoquímica PD-L1 de Ventana SP142).

### Resultados

La mediana de supervivencia global en la población por intención de tratar fue 13,8 meses (95% CI 11,8–15,7) con atezolizumab y 9,6 meses (95% CI 8,6–11,2) con docetaxel (HR 0.73, 95% CI 0,62–0,87;  $p=0.0003$  (Gráfico 5).

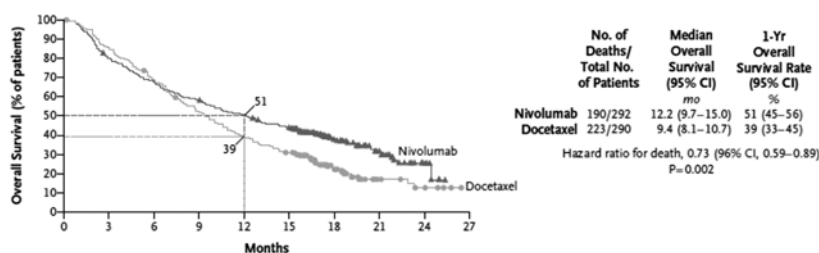


GRÁFICO 4.

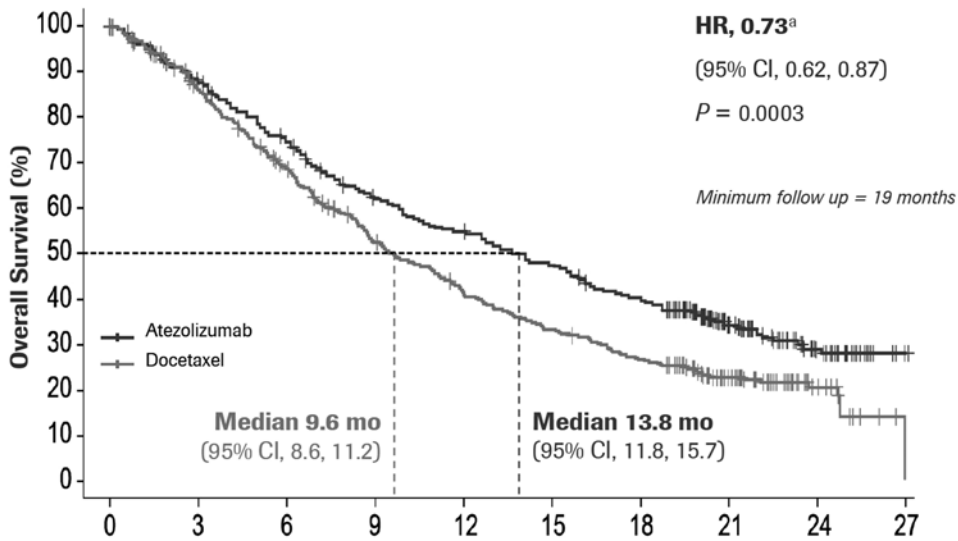


GRÁFICO 5.

Los pacientes con elevada expresión de PD-L1 (subgrupos TC3 o IC3) presentaron el máximo beneficio (mediana de sobrevida global 20.5 vs 8.9 meses; HR 0.41).

CPNCP avanzado o metastásico PD-L1 positivo sin tratamiento previo (Keynote 042).

**Pembrolizumab en CPNCP primera línea**

Estudio randomizado, abierto, fase 3 de supervivencia global comparando pembrolizumab versus quimioterapia basada en platino en el tratamiento de pacientes con

**Características de los pacientes**

Pacientes con CPNCP metastásico cuyos tumores tienen una expresión alta de PD-L1, igual o superior al 50% según se determina mediante una prueba aprobada por la FDA, sin mutaciones del EGFR ni de la fusión EML4-ALK y sin quimioterapia sistémica previa.

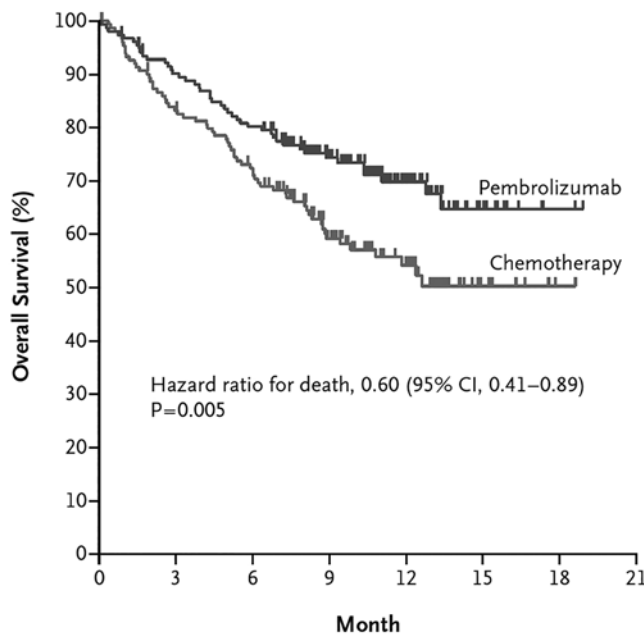


GRÁFICO 6.

## Resultados

En un estudio de 305 pacientes sin tratamiento previo para CPNCP metastásico, los que recibieron pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas, tuvieron una significativa mejoría en la sobrevida libre de progresión (HR 0.50 [95% CI: 0.37, 0.68];  $p < 0.001$ ), con una mediana de sobrevida libre de progresión de 10.3 meses versus 6.0 meses para los pacientes que recibieron quimioterapia basada en platino.

Un análisis interino preestablecido mostró una mejoría estadísticamente significativa en sobrevida global para los pacientes randomizados a pembrolizumab en comparación con los que recibieron quimioterapia (HR 0.60 [95% CI: 0.41, 0.89];  $p < 0.005$ ) (Gráfico 6).

## Toxicidad

Aproximadamente entre el 60 a 70 % de los pacientes que reciben un inhibidor de punto de control inmunológico experimentan algún tipo de reacción adversa. Sin embargo, sólo 8 a 15 % de los paciente tienen un evento adverso grado 3 o 4. Este grupo de fármacos pueden producir reacciones adversas inmunorelacionadas en cualquier órgano o sistema: piel, tracto gastrointestinal, glándulas endócrinas, riñón, hígado y pulmones. Pueden causar cuadros inflamatorios, tales como colitis, hipofisitis, nefritis, uveítis y prácticamente cualquier condición terminada en "itis". Es de destacar que el evento adverso más frecuente es la fatiga.

Eventos adversos comunes a los inhibidores de punto de PD-1 y PD-L1 incluyen fatiga, rash cutáneo, diarrea, prurito, anorexia, artralgias y náuseas, además de los eventos inmunorelacionados ya mencionados.

Los principios generales que guían el manejo óptimo de los eventos adversos inmunorelacionados incluyen su identificación precoz y el uso oportuno de glucocorticoides en primera instancia y otros inmunosupresores frente a su fracaso.

Como concepto general, el perfil de seguridad de los anticuerpos anti PD-1 y PD-L1 es más favorable que el de otro grupo de fármacos inmunoterápicos previamente aprobado, tales como los inhibidores de CTLA-4 (ipilimumab).

## CONSIDERACIONES FINALES

En esta revisión, se resumen las aplicaciones clínicas recientes de los anti PD-1 / PD-L1 en el tratamiento del cáncer pulmonar metastásico no células pequeñas en primera y segunda línea de tratamiento, representando un innovador y eficaz tratamiento para un subgrupo de pacientes.

A nivel clínico, la determinación de PD-L1, es indispensable para poder determinar qué pacientes se beneficiarían del tratamiento.

Los altos niveles de expresión de PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) que según las diferentes plataformas de determinación están presentes entre un 16 a un 30% de los pacientes, son los que aportan mayor sobrevida a los pacientes. Según las proyecciones entre un 10 a 20% de este grupo de pacientes, tendrán un control a largo plazo de la enfermedad, no descartando que un porcentaje menor lo pueda mantener a 10 años.

En el futuro próximo, contaremos con los resultados de las combinaciones entre inmunoterápicos (anti-CTLA-4 más un anti-PD-1 o un anti-PD-L1) y las combinaciones de inmunoterapia más quimioterapia, lo cual podrá nuevamente cambiar el escenario del tratamiento del CPNCP metastásico.

## Referencias

- 1- Shih K, Arkenau HT, Infante JR. Clinical Impact of Checkpoint Inhibitors as Novel Cancer Therapies. *Drugs* 2014; 74 (17):1993–2013.
- 2- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskeya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:123–135.
- 3- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015; 373:1627–39.
- 4- Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389 (10066): 255–265.
- 5- Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10027):1540–50.
- 6- Postow MA, Callahan MK, and Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015; 33:1974–82.
- 7- Hamanishi J, Mandai M, Matsumura N, Abiko K, Baba T, Konishi I. PD-1/PD-L1 blockade in cancer treatment: perspectives and issues. *Int J Clin Oncol* 2016 June; 21 : 462–73.
- 8- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1823–33.

# La sexualidad en pacientes con cáncer

## Importancia de su evaluación

Dra. Sandra Mourelle\*

### Resumen

El tema de la sexualidad en los pacientes con cáncer ha sido tradicionalmente poco tratado en la literatura especializada, a pesar de que constituye una preocupación real y vigente en muchos enfermos a consecuencia directa de su patología oncológica, de los tratamientos y del impacto emocional que ambos generan.

En el presente trabajo se hará una revisión de los factores que pueden influir con la vida sexual del paciente con cáncer y su pareja, sobre la base de la indisoluble vinculación de factores orgánicos, psicológicos y socioculturales.

Se describen los principales trastornos en las fases del ciclo de la respuesta sexual humana en las patologías oncológicas más frecuentes.

Se hacen consideraciones generales acerca de la evaluación de estas disfunciones y su importancia en la mejora de su calidad de vida aún en estadios avanzados de su cáncer.

### Resumo

A questão da sexualidade em pacientes com câncer tem sido tradicionalmente pouco discutido na literatura, embora seja um real e atual preocupação em muitos pacientes, como resultado directo da sua doença oncológica, tratamentos e o impacto emocional que tanto gerada.

Haverá uma avaliação dos fatores que podem influenciar a vida sexual de pacientes com câncer e seu parceiro, com base na ligação indissol-

úvel entre os fatores orgânicos, psicológicos e socioculturais neste trabalho.

Os distúrbios principais estão descritos nas fases da resposta sexual humana nas doenças oncológicas mais comuns.

Considerações gerais sobre a avaliação dessas disfunções e sua importância na melhoria da sua qualidade de vida, mesmo em estágios avançados de seu câncer são feitas.

### Abstract

The issue of sexuality in cancer patients has traditionally been little discussed in the literature, although it is a real and current concern in many patients as a direct result of its oncologic disease, treatments and the emotional impact that both generated.

There will be a review of the factors that can influence the sexual life of patients with cancer and their partner, based on the indissoluble link between organic, psychological and sociocultural factors in this work.

The main disorders are described in the phases of the human sexual response on the most common oncological diseases.

General considerations regarding the evaluation of these dysfunctions and its importance in improving their quality of life even in advanced stages of their cancer are made.

**Palabras clave:** sexualidad.

1 Oncóloga Médica  
Diplomatura de Medicina Sexual  
Diplomatura de Cuidados Paliativos

## IMPORTANCIA DEL TEMA

Las necesidades y los sentimientos relacionados con la sexualidad en los pacientes con cáncer no han sido una preocupación habitual en la práctica diaria, es un tema poco frecuente en los libros y congresos de Oncología. Es aún más inusual encontrarlo en los trabajos dedicados al manejo de los pacientes con cáncer en etapa avanzada. Sin embargo, es una preocupación presente en los pacientes y un desafío para los profesionales, al tratarse de un tema complejo que requiere de habilidades para su evaluación y tratamiento.

Cifras internacionales que evalúan la prevalencia de disfunción sexual atribuible a la enfermedad y/o al tratamiento oncológico, muestran valores que oscilan entre un 35 y 85%.<sup>2</sup> Cifras nacionales hablan de un 76% de insatisfacción sexual luego de los tratamientos oncoespecíficos.<sup>1</sup> Los mayores valores se encuentran en patologías ginecológicas (mujer) y genitourinarias (hombre).<sup>1</sup>

Son numerosos los factores relacionados con el cáncer que pueden interferir con la vida sexual del paciente y de su pareja. Síntomas y consecuencias de la enfermedad, los tratamientos utilizados (drogas, radioterapia, intervenciones quirúrgicas) pueden limitar considerablemente las relaciones sexuales. Sin duda, los factores de orden psicológico (creencias, impacto emocional de la enfermedad, motivaciones y afrontamientos) tienen gran importancia en la aparición de dificultades de orden sexual.

El objetivo de este artículo es examinar distintos aspectos relacionados con dificultades en la esfera sexual en enfermos de cáncer, a fin de ofrecer algunas consideraciones sobre su evaluación y manejo en la práctica oncológica cotidiana.

## LOS TRASTORNOS SEXUALES EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

Para enfocar los problemas sexuales en pacientes con cáncer se recurre comúnmente al ciclo de la respuesta sexual humana,<sup>4</sup> que consta de cuatro fases: deseo, excitación, orgasmo y resolución.

Cada una de estas fases está caracterizada por la experiencia subjetiva, eventos objetivos que pueden ser medidos y por sistemas fisiológicos que necesitan estar intactos para que estos eventos ocurran. Los tratamientos oncológicos pueden dañar una o más de las fases de la respuesta sexual al afectar emociones, componentes centrales o periféricos del sistema nervioso, el sistema vascular pélvico y el eje hipotálamo-pituitario-gonadal.

## Disfunción del deseo sexual

La disfunción del deseo sexual es uno de los problemas más frecuentes y complejos de tratar tanto para el hombre como para la mujer.

La hormona que mayor influencia tiene en la respuesta sexual humana es la testosterona, llamada hormona de la libido. Las situaciones que conllevan una disminución de los niveles de testosterona pueden provocar una disminución del deseo sexual (tratamientos hormonales antiestrogénicos y antiandrogénicos, ooforectomía).

Algunos de estos pacientes se pueden beneficiar con terapia hormonal sustitutiva.<sup>5</sup> Se debe balancear los riesgos y beneficios de este tratamiento sustitutivo.

Los trastornos afectivos constituyen causa frecuente de pérdida del deseo sexual en los pacientes Oncológicos.<sup>2,13,14</sup>

## Disfunción de la fase de excitación

Entre los problemas de la fase de excitación sexual en los hombres se distingue la disfunción eréctil.

La mayoría de los problemas de erección en pacientes con cáncer tienen una base psicológica.

Los tratamientos Oncológicos pueden dañar el reflejo de erección a través de una serie de mecanismos.

Las mismas causas hormonales planteadas para la disminución del deseo sexual, se plantea para alcanzar la erección o para mantenerla.

La insuficiencia vascular se considera una causa común de disfunción eréctil, en pacientes añosos. Ésta puede estar provocada por el tumor en sí, así como por la terapéutica oncoespecífica (especialmente la radioterapia sobre la pelvis). La causa neurológica más común de disfunción eréctil en el tratamiento del cáncer es el daño al plexo prostático durante la cirugía pélvica radical (cistectomía y prostatectomía radical, resección abdominoperineal del recto, linfadenectomía retroperitoneal).

Los que fueron sometidos a una resección anterior baja tienen una baja incidencia de disfunción eréctil posoperatoria que aquéllos que recibieron una resección abdominoperineal.<sup>15</sup> Se han reportado un 55% de problemas de erección después de resección abdominoperineal comparado con un 20% después de una resección anterior baja. Otras causas de disfunción eréctil neurogénica en pacientes con cáncer incluyen neuropatía autonómica, por ejemplo luego de quimioterapia e inmunoterapia (67 y el 30 %).<sup>15</sup>

La mayoría de los pacientes oncológicos están en grupos de avanzada edad y muchos de éstos tienen otros problemas de salud que pueden afectar la erección.



ción.<sup>3</sup> La enfermedad cardiovascular y los tratamientos antihipertensivos son fuertes predictores de disfunción eréctil.

Los problemas de excitación sexual en la mujer tienen mayor relación con otros trastornos. La falta de excitación sexual subjetiva y de placer está a veces ligada a problemas físicos tales como menor expansión vaginal y capacidad reducida de lubricación de la vagina. Las dos mayores causas fisiológicas de problemas de excitación en las mujeres con cáncer son: menopausia prematura e irradiación pélvica. Algunos tratamientos llevan a la menopausia prematura, entre ellos la radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia.

Por supuesto, los factores emocionales pueden reducir la excitación sexual, con fallo concomitante de la expansión y lubricación vaginal y son causa frecuente de los trastornos de la excitación sexual en la mujer.

El síntoma de la esfera sexual más sobresaliente es la reducida lubricación y expansión vaginal, con un coito seco y doloroso.

Es criterio convencional que la mujer necesita usar un lubricante vaginal con o sin estrógenos (se discutirá en forma individual), para tener un coito confortable.

### Disfunción del orgasmo

Los problemas relacionados con el orgasmo constituyen otro tipo de trastorno observado, aunque con menor frecuencia. En la actualidad está demostrado que la respuesta orgásmica es más resistente al daño que la fase excitatoria, quizás porque el orgasmo depende de los nervios pudendos, más protegidos que los nervios que constituyen el plexo autonómico pélvico, que es el encargado de las funciones de la fase excitatoria.

En los hombres las quejas versan alrededor de la disminución de la intensidad del orgasmo, pueden referir una disminución en la intensidad después de un tratamiento oncoespecífico, mientras que para las mujeres la calidad del orgasmo raramente cambia.<sup>7,8-9</sup>

En general, las mujeres tratadas por cáncer reportan con frecuencia que a pesar de poder alcanzar el orgasmo necesitan más estimulación que antes.

## LA EVALUACIÓN DEL FUNCIONAMIENTO SEXUAL EN PACIENTES CON CÁNCER

La evaluación de los pacientes oncológicos con disfunciones sexuales, es un tema complejo y difícil. Muchas veces, la expresión de un desorden a través de la

genitalidad es sólo un aspecto del problema, y generalmente detrás hay una desadaptación afectiva trascendente.<sup>2</sup>

Por otro lado, en el ser humano, lo individual, lo psicosocial y lo cultural juegan una enorme influencia mutua en la expresión de la sexualidad, por lo que será diferente para cada país y cada estrato socioeconómico, para cada paciente, y aún para cada profesional de la salud, en particular, que no es ajeno a su historia, su sociedad y su cultura. A veces los médicos prefieren dejar en manos de otro miembro del equipo las decisiones sobre los problemas sexuales, sin embargo se estima que entre un 80 y un 90% de los pacientes se benefician de un breve consejo sexual y no necesitan de una consulta especializada.<sup>10</sup>

Se pueden ofrecer algunas sugerencias generales para la evaluación de la sexualidad en los pacientes con cáncer.<sup>2,10,11,12</sup>

- No dejar de preguntar sobre la sexualidad en el contexto general de la evaluación diagnóstica. El paciente habitualmente no toma la iniciativa porque ignora sus problemas, los niega o, simplemente, porque le avergüenza.
- Evaluar antes, durante y después de los tratamientos para la enfermedad.
- Explorar hábitos, conductas, sentimientos y actitudes hacia la sexualidad y en relación con la enfermedad, incluyendo ganancias secundarias con la disminución de la frecuencia o de la iniciativa sexual.
- Evaluar en relación con la pareja, considerando también sus criterios.
- Ser respetuoso y delicado en el interrogatorio, considerando las ideas morales, la educación y la ética del enfermo. Avanzar en la medida que el paciente va dando señales de interés por el tema o manifiesta intenciones de seguir abordándolo. Profundizar en la evaluación siempre desde sus necesidades y su pareja, que sean reportadas ante la demanda de ayuda.
- Considerar, al evaluar posibilidades de tratamiento, que a pesar de que, en general, la disfunción sexual es tratable, no siempre se conseguirá solución fácil y rehabilitación definitiva, y hay que enfocar esto con el enfermo de forma constructiva.
- Explorar mecanismos del paciente para canalizar su sexualidad afectada o infructuosamente tratada. Es imposible, utópico y altamente dañino para éste considerar, después de un tratamiento invalidante, que aquí no ha pasado nada. Nada es ni será igual que antes de la enfermedad o el tratamiento, aun cuando se conserven intactas las funciones sexuales, en términos de genitalidad.

- Investigar sobre efectos secundarios de medicamentos, frecuentemente obviados ante la valoración de la influencia de tratamientos como la cirugía y la radioterapia. Considerar siempre que el efecto de las drogas puede ser muy variable de un individuo a otro. Entre los medicamentos que pueden afectar en mayor medida la función sexual, se encuentran: los citostáticos, las hormonas (testosterona y estrógenos), algunos antibióticos y antiparasitarios, los anticolinérgicos y antisecretorios H2 (cimetidina), los antidepresivos tricíclicos y del tipo IMAO, neurolépticos, ansiolíticos e hipnóticos, diuréticos y drogas antihipertensivas, especialmente betabloqueadoras, anfetaminas, etcétera. Otros productos: el alcohol, la cocaína y los alucinógenos pueden afectar la respuesta sexual en diferentes fases.

## CONCLUSIONES

- En la medida en que se seamos abiertos al hablar de la sexualidad con nuestros pacientes, se podrá obtener mayor información útil para el diagnóstico y tratamiento.
- El consejo sexual breve constituye la espina dorsal de la rehabilitación sexual.
- El manejo y tratamiento de los problemas sexuales en nuestros pacientes deberá ser consecuente con los resultados de una evaluación cautelosa y bien orientada, combinando diferentes métodos, la mayoría de ellos al alcance del médico de cabecera y de todos los profesionales del equipo.
- Información adecuada, estímulo de los lazos afectivos, un equipo sanitario adecuado y entrenado, son puntos importantes para cumplir con el objetivo de orientar la satisfacción sexual del enfermo y brindar una buena calidad de vida en esta esfera al paciente con cáncer.

## Referencias

1. Mourelle SJ. Encuesta sobre la sexualidad en los pacientes Oncológicos del Departamento de Colonia. 2015
2. Schavelzon J. Desadaptación afectiva, sexualidad y cáncer. En: Schavelzon J. (ed.) *Psique*. Buenos Aires: Científica Interamericana, 1992. p. 258-74.
3. Master WJ, Johnson VE. *Human sexual inadequacy*. Boston: Brown, 1970. p. 102-6.
4. Grau J, Jiménez PJ. La sexualidad en el enfermo de cáncer. En: Gómez Sancho M. ed. *Cuidados paliativos e intervención psicosocial en enfermos terminales*, 2ª ed. Las Palmas de Gran Canaria: ICEPSS, 1988. p. 67-89.
5. Bancroft J, Sanders D, Davidson D, Mood, sexuality hormones, and the menstrual cycle: sexuality and the role of androgens. *Psychosom Med* 1983;45:509-16.
6. Schover LR, Fife M, Gershenson DM. Sexual rehabilitation and treatment for early stage cervical cancer. *Cancer* 1989; 63:204-12.
7. Schover LR. Sexual function in female radical cystectomy: a case series. *J Urol* 1985;134:465-68.
8. Schover LR, González M, Eschenbach AC von. Sexual and marital relationships after radiotherapy for seminoma. *Urology* 1980;27:117-23.
9. Schover LR, Schain WS, Montague DK. Psychologic aspects of patients with cancer: Sexual problems in patients with cancer. En: *Clinical oncology: A multidisciplinary approach*, 2ª ed. New York: American Cancer Society, 1989 p. 2220-5.
10. Auchincloss SS. Sexual dysfunction in cancer patients: Issues in evaluation and treatment. En: Holland JC, Rowland JH, eds. *Handbook of psychooncology. Psychological care of the patients with cancer*. New York: Oxford University, 1989. p. 383-418.
11. Andersen BI. Sexual difficulties for women following cancer treatment. En: Andersen BI, ed. *Women and Cancer: psychological perspectives*. New York: Springer-Verlag, 1986 p. 257-88.
12. Andersen BI. Sexual difficulties for women following cancer treatment. En: Andersen BI, ed. *Women and Cancer: psychological perspectives*. New York: Springer-Verlag, 1986. p. 257-88.
13. Derogatis LR, Morrow GR, Fetting J. The prevalence of psychiatric disorder among cancer patients. *JAMA* 1983;249:751-57.
14. Bukberg J, Penman D, Holland JC. Depression in hospitalized cancer patients. *Psychosom Med* 1984;46:199-212.
15. Williams NS, Johnston D. The quality of life after rectal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* 1983;70:460-62.

# El cultivo del tabaco

## El daño ya existe antes de fumar

Psicóloga Social Amanda Sica<sup>1</sup>

### Resumen

No hay dudas sobre la eficacia que ha tenido el Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT) como instrumento; la aplicación de las medidas del mismo ha contribuido a disminuir la prevalencia del tabaquismo en muchos países. Aún resta lograr una aplicación completa en varios países en vistas a lograr efectos mundiales más consistentes.

Interesa acercar otra arista del problema tabaco, centrada en el cultivo y el desarrollo sostenible que involucra a población vulnerable, poniendo la mirada en los productores, cultivadores, trabajadores del tabaco y su seguridad laboral. Son temas que están presentes, pero desde el ámbito de la salud poco se manejan y en el ámbito de la información poblacional, menos aún.

Los Art. 17 y 18 del Convenio Marco para el Control del Tabaco (CMCT), de la Organización Mundial de la Salud (OMS), garantizan proveer medios de vida alternativos y sostenibles, cuidando el medio ambiente, la salud y la independencia del agroproductor.

**Palabras claves:** Convenio Marco para el Control del Tabaco – Organización Mundial de la Salud – Tabaco – Cultivo de Tabaco – Productores de Tabaco.

### Sumário

TNão há dúvida sobre a eficácia que teve o Convenio Quadro do Control de Tabaco como um instrumento; a implementação das medidas de que tem ajudado a reduzir a prevalência do tabagismo em muitos países. Resta alcançar a implementação completa em vários países, tendo em vista a obtenção de efeitos globais mais consistentes.

Traga outra borda snuff interessados do problema, com foco no cultivo e desenvolvimento sustentável envolvendo populações vulneráveis, colocando os olhos em produtores, agricultores, trabalhadores e seus snuff segurança no emprego. Estas são questões que estão presentes, mas ainda menos a partir do campo da saúde e alguns são tratados na área de informação da população.

O Art. 17 e 18 do Convenio Quadro do Control de Tabaco da Organização Mundial de Saúde (OMS), a garantia de proporcionar meios de subsistência alternativos e sustentáveis, proteger o meio ambiente, a saúde ea independência do agroproductor .

**Palavras-chave:** Convenio Quadro do Control de Tabaco – Organização Mundial de Saúde – Tabaco – Cultivo de tabaco – Produtores de tabaco.

#### 1. Técnica Adjunta

Coordinadora Cursos Tratamiento del Tabaquismo

Área de Capacitación Técnico Profesional

Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer

Asesor Técnico Comisión Asesora Interinstitucional Programa Control Tabaco del Ministerio de Salud Pública

Asesor Técnico Centro de Cooperación Internacional para el Control del Tabaco CMCT/OMS – Ministerio de Salud Pública

Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer

Cnel. Brandzen 1961, Piso 12. Montevideo, Uruguay

(+598) 2402-0807. notabaco@urucan.org.uy

## Summary

There is no doubt about the effectiveness of the Framework Convention on Tobacco Control (FCTC) as an instrument. The implementation of tobacco control measures has helped to reduce the prevalence of smoking in many countries. A full implementation in several countries remains to be achieved in order to achieve more consistent global effects.

It is interesting to approach another corner of the tobacco problem, focused on the cultivation and sustainable development that involves vulnerable population, looking at the producers, growers, tobacco workers and their occupational safety. These are issues that are present, but from the field of health are little handled and in the field of population information, even less.

Articles 17 and 18 of the Framework Convention on Tobacco Control (FCTC) of the World Health Organization (WHO) ensure that alternative and sustainable livelihoods are provided, taking care of the environment, health and independence of the agricultural producer.

**Key words:** Framework Convention on Tobacco Control – World Health Organization – Tobacco – Tobacco Farming – Tobacco Producers.

## EL PROCESO DEL CULTIVO

### Problema económico

Las empresas tabacaleras buscan que los países en vías de desarrollo incrementen y mejoren su producción tabacalera, con el objetivo de satisfacer la creciente demanda de los nuevos y grandes mercados internacionales que han creado: Asia, África e India.

A medida que se incrementa la producción, se incrementa la oferta y por consiguiente bajan los precios. El objetivo es extender los cultivos del tabaco para surtir de materia prima barata a las fábricas de cigarrillos.

La industria tabacalera posee o arrienda plantaciones en más de 50 países, además de comprar tabaco a terceros en otra docena, los cuales, para ganar lo mismo, cada día deben producir más.

Las empresas fijan los precios del producto, proveen y luego cobran el asesoramiento técnico y los insumos (plaguicidas, fertilizantes, etc.), que se deben usar para el cultivo. Los granjeros deben entregar el cultivo con determinada calidad y en la cantidad convenida. En este escenario de incertidumbre, los productores individualmente tienden a subordinarse

frente a la industria. Los productores quedan rehenes de la misma.

El asesoramiento técnico tiene como objetivo alcanzar los mejores estándares de calidad y cantidad.

Los productores de tabaco de Kenia por ejemplo, recomendaban 16 aplicaciones de plaguicidas durante los tres primeros meses, previo al trasplante de los brotes a la tierra. Esto tiene un gran costo para los productores, muchos de los cuales además, carecen de información sobre el manejo seguro de estas sustancias químicas.

Gran cantidad de agricultores compran estos artículos de contrabando, para abaratar los costos, en envases reciclados que carecen de etiquetas o instructivos, cuyo uso está prohibido. En muchos hogares se almacenan estos productos junto con alimentos como granos o se reutilizan los envases para transportar agua.

Generalmente se trata de pequeños emprendimientos familiares; los acuerdos que pueden ser implícitos o explícitos, incluyen producción, abastecimiento y entrega futura a precios prefijados. Esto es lo que le produce una "sensación" de seguridad al trabajador.

Asimismo, las empresas tabacaleras se encargan generalmente de contribuir económicamente con las escuelas o comisarías (gasolina) de la zona, por lo que la población se siente muy agradecida con estas aportaciones.

Dada esta situación, cuando se les presenta un plan de reconversión de cultivos, les resulta muy destabilizante y se resisten al cambio. Este sistema contribuye a la pauperización de las familias donde también están involucrados los niños (trabajo infantil).

Los problemas económicos asociados al cultivo del tabaco son sólo una parte de todos los problemas; se suman el daño para el medio ambiente e importantes problemas de salud para los trabajadores.

### Problema medioambiental

Además de los plaguicidas, las plantas necesitan gran cantidad de fertilizantes debido a la rapidez con que agota los nutrientes del suelo. El tabaco absorbe más nitrógeno, fósforo y potasio que cualquier otro cultivo de valor comercial.

Los cultivos se remueven manualmente para forzar a que los nutrientes se concentren en las hojas superiores; también se estimula el crecimiento de las raíces y con ellos la posibilidad de mayor absorción de los nutrientes. Si no se realiza la rotación de cultivos, para que el terreno recupere los nutrientes, el suelo se habrá agotado, por lo que sólo se podrá recuperar

con el agregado de costosos fertilizantes artificiales. La tierra donde se plantó tabaco no recupera sus nutrientes naturales hasta después de cinco años.

Después que se corta, hay que curar la hoja verde del tabaco para almacenarla, venderla, transportarla y procesarla. Se cura con aire caliente y según como se cure, será el sabor, el aroma y el color de la misma.

Con el fin de curar la hoja, en general se utiliza la madera como combustible, la que también se utiliza como material para la construcción de las barracas donde se almacena; gracias a este proceso, en una gran cantidad de países la situación es crítica debido a la deforestación ocasionada por este cultivo.

En el sur de África se talan cada año miles de hectáreas de bosque para el curado. Casi 90% del tabaco se produce en regiones de selva seca, de donde todavía se puede extraer madera de forma accesible.

Debido a lo esencial que son los suelos vírgenes para los productores, allí donde se debería reforestar, el 80% de los mismos no cumplen con las recomendaciones gubernamentales y se comienza a plantar.

### Problema de salud

Las consecuencias para la salud derivan de las grandes cantidades de plaguicidas que se usan para proteger a la planta de insectos y enfermedades, de fertilizantes para enriquecer el suelo, así como de las consecuencias de la manipulación de la hoja.

A diferencia de otros cultivos, como el de alimentos, por ejemplo, el mismo manejo de las hojas de tabaco puede causar una enfermedad de origen tóxico llamada "enfermedad del tabaco verde".

La nicotina es tan tóxica que a mediados del 1700 se utilizaba como insecticida o plaguicida.

La enfermedad del tabaco verde es causada por absorción cutánea de la nicotina cuando las hojas del tabaco son manipuladas. Esta enfermedad causa náuseas, vómitos, dolores musculares, mareos, cefaleas, dolores abdominales, disneas alteraciones del ritmo cardíaco y de la presión arterial. Estos síntomas son muy parecidos a los causados por las sustancias tóxicas que se manipulan como los plaguicidas. Esto hace que esta enfermedad no sea diagnosticada en su real dimensión. La Organización Mundial de la Salud estima una prevalencia de 10 casos cada 1.000 trabajadores. Asimismo, los niños, por la condición de su piel más fina, son más susceptibles a padecer esta enfermedad.

Se estima que un 41% de los trabajadores padecen esta enfermedad, por lo menos una vez durante la cosecha.

Un estudio realizado en Brasil, demostró que un

79% de los agricultores había sufrido algún tipo de intoxicación y se cree que este número es mayor, debido a que hay muchos casos no reportados por los profesionales de la salud; habiendo en algunas regiones una total ausencia de personal de salud.

Ese mismo estudio demostró que el 80% de las familias tiene un manejo inadecuado de los desechos no orgánicos, como ya lo mencionamos, las que suelen quemar, o tirar en los bosques los envases vacíos de estas sustancias tóxicas.

Asimismo se encontró que el 55% de los agricultores no usaba los trajes protectores que las empresas recomiendan ya que los costos elevados de estos atuendos son inaccesibles para ellos. El costo de los mismos es mayor a la cuarta parte del salario promedio mensual de un agricultor.

### CULTIVOS EN URUGUAY

Nuestro país posee alrededor de 300 hectáreas cultivadas, principalmente en los Dptos. de Artigas y Rivera. En la cuenca del Río Santa Lucía existe una pequeña plantación dedicada principalmente a la fabricación de puros.

Alrededor de 150 familias estarían vinculadas en la producción.

Las chacras están ubicadas relativamente cerca de la ciudad (5 a 12 Km), muchas de ellas ubicadas en tierras fiscales.

**TABLA 1.**  
Mayores productores de tabaco

PAÍSES	PRODUCCIÓN DE TABACO
	BRUTO AÑO 2001 (millones de toneladas)
China	2.661.000
India	610.000
Brasil	565.317
Estados Unidos	470.630
Indonesia	147.000
Grecia	130.000
Italia	126.235
Argentina	101.000
Japón	62.000
Filipinas	61.827
República de Corea	60.000
México	44.000
España	43.000

En general las características de la producción es igualmente de tipo familiar, aunque en la cosecha se contrata mayor cantidad de mano de obra.

En tiempos de zafra se pueden llegar a ocupar hasta 800 personas.

El destino de la producción es la fábrica Monte Paz que compra el 10% (900 toneladas) del tabaco que procesa; el resto proviene principalmente de Brasil.

En el Dpto. de Artigas se cultiva tabaco de tipo Virginia y en Rivera del tipo Burley.

El mes de julio es el período de siembra, en el mes de octubre es el trasplante de mudas y desde diciembre a marzo-abril, es el tiempo de cosecha. (Tabla 1).

## EXPERIENCIA BRASIL

Brasil, unos de los mayores productores de tabaco del mundo, está trabajado con ahínco y éxito en la reconversión de estos cultivos.

La experiencia de Brasil, surgió a partir de una decisión de carácter político que dio apoyo a las autoridades permitiendo la implementación de un grupo de trabajo multidisciplinario, interinstitucional, donde confluyeron actores del área estatal y civil (ONGs) que trabajó con los productores brindando asesoramiento y acompañamiento en todo el proceso de reconversión.

Se puede observar el importante apoyo que los técnicos agrónomos creando y consolidando un vínculo cercano entre agricultores y técnicos que fue de vital importancia en el proceso

El problema principal para el agricultor era la inseguridad ante la colocación de la producción y la situación de incertidumbre económica que esto conllevaría para él y su familia. Por esta razón, a través de nueva legislación implementada bajo la responsabilidad de la Secretaría de Agricultura Familiar, Dpto. de Asistencia Técnico y Extensión Rural (ATER), se aseguró al productor que el Estado le compraría parte de lo producido durante todo el año destinando esta producción de alimentos a abastecer escuelas, merenderos, cuarteles, etc.

Trabajan con una lista de requerimientos de cada mes para que el productor organice y sepa qué deberá entregar. Asimismo la legislación exige que el 30% de los alimentos comprados para estos fines, debe realizarse a través de organizaciones relacionadas con el cultivo familiar; acceden al mercado nacional a través del Programa de Adquisición de Alimentos, Consejo Nacional de Seguridad Alimentaria y Nutricional.

Los agricultores pueden comercializar libremente el resto de su producción en un proceso de autoges-

ción que los empodera y prepara para independizarse de vínculos exclusivos como los que estaban sometidos en su relación con las tabacaleras.

Los productores establecieron entonces un proceso de mercantilización que se realiza en un circuito corto que evita los sobrecostos; cosechar y colocar enseguida en el mercado (ferias municipales, restaurantes low food, etc.) es la clave. Producción local para el abastecimiento local.

Asimismo fueron apoyados desde el punto de vista económico con el otorgamiento de créditos blandos para la compra de maquinaria, semillas, insumos, etc. Es importante destacar que estos productores, una vez que decidieron reconvertir sus cultivos, se volcaron al cultivo de los alimentos orgánicos. Pensando que si se apartaban de un cultivo insano, que además de padecer de una dependencia económica total, les reportaba enfermedad, se decidieron por el cultivo orgánico, que si bien implica más trabajo, entienden reporta mayores satisfacciones.

Desde el punto de vista psicosocial, las familias confiesan que les "ha cambiado la vida". La necesidad de salir de sus haciendas a comercializar sus productos, los ha "obligado" a vincularse con pares (han conformado cooperativas) y con clientes (participan de ferias municipales donde venden sus productos). Asimismo, la alternativa del cultivo de alimentos orgánicos retiene a los jóvenes en los plantíos, colaborando con el trabajo de los padres; algunos hijos ya poseen emprendimientos propios (cría de ganado, fabricación de quesos, dulces, mermeladas, etc.) reforzando la diversificación.

Esta forma de trabajo reafirma la condición humana (producción pequeña vs. agro-negocio, compromiso social vs. contrato comercial). Se destacó el rol que tiene la mujer en estas familias, relacionado a la adhesión a actividades saludables. (Figura 1).

**FIGURA 1.**



## OBJETIVOS URUGUAY

Uruguay es un país destacado a nivel mundial por el alto nivel que ha tenido en la implementación del CMCT. Aún así, quedan materias pendientes dentro del compromiso que se ha asumido. Entre ellas, trabajar en la reconversión de los cultivos de tabaco.

Ya se ha comenzado a trabajar en ello realizando un estudio diagnóstico de situación y tenemos seguridad que ante la pequeña dimensión de este problema en nuestro país, estas medidas también podrán ser implementadas en los próximos años.

La reconversión parte de un proyecto político. Si no las hubiera, se necesitarían nuevas leyes para su mejor implementación.

Se trabaja desde una red interinstitucional de organizaciones públicas y privadas, en la que está incluido el Ministerio de Salud, pero no necesariamente debería ser coordinada por él. Observando la experiencia de Brasil, las medidas han sido coordinadas por el Ministerio de Desarrollo Agrario.

Se debería comenzar a realizar capacitación, formación y tutoría técnico-profesional continua, como asimismo, conocer la dinámica social del grupo de intervención, para poder apoyar mejor sus iniciativas.

## CONCLUSIONES

Aunque el CMCT está muy ligado al ámbito de la salud pública y a la OMS, se está promoviendo el desarrollo de vínculos más estrechos con otras disciplinas y otros organismos relacionados con las Naciones Unidas con el fin de elaborar proyectos que fortalezcan la Prevención y Control de las Enfermedades No Transmisibles, sobre el Comercio y Desarrollo y la Alimentación y Agricultura.

El Art. 17 del Convenio Marco para el Control del Tabaco, refiere al “apoyo a actividades alternativas económicamente viables” y el Art. 18 a la “protección del medio ambiente y de la salud de las personas”.

Asimismo el Art. 5.3 dicta que “a la hora de establecer y aplicar sus políticas de salud pública relativas al control del tabaco, las Partes actuarán de una manera que proteja dichas políticas contra los intereses comerciales y otros intereses creados de la industria tabacalera, de conformidad con la legislación nacional”.

Estos Artículos del Convenio Marco para el Control del Tabaco, están íntimamente relacionados asimismo con la reducción del consumo (Art. 14 sobre “Medidas de reducción de la demanda relativas a la dependencia y al abandono del tabaco”).

Los productores, influenciados por las tabacaleras,

temen erróneamente a las medidas de control del tabaco. Creen que las mismas perjudicarán su sustento; sin embargo los Art. 17 y 18 del CMCT, garantizan proveer medios de vida alternativos y sostenibles, cuidando el medio ambiente y la salud del trabajador.

Encender un cigarrillo implica un gran daño para la salud del fumador y de los que lo rodean; pero nadie tiene en cuenta que antes que ese cigarrillo sea encendido, ya se produjeron muchos otros daños en el camino: los trabajadores del tabaco y nuestra tierra, ya fueron envenenados.

## Referencias

1. Campaign for Tobacco Free Kids (TFK). Hojas Doradas. Cosecha Estimada. Washington: TFK, 2001. Disponible en: <http://www.bvsde.paho.org/bvsacd/cd51/hojas.pdf> [Fecha de consulta: marzo, 2017]
2. Centro de Estudos e Promocao de Agricultura de Grupo (CEPAGRO). Agroecología. A importancia da conservacao dos solos. Buscando alternativas. Florianópolis, [s.f.]
3. Centro de Estudos e Promocao de Agricultura de Grupo (CEPAGRO). A experiencia do Cepagro na diversificacao agroecológica da fumulcatura. Florianópolis, [s.f.]
4. Correa da Silva H.B, National Program for Diversification in Areas of Tobacco Cultivation. Florianópolis, 2016.
5. Ministerio de Desenvolvimento Agrário, INCA, Ministerio da Saúde Governo Federal do Brazil. International Cooperation for Implementation of the WHO FCTC Art. 17. Economically sustainable alternatives to tobacco growing, cities of Nova Trento, Leoberto Leal, Florianópolis, March 2016. Disponible en: [http://www.who.int/fctc/implementation/cooperation/Report\\_South\\_South\\_Art17.pdf](http://www.who.int/fctc/implementation/cooperation/Report_South_South_Art17.pdf) [Fecha de consulta: marzo, 2017]
6. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. A importancia e a urgencia da diversificacao de producto e mareas que produzem tabaco no Brasil. Rio de Janeiro, 2014. Disponible en: [http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/A\\_Importancia\\_e\\_a\\_Urgencia\\_da\\_Diversificacao\\_de\\_Producao\\_em\\_Areas\\_que\\_Produzem\\_Tabaco\\_no\\_Brasil.pdf](http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/A_Importancia_e_a_Urgencia_da_Diversificacao_de_Producao_em_Areas_que_Produzem_Tabaco_no_Brasil.pdf) [Fecha de consulta: marzo, 2017]
7. Organización Mundial de la Salud. Convenio Marco para el Control del Tabaco, 2003. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42813/1/9243591010.pdf> [Fecha de consulta marzo, 2017]
8. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Boletín de Agricultura Familiar para América Latina y el Caribe. Disponible en: <http://www.fao.org/3/a-i4827s.pdf> [Fecha de consulta: marzo, 2017]
9. Organización Panamericana de la Salud. La Rentabilidad a Costa de la Gente. Actividades de la industria del tabaco para comercializar cigarrillos en América Latina y el Caribe y minar la salud Pública. OPS, 2002. Disponible en: <http://iris.paho.org/xmlui/handle/123456789/2815> [Fecha de consulta: marzo, 2017]
10. Rofman A., García A. (comp). Economía Solidaria y Cuestión Regional en la Argentina de Principios del Siglo XXI. Entre Procesos de subordinación y prácticas alternativas”, Buenos Aires, Rofman, 2014. Disponible en: <http://www.centrocultural.coop/blogs/cooperativismo/wp-content/>

uploads/2014/01/economia-solidaria-y-cuestion-regional-en-arg-s-xxi-ok051.pdf Fecha de consulta: marzo, 2017]

11. Séptima Conferencia de las Partes del CMCT-OMS (COP7) Noviembre 2016. Disponible en: <http://www.who.int/fctc/cop/sessions/cop7/es/> [Fecha de consulta: marzo, 2017]
12. Sexta Conferencia de las Partes del CMCT-OMS (COP6). Alternativas económicamente viables al cultivo de tabaco (en relación con los artículos 17 y 18 del CMCT-OMS) 13-18 Octubre 2014. Disponible en: [http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC\\_COP6\\_12-sp.pdf](http://apps.who.int/gb/fctc/PDF/cop6/FCTC_COP6_12-sp.pdf) [Fecha de consulta: marzo, 2017]
13. Sica A, Toma D, Camacho E. Producción de Tabaco en Uruguay. Programa Nacional para el Control del Tabaco, Ministerio de Salud, Centro de Cooperación Internacional para el Control del Tabaco CMCT/OMS-MSP. Marzo 2016.
14. Sica A., Toma D., Camacho E. Cooperación Internacional. Reconversión de Cultivo de Tabaco Art. 17 CMCT Informe Actividades. Experiencia de Campo en Municipios de Nova Trento, Leoberto Leal, Florianópolis. Programa Nacional para el Control del Tabaco, Ministerio de Salud, Centro de Cooperación Internacional para el Control del Tabaco CMCT/OMS-MSP. Montevideo, Marzo 2016.
15. Sociedad Uruguaya de Ciencias del Suelo. Suelos sanos para una vida sana. Disponible en: <http://sucs.org.uy./index.php/materiales/30-suelos-sanos-para-una-vida-sana> [Fecha de consulta: marzo, 2017]



# Francia y la Oncología Médica

Dr. Alberto Viola Alles<sup>1</sup>

## Resumen

Se analiza la influencia de Francia en el nacimiento de la Oncología Médica en Uruguay rastreando antecedentes lejanos que evidencian la presencia de Francia en nuestro país, lo que marcaría los estrechos vínculos culturales que abonaron el desarrollo de esta disciplina.

Dentro de los antecedentes se parte del siglo XIX con la llegada a Uruguay de una gran corriente migratoria francesa, se rescata el primer trabajo de investigación conjunta franco-uruguayo, la creación de la Universidad Mayor a semejanza de las de Francia, la riqueza literaria de tres conocidos autores franco-uruguayos, la actividad en Francia de destacadas figuras de la medicina Uruguaya, la importancia de la apertura del Liceo Francés en Montevideo y finalmente la llegada del radium al país auspiciado por Madame Curie y la fundación del Instituto de Radiología en Uruguay.

Como hecho reciente y verdadero germen del crecimiento de la oncología aparece el programa de colaboración científica del Gobierno Francés de los años de 1970 con sus tres etapas de crecimiento progresivo: ciclos de conferencias brindadas en Uruguay por destacados especialistas franceses, promoción de becas de estudio en Francia, y posterior retorno al país de los becarios creando la Unidad de Quimioterapia de Montevideo. Proceso que culminara años más tarde con la fundación de la Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica (SOMPU) y la creación

del Servicio de Oncología Clínica de la Facultad de Medicina.

## Summary

The influence of France in the birth of Medical Oncology in Uruguay is analyzed, tracking distant antecedents that show the presence of France in our country, which would mark the close cultural links that improve the development of this discipline.

Within the antecedents of the XIX century with the arrival in Uruguay of a great French migratory stream, the first franco-Uruguayan work of joint research is rescued, the creation of the Major University similar to those of France, the literary wealth of three well-known French-Uruguayan authors, the activity in France of prominent figures of Uruguayan medicine, the importance of the opening of the French Lyceum in Montevideo and finally the arrival of radium to the country sponsored by Madame Curie and the founding of the Institute of Radiology in Uruguay.

As a recent and true seed of the growth of oncology, the French Government's scientific collaboration program of the 1970s, with its three stages of progressive growth, has been presented: lectures given in Uruguay by distinguished French specialists, promotion of scholarships in France, and subsequent return to the country of the fellows creating the Chemotherapy Unit of Montevideo. This process culminated years later with the founding of the Society of Medical and Pediatric Oncology (SOMPU) and the creation of the Clinical Oncology Service of the Faculty of Medicine.

1. Ex Prof. Agdo. Oncología Clínica.

## Resumo

A influência de France é analisada no nascimento de Oncologia Médica no Uruguai rastrear a história distante que mostram a presença da França no nosso país, marcando os laços culturais estreitos que prepararam o desenvolvimento desta disciplina.

No fundo é parte do século XIX, com a chegada no Uruguai de uma corrente Francês migratório, o primeiro trabalho de investigação conjunta franco-uruguaio, a criação da Universidad Mayor em consonância com as da França, a riqueza literária de resgates três autores conhecidos franco-uruguaio, actividade em França, de figuras principais da medicina uruguaia, a importância da abertura da escola francesa em Montevideo e, finalmente, a chegada do rádio do país patrocinada por Madame Curie e da fundação do Instituto de Radiologia no Uruguai .

Como um fato recente e verdadeiro programa de germen de crescimento oncologia da colaboração científica do governo francês da década de 1970 com suas três fases de crescimento progressivo aparece: ciclos brindadas conferência no Uruguai pelos principais especialistas franceses, promoção de bolsas de estudo em França, e mais tarde regressar ao país de companheiros criando quimioterapia Unidade de Montevideo. anos de processo que culminou mais tarde com a fundação da Sociedade de Medicina e Oncologia Pediátrica (Sompu) ea criação de Oncologia Clínica da Faculdade de Medicina.

## INTRODUCCIÓN

Los últimos treinta años del siglo pasado son testigos de importantes cambios en la Clínica Médica entre los que se da el desprendimiento de dos nuevas especialidades, Hematología y Clínica Oncológica. Proceso que discurre en el marco del advenimiento de numerosas drogas citostáticas efectivas en el tratamiento de leucemias, linfomas y tumores sólidos, de nuevas técnicas diagnósticas orientadas a la biología molecular e inmunología, así como la presencia en el medio de un núcleo de jóvenes médicos que auspiciados por becas del Gobierno Francés. Estos a su retorno al Uruguay impulsan el desarrollo de ambas especialidades. Se produce así un proceso catalizador de la Oncología Médica al que nos referiremos exclusivamente.

Si bien es importante analizar el punto de parti-

da de todo acontecimiento, resulta interesante y globalizador rastrear en el pasado para poder explicar el porqué de ese evento. Es válido preguntarse si la influencia de Francia en el nacimiento de la Oncología Médica en el Uruguay es un hecho casual, o si por el contrario fue posible por el entramado de afejas vinculaciones entre ambos países.

Se encarará el tema desde una doble vertiente, el estudio de antecedentes históricos que marcaron la relación cultural entre Francia y Uruguay, y la etapa de crecimiento de la Oncología Médica estimulado por los programas de cooperación científica del Gobierno francés.

## ANTECEDENTES

### 1. Inmigración

No resulta exagerado remontarnos a los años 30 o 40 del siglo XIX. En esa época Francia bajo el gobierno de Luis Felipe de Orleans inicia su expansión comercial en franca competencia con Inglaterra, disputa de la que no es ajeno el Río de la Plata. Por estas latitudes la Confederación Argentina da trato preferencial a los súbditos ingleses y a sus propiedades, dificultando así la actividad comercial francesa. Es por esa razón, entre otras, que la ciudad puerto de Montevideo pasa a ser el punto de apoyo de la presencia francesa en el Plata, tan es así que más de la mitad de los barcos que recalaban en nuestro puerto eran de bandera francesa. Como consecuencia de esta vinculación comercial entre 1832 y 1842 se da la llegada a Montevideo de 15800 franceses provenientes la mayoría de los Bajos Pirineos y de las regiones del Bearn, en una ciudad ya cosmopolita en la que el 47% de sus habitantes provenían principalmente de Europa.

El impacto de esta inmigración sobre el país receptor debe ser atendido en función de las costumbres y habilidades aportadas. La colectividad francesa se integra rápidamente con la población local y desarrolla actividades industriales, artesanales y financieras, incluso participan de la agitada política de la época llegando a formar durante la Guerra Grande, en el sitio de Montevideo, la Legión Francesa. Pero lo realmente importante de esta presencia fue su aporte cultural, artístico, filosófico, político y aun en la moda y en los comportamientos sociales, todo lo que pasara a ser tradición en el Uruguay por muchos años, en especial en las clases altas montevideanas.

### 2. Universidad Mayor de la República

En la Banda Oriental, a pesar de sus graves conflictos

internos no se descuidó, en medio de sus convulsiones, el promocionar a la enseñanza pública en escuelas y en colegios privados, buscando a través de la acción educativa cumplir con un anhelo civilizador. El gran paso se da en 1838 durante el gobierno de Oribe donde se resuelve por decreto del 27 de mayo de ese mismo año "...declarar instituida y erigida la casa de estudios con el carácter de Universidad Mayor de la República...." Y acto seguido se remitió a la Asamblea un proyecto de ley orgánica teniendo en cuenta en sus contenidos disposiciones vigentes en las Universidades de Viena, Pavía y París. Pero la Universidad de Montevideo recién se inaugurara formalmente el 18 de julio de 1849 y lo hace concebida como un servicio del Estado, siguiendo en cierta medida el espíritu de la universidad napoleónica.

En ese largo proceso de instalación y con claras referencias de universidades europeas es que se configura una estructura de gobierno clásica con la designación de un Rector, un Vice, un secretario bedel y un Consejo Universitario bajo la superintendencia del Ministro de Gobierno. De forma tal que se logra alejar la gravitación de la Iglesia Católica, bajo cuya influencia nacieron casi todas las universidades latinoamericanas. Por tanto el modelo académico francés comienza a permear en nuestro medio a través de la Universidad y sus estructuras.

### 3. Primera investigación franco-uruguaya

Hay un episodio, no muy destacado, en la colaboración científica franco-uruguaya que se da en 1838 y que constituye, tal vez, el primer eslabón de un largo proceso de participación francesa en los ámbitos científicos de nuestro país. A fines de 1837 se reorganizan tanto la Biblioteca como el Museo Nacional. Sus directores y organizadores no solo se limitan a la tarea específicamente encomendada, sino que también practican investigaciones con el fin de enriquecer las colecciones del Museo. A principios de 1838 Bernardo P. Berro y Teodoro Vilardebó, dos de sus miembros, salen conjuntamente con el Canciller del Consulado de Francia, Arsene Isabelle con la misión de estudiar y rescatar fósiles descubiertos próximo al arroyo Pedernal, presentando a su regreso un detallado informe de sus hallazgos.

### 4. Literatura.

#### Tres poetas uruguayos de Francia

Dice y con razón Marguerite Duprey que si bien "la literatura uruguaya es en gran medida tributaria de Francia, no hay que olvidar que como compensación

Uruguay dejó a Francia tres grandes poetas: Isidore Ducasse, Jules Laforgue y Jules Supervielle..." Todos ellos son hijos de inmigrantes o de funcionarios franceses radicados en Montevideo, viajan frecuentemente entre Uruguay y Francia y allí culminan sus estudios y terminan radicándose en el país de sus antepasados donde escriben y publican siempre en francés. A pesar de ello se percibe en sus obras lo que Supervielle llamaba el "murmullo" de América.

I. Ducasse (1846–1870). Conocido como el Conde de Lautréamont, autor universal considerado como el precursor del surrealismo y renovador del discurso literario. Entre sus obras la más destacada fueron los célebres Cantos de Maldoror.

J. Laforgue (1860–1887). Seguidor de la corriente simbolista, en su corta vida publicó solo 2 poemarios: Las lamentaciones y La imitación de nuestra señora la luna.

J. Supervielle (1884–1960). Con el perfil de literato completo fue poeta, novelista, comediógrafo y escritor de relatos cortos. Sus primeros poemas escritos en 1901 fueron Brumes du Passé. Dentro de su numerosa obra se recuerda un drama sobre la vida de Bolívar. En sus trabajos se reiteran temas como la presencia continua de la muerte, el doble anhelo por lo francés y lo criollo y la evocación de los espacios salvajes del campo.

### 5. El Liceo Francés

En 1897 se funda en Montevideo un centro de enseñanza francés conocido como College Carnot, el que pasa a ser punto de referencia en el aprendizaje del idioma natal y también difusor de las costumbres y cultura de Francia en la sociedad montevideana, afianzando vínculos ya creados entre ambos países. Años más tarde, en 1922, se convertirá oficialmente en Liceo Francés.

### 6. Médicos uruguayos en Francia.

#### Su trayectoria

Es a partir de la segunda mitad del siglo XIX que la medicina científica se establece en forma definitiva como la corriente principal del conocimiento y de la práctica médica. Europa se convirtió, en ese momento, en el principal foco del conocimiento médico con París y Berlín como puntos de confluencia de quienes querían perfeccionarse en las más variadas ramas de la medicina. Uruguay con su larga tradición cultural francesa tenía en París el centro de las miradas de sus médicos y también de las propias autoridades de gobierno. Es así que el presidente Santos en 1883 confiere

tres becas o “bolsas de viaje” permitiendo que promisorios profesionales viajen a estudiar a Francia. Estas becas fueron adjudicadas a Joaquín de Salterain, Francisco Soca y Enrique Pouey, quienes luego de sus experiencias europeas tendrán todos ellos un lugar destacado en la medicina nacional.

J. de Salterain (1856–1926) encamina sus estudios hacia la oftalmología, siendo designado durante su estadía como Jefe de Clínica en la Facultad de Medicina de París. A su regreso abre una clínica oftalmológica para pobres, solventada con sus propios recursos.

E. Pouey (1858–1939) con marcada inclinación hacia la patología ginecológica publica en Francia su tesis doctoral: *Investigación sobre los microbios de la blenorragia*. Ya en Uruguay es nombrado Profesor de Clínica Ginecológica, cargo que desempeñara por 33 años, siendo considerado maestro y fundador de la Escuela Ginecológica Uruguaya. Fue además fundador en 1919 de la Liga Uruguaya contra el Cáncer Uterino. Su filantropía lo llevo a donar el radium y el pabellón de curiterapia de la clínica ginecológica.

F. Soca (1856–1922) estando en Francia decide recomenzar la carrera médica cursando la totalidad de los programas establecidos por la Facultad de Medicina de París. En 1888 publica su tesis: *La Enfermedad de Friedreich* bajo el padrinazgo del Profesor Charcot. Ya en Uruguay ocupa sucesivamente los cargos de Profesor de Patología Médica, la encargatura de la primera cátedra pediátrica y finalmente obtiene la titularidad de Clínica Médica en la que ejercerá un verdadero liderazgo en la formación de futuros profesionales.

Años más tarde, al igual que sus predecesores, las brillantes condiciones del Dr. Alfredo Navarro le aseguran una beca de estudio en Francia. Allí su carrera fue deslumbrante, obtiene el cuarto lugar en el concurso de Internado frente a 800 aspirantes. Se especializó en cirugía. Retorna a Montevideo en 1895 y al poco tiempo es nombrado Profesor de Cirugía. En su momento es considerado como el primer cirujano del país en cuyo servicio se formaron muchos de los que serían luego distinguidas figuras de la cirugía nacional. Fue Decano de la Facultad de Medicina en dos oportunidades, e intentó reformular la Facultad a imagen de la Universidad de París, comenzando las reformas en 1896.

## 7. J. Batlle y Ordóñez y Madame Curie

Luego de culminar su primera presidencia J. Batlle y Ordóñez se ausenta del país y del fragor de las luchas políticas, radicándose en París. Es allí donde entra en contacto con la sociedad francesa y su cultura, con su estilo de vida, con su arquitectura y lo revolucionario

del diseño de parques y bulevares, pero también recoge ideas sobre políticas sociales y organizaciones científicas. Durante su segundo gobierno (1911–1915), la oncología inicia su vinculación con la ciencia francesa facilitada, en cierta medida, por la experiencia parisina del Presidente. En 1912 el decano de la Facultad de Medicina, Dr. Manuel Quintela, interesa al gobierno sobre la necesidad de adquirir radium para uso terapéutico en cáncer. La idea es aceptada por Batlle, quien redobla la apuesta sugiriendo, a su vez, la creación de un Instituto de similares características al Instituto del Radium de París. Con la llegada del radium a nuestro país, Uruguay se convierte en el pionero de América del Sur al incorporar dicho recurso a sus posibilidades terapéuticas.

Otro aspecto destacable de este hecho es que el radium llega certificado por Madame Curie, al que le acompaña un cuadro con su foto dedicado y firmado por la propia Curie con el siguiente texto: *A L'Institut de Radiologie de l'Universite de Montevideo*. La historia se cierra un año más tarde, donde por ley del 13 de diciembre de 1913 se crea el Instituto de Radiología, consolidando de esa forma la relación franco-uruguaya en el área de la oncología.



**FIGURA 1.**  
Foto firmada por Marie Curie (foto original).

## PROGRAMA DE COOPERACIÓN CIENTÍFICA DEL GOBIERNO FRANCÉS

Los programas de cooperación científica franco-uruguayos de fines de los años '60, impulsados por la Em-

bajada francesa en nuestro medio, a la par de la revitalización de la Asociación Médica Franco Uruguaya, constituirán lo que en su libro *Historia de la Oncología Médica en el Uruguay*, el Profesor Musé llamó con total certeza los gérmenes de la Oncología Médica. De esta etapa mencionaremos brevemente a algunas de las figuras cuya actuación resultaría fundamental para la concreción de la puesta en marcha de un ambicioso programa de desarrollo de la Oncología Médica y la Hematología. Se conjugaron para concretar ese objetivo la visión del Consejero Cultural de la Embajada de Francia Philippe Greffet; el entusiasmo del Dr. Pierre Gibert, nacido en Lyon, pero formado como cirujano en Uruguay y con estrecha vinculación con el Instituto Nacional de Oncología del M.S.P; y la simpatía que el Profesor Jacques L. Binet sentía por nuestro país. La determinación y coordinación de sus esfuerzos hará que en forma sucesiva se vayan dando y potenciando distintos acontecimientos que transcurren en tres etapas.

**a. Las misiones científicas.** Permiten la llegada al Uruguay de oncólogos y hematólogos de primer nivel y de alta capacidad docente que sembraron en médicos jóvenes la inquietud de avanzar en campos de la medicina que aún no estaban claramente definidos en nuestro medio. Es así que la presencia de profesores de la talla de Georges Mathe, Jean Bernard, George Brule y Jacques L. Binet con conferencias magistrales y discusiones de casos clínicos impactó en el ambiente médico.

Merece, aunque en forma abreviada, recorrer el curriculum de cada uno de ellos para ubicarlos en su verdadera jerarquía científica a la que acompañaban, además, con una profunda formación cultural y humanista.

J. Bernard desarrolló su actividad como hematólogo en el Hospital Saint Louis. Allí congregó a los mejores hematólogos de la época, creando un grupo de prestigio internacional. En dicho centro se obtuvieron las primeras remisiones de las leucemias. Fue un prolífero autor de libros de medicina, bioética, filosofía, poesía y teatro. Culmina su actividad como primer presidente del Comité Francés de Ética.

G. Mathe fue alumno de J. Bernard. Accede al cargo de Jefe del Departamento de Hematología del Instituto Gustave Roussy, formando años más tarde, en 1964, el Instituto de Cancerología e Inmunogenética (ICIG), en donde se utilizan las primeras salas estériles para pacientes inmunodeprimidos. Su perfil como inmunólogo le permitió consolidar las bases de la sofisticada inmunoterapia moderna. En esta disciplina su logro inicial fue en 1958 con un exitoso trasplante de

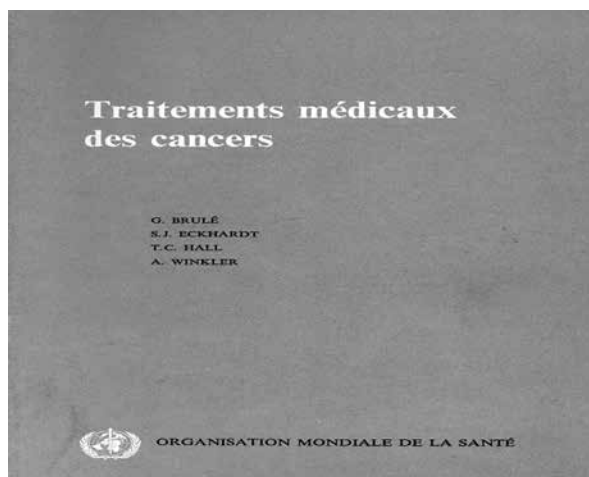
medula ósea con el que le salvó la vida a cuatro físicos expuestos a irradiación en un accidente con un reactor nuclear. Fue autor de libros de texto de consulta en todos los centros oncológicos. Su proyección internacional fue destacada como fundador y presidente de la EORTC (Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer) y de la ESMO (Sociedad Europea de Oncología Médica).



*Con su concepto básico: "Con la cirugía y la radioterapia no hemos llegado al fin de la ruta terapéutica del cáncer; otros métodos, uno reciente: la inmunoterapia, y el otro aún joven: la quimioterapia, son llamados a tener un lugar importante..."*

J. L. Binet, fue Profesor y Jefe del Servicio de Hematología del Hospital Pitie-Spétiere. Centró sus investigaciones en el estudio de la leucemia linfocítica crónica, de la que describió uno de los más aceptados sistemas de estadificación. Compartió la ciencia con su otra pasión: el arte. En este terreno fue un fino conocedor de la arquitectura hospitalaria y de su historia, y fue reconocido como encargado del curso de arte contemporáneo en el Louvre.

G. Brule, era Médico Jefe del Servicio de Cance-



rología Médica del Instituto Gustave Roussy. Participó activamente en el desarrollo de la quimioterapia, publicando varios libros sobre el tema que fueron referencia en la época.

Con su concepto básico: “Después de 30 años la quimioterapia ha adquirido el derecho de ser considerada en el tratamiento de los tumores malignos.... se debe continuar en búsqueda de **productos más activos** y poner a punto **tratamientos más seguros**...”

**b. Estadía y formación profesional en Francia.** El grupo de becarios fue precedido por Eduardo Lasalvia en 1970–1971 en el ICIg en el Servicio del Prof. Mathe, en 1971–1972 viajaron Guillermo Dighiero al Servicio del Prof. Binet, Roberto De Bellis al Servicio del Prof. Bernard, y Miguel Musé y Alberto Viola al ICIg.

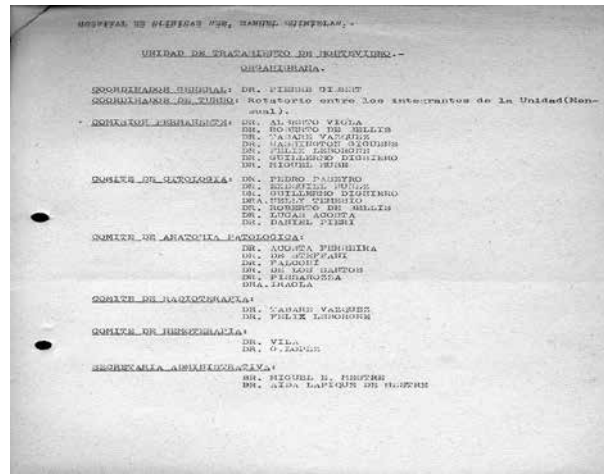


Reunión de becarios. A. Viola, R. DeBellis, G. Dighiero y I.M. Musé, junto a los doctores E. Bódega y F. Leborgne

La presencia en Francia fue de enorme riqueza. Modeló nuestro quehacer médico al permitir trabajar en centros del primer mundo altamente especializados, con recursos económicos suficientes como para desarrollar simultáneamente una estrecha actividad clínica y de investigación aplicada, en un régimen de trabajo de dedicación exclusiva, con policlínicas multidisciplinarias, manejando nuevas drogas, con información bibliográfica actualizada, con la presencia casi semanal de visitantes extranjeros con los que se establecían intercambios y vínculos académicos directos, el inicio de la informatización de las historias clínicas y el contacto con los primeros congresos internacionales de la especialidad. Todo esto marcó una nueva perspectiva y abrió claramente el camino para su posterior adecuación en nuestro medio.

**c. Regreso al Uruguay. Unidad de Quimioterapia de Montevideo.** Culminada la etapa de formación en Francia, los becarios se enfrentan a la realidad del Uru-

guay. Aquí resultaba extremadamente dificultoso el obtener la medicación citostática indispensable para tratar tanto tumores sólidos como leucemias. Es en ese momento que el Dr. G. Dighiero y su profesor J. Binet realizan una exitosa gestión frente al gobierno Francés y obtienen una importante donación económica destinada a la compra de los fármacos necesarios, que serán administrados por lo que se llamó Unidad de Quimioterapia de Montevideo la que funcionó en el Departamento de Oncología del Hospital de Clínicas a partir de 1973.



Integrantes de la Unidad de Quimioterapia (documento original).

Esta Unidad no resultó solo un banco de drogas citostáticas sino que actuó como experiencia formidable de integración académica al estar compuesta por representantes de las Clínicas Médicas, Pediátricas, citólogos, patólogos, radioterapeutas y hemoterapeutas. Se realizaban sistemáticamente ateneos semanales en los que con visión multidisciplinaria se discutían cada uno de los casos clínicos y se pautaba su tratamiento. Fue sin lugar a dudas el ámbito docente ideal para poner en práctica los conocimientos adquiridos en Francia y al mismo tiempo brindar asistencia de nivel a la población hospitalaria.

Dicha Unidad permitió, por un tiempo, superar las carencias de medicación, pero su propia generosidad en la utilización de las drogas y una reposición voluntaria de las mismas, hicieron que su vida fuera limitada. De todas formas constituyó el basamento para el modelo asistencial que años más tarde se pondría en marcha en todas las instituciones asistenciales en Uruguay bajo la forma de Comité de Tumores.

## MÁS ALLÁ DE LA UNIDAD DE QUIMIOTERAPIA

---

Si el programa de cooperación científica fue considerado el germen de la Oncología Médica en nuestro país, sus frutos más destacados lo fueron la fundación de la Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay (SOMPU) en 1983 y finalmente el paso académico con la creación del Servicio de Oncología Clínica de la Facultad de Medicina en 1987. Estos dos hechos trascendentes desbordan el objetivo de este trabajo, en el cual tampoco detallamos posteriores becas y pasantías de numerosos colegas que enriquecerían con sus conocimientos a la oncología ya en vías de desarrollo. Seguramente será importante, de aquí a unos años, que a forma de balance se interprete y valore la importancia de este periodo en el proceso de la consolidación actual de la Oncología en Uruguay, teniendo en cuenta que para construir el futuro también es necesario apelar al sueño de lo que fueron, en su momento, emociones y esperanzas.

## Bibliografía

1. Reyes Abadie W, Vázquez Romero A. Crónica General del Uruguay. Tomo IV. El Estado Oriental. Montevideo: Banda Oriental, 2000.
2. Duprey M. La Historia de la Literatura Uruguaya. Uruguayos en Francia (Lautremont, Laforgue, Supervielle). Capitulo Oriental. 1969.
3. Muse I.M. Historia de la Oncología Médica en el Uruguay. 1950-2010. Noviembre 2010.
4. Nese-Ravazzani M. Historia de la Hematología en Uruguay. Rev Hematol Mex. 2012; 13(39):114-138
5. Gorlero Bacigalupi R. Dr. Joaquín de Salterain . Disponible en: [www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares/salterain.pdf](http://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares/salterain.pdf) [Fecha de consulta: marzo, 2017]
6. Puentes de Oyenard S. Todo un hombre. Dr. Francisco Soca. Disponible en: [www.smu.org.uy/dpmc/hmed/historia/articulos/soca-puentes.pdf](http://www.smu.org.uy/dpmc/hmed/historia/articulos/soca-puentes.pdf) [Fecha de consulta: marzo, 2017]
7. Achard A. Enrique Pouey. Maestro y fundador de la Escuela Ginecológica en Uruguay. Disponible en: [www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares/pouey.pdf](http://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares/pouey.pdf) [Fecha de consulta: marzo, 2017]
8. Lockhaart J. Alfredo Navarro. Conferencia en la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires 24 de Octubre 1987. Disponible en: [www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares/navarro.pdf](http://www.smu.org.uy/publicaciones/libros/ejemplares/navarro.pdf) [Fecha de consulta: marzo 2017]





# Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico. Parte II

Dr. Damián Guillermo Lanza Echeveste<sup>1</sup>

## Resumen

El tratamiento odontológico del paciente con cáncer es uno de los mayores desafíos a los que se puede enfrentar el odontólogo, ya que requiere de una atención meticulosa, coordinada y con la participación de un equipo multidisciplinario, cuyo objetivo debe ser asistir al paciente de manera integral y con la menor cantidad posible de efectos secundarios. Para lograr este objetivo se debe seguir un protocolo odontológico dividido en tres etapas: pre, intra y post terapia oncológica, que abarcan diversos tratamientos. El paciente acude al hospital para realizar el tratamiento oncológico específico y este debe ofrecerle la asistencia intra y post cirugía en condiciones hospitalarias o sanatoriales. Este artículo está dirigido al odontólogo general integrado al equipo de salud y continúa la descripción, iniciada en la parte I, de las patologías, agudas y crónicas, generadas por la terapia oncológica, cómo prevenirlas y cómo tratarlas.

*Palabras clave: Tratamiento multidisciplinario, odontología–oncología.*

## Abstract

Dental treatment of a cancer patient maybe one of the largest challenges that a dentist can confront with because it requires a meticulous comprehensive, tidy and coordinated assistance by a multidisciplinary team, with the aim of the integral treatment of the patient with the lowest side effects. In order to achieve this, it is essential to follow a dental protocol divided in three stages: pre, intra and post oncologic therapy which have different treatments. The patient goes to the hospital to look for an oncospecific treatments and the institution must give the intra and post care in hospital or sanatorium conditions. This paper is mainly referred to the general dentist integrated in health–team, and it continues with the description, initiated in Part I, of the odontologic acute and chronic pathologies generated by oncologic therapy, and how to prevent and treat them.

*Key words: Multi disciplinary treatment, oncologic–dentistry*

1. Dr. Damián Guillermo Lanza Echeveste  
Doctor en Odontología  
Cátedra de Cirugía Buco Máxilo Facial II  
Facultad de Odontología, Universidad de la República  
Montevideo, Uruguay  
Avenida Agraciada 2929/713.  
E–mail: damlanza@yahoo.com

La versión original del presente trabajo fue publicada en "Odontoestomatología", Vol. XIII, N° 17 año 2011, páginas 14–25. Se otorgó el permiso de reproducción en "Revista de Oncología Médica" con fecha 5 de mayo de 2016

## INTRODUCCIÓN

En la publicación anterior <sup>(1)</sup> se hizo referencia al tratamiento odontológico previo al tratamiento oncológico, descripción del tratamiento oncológico, planificación multidisciplinaria, descripción de las complicaciones tales como mucositis, disgeusia, xerostomía, dolor y su tratamiento. En esta segunda parte se hace referencia a infecciones de diversa índole que se asocian frecuentemente, hemorragias, neurotoxicidad, osteorradionecrosis (ORN), su tratamiento, así como la rehabilitación luego del tratamiento oncológico.

## REVISIÓN

Para el siguiente trabajo se revisó la literatura científica relacionada a las palabras clave como tratamiento multidisciplinario odontología–oncología, complicaciones de la terapia oncológica y su tratamiento. Los idiomas seleccionados fueron el inglés, español e italiano recurriendo a la base de datos de Pubmed (Medline) y Lilacs (Bireme) y se limitó el período de búsqueda a la literatura existente de los últimos 20 años.

### Infecciones bacterianas

La mucosa oral normal controla el número de microorganismos orales que la colonizan al renovarse constantemente y limita la penetración de muchos compuestos en el epitelio mediante el mantenimiento de la integridad de la mucosa, que forma una barrera física y la formación de una barrera química, gracias a la secreción de inmunoglobulina A, G y M en la saliva, entre otras sustancias <sup>(2–4)</sup>. Los organismos grampositivos que comprenden las especies *Streptococcus viridans* y *Enterococcus* se relacionan hoy día con la infección sistémica de origen oral <sup>(5–8)</sup>. Además son importantes los patógenos oportunistas gramnegativos, entre los que figuran *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria sp*, *Capnocytophaga sputigena* y *Escherichia coli* <sup>(5–8)</sup>.

Los pacientes con enfermedad periodontal crónica inmunosuprimidos pueden desarrollar infecciones periodontales agudas como: gingivitis úlcero–necrotizante aguda (GUNA) y periodontitis úlcero–necrotizante aguda (PUNA) y sus correspondientes secuelas. Es posible que los signos inflamatorios estén ocultos debido a la inmunosupresión subyacente. Por lo tanto, los protocolos de higiene oral que reducen la colonización microbiana de la dentición y el periodonto

resultan importantes durante la inmunosupresión <sup>(7)</sup>.

Entre las terapias tópicas están: enjuagatorios orales con clorhexidina (CHX) al 0,12%, buches con agua oxigenada que afectan las bacterias anaeróbicas que colonizan el alvéolo periodontal y remoción mecánica suave de la placa <sup>(9, 10)</sup>. Es importante recordar que estos microorganismos orales pueden diseminarse por aspiración, deglución o por vía sanguínea y causar enfermedades sistémicas <sup>(7)</sup>. En cuanto a la terapia sistémica se debe elegir al antibiótico adecuado para cada caso específico <sup>(11)</sup>.

### Infecciones micóticas

La candidiasis es la infección micótica más común de la orofaringe en los pacientes que reciben radio–quimioterapia (RQT), con una frecuencia del 70%. Es causada por el sobre–crecimiento del hongo nativo *Candida albicans*, que ante ciertas circunstancias se vuelve oportunista <sup>(12)</sup>. Existen factores que favorecen la candidiasis como: inmunosupresión, tabaquismo, alcoholismo, uso de prótesis, hiposialia, etc. Asimismo, los antibióticos que se utilizan durante la neutropenia prolongada o terapia esteroide simultánea alteran típicamente la flora nativa oral, creando un ambiente favorable para el sobrecrecimiento micótico. Esta infección puede agravar los síntomas de la mucositis orofaríngea, ya que favorece la acidez del medio <sup>(2, 4, 5, 8, 12–16)</sup>. Ante una lesión mucosa eritematosa se debe sospechar de infección por *Candida* <sup>(2, 16)</sup>. La forma más típica de presentación en pacientes inmunocomprometidos es la forma pseudomembranosa o “muguet”, caracterizada por presentar una pseudomembrana superficial blanda, blanquecina o grisácea que se remueve con facilidad dejando una base eritematosa, ulcerada y dolorosa. Si se deja evolucionar la pseudomembrana se desprende sola dejando una zona enrojecida y muy dolorosa <sup>(4, 13, 16)</sup>. Otra forma de presentación es la eritematosa y se puede confundir con mucositis o sobreinfectar a ésta <sup>(14, 16)</sup>.

Los fármacos antimicóticos orales tópicos parecen tener eficacia variable en la prevención y el tratamiento de infecciones micóticas en los pacientes con inmunosupresión. El clotrimazol, miconazol y las soluciones orales de anfotericinas tienen alta eficacia en la reducción de la colonización y en el tratamiento de esofagitis candidiásicas en el paciente con cáncer cuyo sistema inmunitario está debilitado <sup>(4, 8, 9, 13–15)</sup>. Cada vez hay más pruebas de que los antifúngicos azólicos sistémicos profilácticos pueden reducir eficazmente los índices globales de colonización micótica oral y reducir el riesgo de candidiasis oral, siendo el fluconazol el fármaco preferido <sup>(14)</sup>.

El protocolo de tratamiento es el siguiente:

- Instruir a los pacientes con candidiasis superficial a higienizar la cavidad oral al menos tres veces al día complementando el cepillado con enjuagatorios con clorhexidina al 0,12% en especial antes de administrar el antifúngico tópico.
- Lavar la cavidad oral con abundante agua y remover la placa por medios mecánicos (cepillo e hilo dental).
- Quitar las prótesis mientras el medicamento se está aplicando en los tejidos orales.
- Desinfectar los tejidos orales y la prótesis dental con clorhexidina al 0,12%.

Las infecciones candidiásicas sistémicas representan un riesgo considerable para el paciente con mielosupresión<sup>(15)</sup>. Cuando hay riesgo de diseminación sistémica de la micosis, ésta debe tratarse con los fármacos sistémicos apropiados. Los fármacos tópicos suelen no absorberse bien y resultan ineficaces contra las infecciones micóticas invasoras más profundas. Por lo tanto, los fármacos sistémicos se indican para el tratamiento de todas las infecciones de la cavidad oral, excepto las formas superficiales.

Se ha observado que las dosis terapéuticas de fluconazol y de itraconazol producen respuestas eficaces en los pacientes con trasplante de médula. La anfotericina B suele ser el fármaco de preferencia para el tratamiento de la candidiasis sistémica<sup>(12)</sup>. También se recomienda ketoconazol 200 mg, 1 o 2 veces/día y fluconazol 100 mg, 1 o 2 veces/día, ambos regímenes por al menos dos semanas<sup>(8, 10, 12)</sup>.

Los antifúngicos no deben contener azúcares en su composición, para evitar la acidificación del medio y disminuir el riesgo al desarrollo de caries dental<sup>(2, 16)</sup>.

### Infecciones micóticas no candidiásicas

En los últimos años se han relacionado, en el paciente con cáncer y con inmunidad disminuída, la infección oral con un número creciente de organismos micóticos oportunistas diferentes; estos incluyen infección por especies de *Aspergillus*, género *mucoraceae* y *rhizopus*<sup>(4, 13)</sup>. Suelen asentar sobre la cavidad oral, fosas nasales y senos paranasales. La documentación micológica es imprescindible<sup>(8)</sup>. Se manifiesta clínicamente de forma grave con inflamación, dolor, ulceración y necrosis<sup>(13)</sup>. La terapia sistémica, generalmente en ámbito hospitalario, tiene que instituirse rápidamente debido a la alta morbi-mortalidad por la tendencia a la diseminación sanguínea precoz, usando anfotericina B en altas dosis por vía intravenosa. Cuando la micosis es muy agresiva e invasiva es necesaria la cirugía<sup>(8, 13)</sup>.

### Herpes virus

El grupo de herpes virus abarca: el virus herpes simple 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), el virus varicela-zóster (VVZ) y el citomegalovirus (CMV), el virus Epstein-Barr (VEB), el virus de la roséola infantum (HHV6) y el virus del sarcoma de Kaposi (VHSK)<sup>(17)</sup>. En este artículo se tratarán las infecciones causadas por los primeros cuatro virus nombrados.

Las infecciones víricas del grupo herpes pueden resultar en diferentes enfermedades que oscilan entre afecciones leves y severas en pacientes tratados con terapia oncológica<sup>(5, 13, 18)</sup>. La gravedad y el impacto de estas lesiones, así como las secuelas sistémicas se relacionan directamente con el grado de compromiso inmunitario del paciente.

Las afecciones orales, como mucositis o enfermedad de injerto contra huésped, pueden agravarse drásticamente por una sobreinfección e incrementar considerablemente la dificultad del diagnóstico<sup>(18)</sup>. En la mayoría de los casos, las infecciones con el VHS-1, el VVZ y el VEB son el resultado de la reactivación de un virus latente, mientras que las infecciones de CMV pueden resultar de la reactivación de un virus latente o de un virus recientemente adquirido<sup>(4, 8, 17, 18)</sup>. La reactivación de estos virus sucede por estrés, traumatismo, inmunosupresión, radiación ultravioleta, radioterapia (RT), etc.<sup>(17)</sup>.

La profilaxis con medicamentos antivíricos ha demostrado reducir drásticamente la incidencia de la enfermedad. Esto incluye principalmente a pacientes que reciben dosis alta de QT y que se someten al trasplante de células madre hematopoyéticas. El diagnóstico temprano y la terapia oportuna con aciclovir continúan siendo los pilares del tratamiento<sup>(17, 19)</sup>.

Al igual que con otras infecciones, el riesgo de diseminación sistémica, morbilidad y mortalidad aumenta con el grado y la duración del compromiso inmunitario. Las infecciones pueden ser mortales, según el grado de supresión inmunitaria.

### Virus herpes simple

Las lesiones herpéticas orales pueden manifestarse en grados variables desde herpes labial hasta gingivostomatitis grave. Ambas son expresiones de la misma patología y son enfermedades autolimitantes que dejan inmunidad, pero que no protegen contra la reactivación, por lo general no dejan cicatriz, y se caracterizan por la aparición de vesículas dolorosas considerables en toda la boca<sup>(9, 13, 17, 18, 20)</sup>. La gravedad de las lesiones aumenta considerablemente con grados crecientes de supresión inmunitaria<sup>(17, 20)</sup>. La incidencia de estas lesiones se ha reducido considerablemente

después de la introducción del aciclovir profiláctico y más recientemente, valaciclovir<sup>(8,20)</sup>. En pacientes sin profilaxis antivírica, las lesiones orales generalmente surgen simultáneamente con la quimioterapia (QT) o la RQT durante el período de supresión inmunitaria más significativo ya que el virus queda latente en el tejido nervioso, generalmente el ganglio trigeminal<sup>(13, 17, 18)</sup>. Las infecciones orales recurrentes por VHS-1 que se manifiestan simultáneamente con mucositis oral inducida por la terapia oncológica pueden resultar en el desarrollo de ulceraciones amplias de la mucosa. Como tal, la estomatitis por VHS-1 puede confundirse con mucositis ulcerativa inducida por la terapia oncológica. Realizar cultivos víricos o solicitud de anticuerpos de las lesiones es esencial para el diagnóstico preciso. Su tratamiento clásico es con ungüentos de aciclovir al 5%, 5 veces por día durante 7-10 días o vía oral 400 mg, 5 veces por día por una semana<sup>(3, 8-10, 13, 19, 20)</sup>. Pero también el VHS-1 puede diseminarse y provocar encefalitis necrotizante y neumonía<sup>(4, 20)</sup>.

### Virus varicela-zóster

Este virus provoca la varicela y en la reactivación el herpes zóster o "culebrilla"<sup>(4, 13)</sup>. Esta infección es autolimitante, se propaga por los nervios espinales sensitivos afectando su zona de inervación y causan lesiones muy dolorosas de carácter neurálgico. En la esfera oral suelen asentar en paladar duro, dorso de lengua y mucosa vestibular<sup>(4, 5, 8, 13)</sup>, aunque pueden afectar cualquier sector de la mucosa bucal, siguiendo un ramo nervioso sensitivo. La evolución natural es: erupción, vesícula, pústula (sólo si se sobreinfecta) y generalmente ulceración dolorosa<sup>(13)</sup>. En el caso de los pacientes sometidos a dosis altas de QT, las lesiones por VVZ orofaciales se observan en general varias semanas después de la interrupción de la QT. Esto contrasta con el VHS-1, el cual suele ocurrir entre 2 y 3 tres semanas después de la discontinuidad de la misma. Se recomienda Aciclovir 800 mg, 5 veces por día durante 7-10 días<sup>(13)</sup>. Valaciclovir y famciclovir son otras opciones que se utilizan en la actualidad en el tratamiento, aunque también se puede recurrir a la  $\gamma$ -globulina<sup>(8)</sup>. Este virus también se puede diseminar y generar encefalitis desmielinizante aguda y necrosis<sup>(4)</sup>.

### Citomegalovirus

Las lesiones orales relacionadas con el CMV se han documentado en pacientes con compromiso inmunitario, como aquellos que se han sometido a un trasplante de médula<sup>(4, 8, 13)</sup>. La lesión inicialmente se presenta durante los primeros períodos de regeneración me-

dular, por ejemplo, tres semanas después de discontinuarse la QT. La apariencia no es patognomónica y se caracteriza por ulceraciones múltiples, leves o moderadas, no específicas, con márgenes irregulares, seudomembranosas y cubiertas por exudado de fibrina con base granulomatosa. Los cultivos superficiales por hisopo pueden producir resultados falsos negativos, quizás debido a la propensión viral de infectar las células endoteliales y los fibroblastos con los resultados bajos índices de virus libre. La tinción inmunohistoquímica específica al CMV de los especímenes de la biopsia sigue siendo el método de diagnóstico estándar. En la actualidad, ganciclovir es el tratamiento de elección para la infección aguda por CMV o también se puede usar  $\gamma$ -globulina<sup>(9)</sup>. Este virus también se puede diseminar y provocar una neumonía y encefalitis subaguda<sup>(4, 9)</sup>.

### Virus Epstein-Barr

Este virus provoca la mononucleosis infecciosa en adolescentes y adultos, cuadro autolimitado que puede asociarse a neoplasias y linfomas, aunque la mayor parte de las infecciones por VEB son asintomáticas y se presentan como faringitis con o sin amigdalitis. La lesión no parece tener significación clínica en los pacientes de QT. Otras manifestaciones clínicas son fiebre no muy intensa pero duradera, fatiga, mialgias, esplenomegalia y malestar general<sup>(4, 13)</sup>. En contraste, los pacientes de trasplante de células madre hematopoyéticas, que tienen el sistema inmunitario deprimido durante un lapso prolongado corren el riesgo de desarrollar linfomas en la región de la cabeza y el cuello y leucoplasia vellosa en la cavidad bucal relacionados con el VEB. El riesgo de infección con VEB suele surgir característicamente meses después del cese de la terapia inmunosupresora utilizada para el trasplante.

### Infecciones de virus no herpes

Las infecciones producidas por virus no herpéticos son más comunes en pacientes con compromiso inmunitario. Existe un riesgo de infección creciente directamente proporcional con la profundidad y la duración de la supresión inmunitaria. Se han descrito las lesiones orales producidas por el adenovirus y el virus del papiloma humano (VPH) oral.

Con frecuencia, los pacientes que presentan lesiones cutáneas por VPH también tienen lesiones orales. Estas lesiones pueden presentarse como lesiones verrugosas hiperqueratóticas o como lesiones planas semejantes a condiloma acuminado. El tratamiento

de estas lesiones se realiza principalmente con cirugía convencional y estudio anatomopatológico pero el tratamiento usual es con cirugía láser o crioterapia. Las inyecciones intralesionales de interferón  $\alpha$  pueden resultar eficaces en las lesiones recurrentes <sup>(2, 8)</sup>.

## Hemorragia

La hemorragia puede ocurrir durante la trombocitopenia o la coagulopatía inducidas por la QT y constituye un elemento de preocupación para aquellos pacientes tratados con dosis altas de QT o trasplante de células madre hematopoyéticas <sup>(3, 5, 6, 9, 14, 21)</sup>. También la RT daña las células endoteliales resultando en una pérdida de capilares y una isquemia microcirculatoria <sup>(23)</sup>. Puede haber sangrado espontáneo de la encía cuando el número de plaquetas disminuye por debajo de las 30.000/mm<sup>3</sup>, especialmente cuando se observa gingivitis o periodontitis previamente <sup>(5)</sup>. Vale recordar que el número normal de plaquetas se encuentra entre los 150.000–400.000/mm<sup>3</sup> <sup>(4)</sup>. Incluso la masticación o la higiene oral habitual pueden provocar sangrado gingival <sup>(4)</sup>. Aunque raramente resulta grave, puede preocupar al paciente y su familia.

Es difícil cuantificar el grado de pérdida de volemia debido a la saliva y vómitos por ingestión de sangre. El sangrado oral puede ser leve, como petequias situadas en los labios, el paladar blando o el piso de la boca, o severo como hemorragia gingival persistente o sangrado por úlceras provocadas por el VHS ante trombocitopenia grave o mucositis <sup>(5, 6)</sup>. Es usual que se recomiende a los pacientes que no utilicen cepillos de dientes e hilo dental cuando el recuento plaquetario desciende por debajo de 40.000/mm<sup>3</sup>. Pero esta indicación no es correcta ya que los tejidos gingivales sanos no sangran, a menos que estén traumatizados <sup>(10)</sup>. Por el contrario la interrupción de la higiene oral habitual puede aumentar el riesgo de infección que podría facilitar el sangrado y también el riesgo de infección local y sistémica debido a la acumulación de placa bacteriana, con lo cual se producen infecciones periodontales sangrantes. Esto respalda aún más la utilidad de los tratamientos dentales previos a la terapia oncológica con el propósito de reducir o eliminar las alteraciones gingivales o periodontales <sup>(10)</sup>.

El colágeno hemostático puede utilizarse en la organización y la estabilización de coágulos, que por lo general son muy friables, también las esponjas de gelatina <sup>(5, 10)</sup>.

La aplicación de productos como el cianoacrilato ayuda a sellar sitios sangrantes y proteger coágulos organizados. Hay que tener cuidado de no perturbar la integridad de los coágulos, cuya eliminación pue-

de fomentar el sangrado. En casos severos de trombocitopenia y anemia se debe internar al paciente en un centro hospitalario y el equipo médico-oncológico evaluará la necesidad de recurrir a transfusiones de concentrado de plaquetas y/o concentrado de hematíes <sup>(5)</sup>.

## Neurotoxicidad

Ciertos fármacos antineoplásicos como los antimetabolitos (metotrexato) o los alcaloides de la vinca (vincristina y vinblastina) pueden causar neurotoxicidad directa <sup>(5, 9)</sup>. Puede haber síntomas a nivel general como insensibilidad, hormigueo, mareos, vómitos, ataxia, debilidad motora y confusión, y a nivel oral dolor mandibular profundo y pulsátil <sup>(5, 9)</sup>. Como este último síntoma también ocurre con la enfermedad aguda de la pulpa dental, es importante tener un historial completo y hacer un examen clínico oral cuando hay dolor; por lo general se necesitan Rx y exámenes de la vitalidad de la pulpa dental. Una vez que se haya diagnosticado correctamente, la neurotoxicidad se maneja apoyando al paciente, explicándole la corta duración de la misma y ofreciéndole orientación respecto al dolor <sup>(5)</sup>. Los síntomas generalmente se resuelven dentro de una semana después del cese de la QT. Ocasionalmente, la hipersensibilidad dental puede surgir semanas o meses después que el paciente haya discontinuado la QT. La aplicación tópica de fluoruro o dentífrico desensibilizante puede reducir la incomodidad. La RT también puede generar neurotoxicidad tardía (meses o años) dando síntomas como cefaleas, náuseas, vómitos y edema <sup>(4)</sup>.

## Complicaciones tardías o crónicas

Las complicaciones crónicas incluyen fibrosis y atrofia de la mucosa, xerostomía, caries por radiación, infecciones (candidiasis principalmente), necrosis de los tejidos blandos y ORN, disfunción del gusto (disgeusia/ageusia) y fibrosis muscular y cutánea <sup>(2)</sup>. Las complicaciones tardías de la RT surgen principalmente a causa de una lesión crónica en la vasculatura, las glándulas salivales, la mucosa, el tejido conjuntivo y los huesos. Los tipos y la severidad de estos cambios están relacionados directamente con la dosis total de la RT, el tamaño del fraccionamiento y la duración del mismo. Los cambios de las mucosas incluyen atrofia epitelial, vascularización reducida y fibrosis submucosa <sup>(2)</sup>. Estos trastornos producen una mucosa friable y atrófica. La fibrosis que implica al músculo, la piel, mucosas y la ATM dan lugar a una función oral comprometida.

## Caries dental secundaria a radiación

El riesgo de tener caries aumenta como efecto secundario a una serie de factores, entre ellos los cambios en la flora debido a la inmunosupresión y acidificación del pH, hiposialia, concentraciones reducidas de proteínas antimicrobianas salivales, malnutrición, dieta semisólida y rica en carbohidratos y pérdida de los elementos mineralizadores<sup>(22, 23)</sup>. Las superficies más afectadas son las cervicales<sup>(2, 9, 12-14, 22)</sup>. Hay que mantener una higiene oral óptima y evitar los alimentos y bebidas azucaradas<sup>(14, 22)</sup>. Se puede mejorar la resistencia a la caries usando fluoruros tópicos o fármacos remineralizantes. Se ha demostrado que realizar enjuagues con productos que contengan sales de Zn evita la formación de la placa bacteriana y reducen la acidez generada por ella<sup>(22)</sup>. Los iones de zinc inhiben el transporte de azúcares en *Streptococcus mutans* e interfieren en el metabolismo de la glucosa en *Streptococcus sobrinus*. Además el zinc tiene una alta capacidad de adhesión, se adhiere a la mucosa oral y se libera lentamente por horas y evita la formación del fosfato cálcico, principal componente del sarro. La hiposialia altera la capacidad de autolimpieza mecánica, contribuyendo así a la caries dental y a la enfermedad periodontal progresiva<sup>(5, 22, 23)</sup>. Hay mayor colonización de *Streptococcus mutans* y *Lactobacillus* que aumentan el riesgo de desarrollar caries<sup>(23)</sup>. Los fluoruros tópicos y los enjuagues de clorhexidina podrían reducir el índice de *Streptococcus mutans* pero no el de *Lactobacillus*. Los fármacos remineralizantes que contienen una alta concentración de fosfato de calcio y de fluoruro pueden ser efectivos<sup>(22)</sup>. Generalmente los pacientes sufren de hiposialia, mucositis e infecciones oportunistas lo que hace que la alimentación sea difícil y dolorosa. Por lo tanto se alimentan con una dieta blanda y rica en hidratos de carbono muy cariogénica, con lo que se aumenta el riesgo de caries e infecciones<sup>(2, 9, 14, 22)</sup>. La clave de estas medidas es evitar la caries postradiación y que de instalarse ésta, avance hasta un grado tal que sea necesaria la extracción de la pieza, con el riesgo latente de ORN<sup>(12, 22)</sup>.

## Disfunción mandibular

En los tumores de cabeza y cuello pueden desarrollarse síndromes musculoesqueléticos secundarios a la radiación y a la cirugía. Los pacientes pueden sufrir dolor por disfunción temporomandibular que incluye nervios, músculos de la masticación, ATMs y/o dientes<sup>(2)</sup>. Esta afección se correlaciona con hábitos de estrés y disfuncionales, incluso bruxismo. Las lesiones incluyen: fibrosis de los tejidos blandos, trismus, discontinuidad mandibular y/o maxilar provocada por la

pérdida de sustancia ósea que genera la resección quirúrgica del tumor, y hábitos parafuncionales relacionados con tensión emocional causada por el cáncer y su tratamiento. El trismus suele aparecer a los 3–6 meses después de la RT y es mucho más frecuente cuando la dosis supera los 70 Gy<sup>(2)</sup>. Los métodos estándar para manejar este trastorno son el uso de relajantes musculares o de fármacos ansiolíticos acompañados de mecanoterapia como aplicaciones de calor húmedo, masaje y extensión suave de las ATM<sup>(2)</sup>. Para los pacientes con propensión a padecer bruxismo durante el sueño, podría resultar valioso el uso de aparatos protéticos ideados para reducir la severidad de la fibrosis como algunas placas neuromiorrelajantes. Es importante que estos enfoques se instituyan antes del desarrollo del trismus. De presentarse alteraciones clínicas significativas, se puede pensar en utilizar varios enfoques, incluso estabilización de la oclusión, inyección al punto gatillo y otras estrategias para controlar el dolor<sup>(2)</sup>.

## Enfermedad de injerto contra huésped

El trasplante de células hematopoyéticas de la médula ósea para tratar neoplasias hematológicas y no hematológicas es cada día más común<sup>(24, 25)</sup>. El rechazo al injerto depende del reconocimiento por parte del hospedero del tejido injertado como ajeno y el rechazo es tanto celular como humoral. En la enfermedad de injerto contra huésped (EICH) ocurre lo contrario, aquí las células inmunocompetentes o sus precursoras trasplantadas reconocen a los antígenos del hospedero como ajenos y reaccionan contra él, ya que el sistema inmunitario del hospedero está disminuido. Es por esta razón que los trasplantes se hacen entre individuos histocompatibles. Debido a que la EICH es mediada por linfocitos T últimamente se están eliminando estas células del donante, pero también se ha observado que al hacerlo hay mayor índice de fracasos del injerto y de recidivas tumorales<sup>(4, 25)</sup>. La lesión puede afectar los tejidos orales y suele imitar a las enfermedades autoinmunes que ocurren naturalmente como el liquen plano oral, forma erosiva, lupus eritematoso, esclerodermia y el Síndrome de Sjögren<sup>(25)</sup>. Existen dos variantes de EICH, aguda y crónica. La EICH aguda puede presentarse tempranamente, incluso dos o tres semanas después del trasplante; sus manifestaciones típicas se observan en la mucosa, piel, hígado, intestinos y sistema inmunitario. En la piel se observa exantema, descamación y se puede observar también ictericia. También ocurre diarrea sanguinolenta e inmunodeficiencia caracterizada por una neumonitis por CMV<sup>(4)</sup>. Los cambios de

la EICH crónica pueden reconocerse a partir del día 70 posterior al trasplante. El patrón y los tipos de lesiones observados en la EICH aguda se ven también en la EICH crónica pero más acentuados. Hay estenosis esofágica, involución del timo, agotamiento linfocítico e infecciones oportunistas que pueden llevar a la muerte<sup>(3)</sup>. La EICH crónica puede terminar en la aparición de recidivas tumorales a corto y mediano plazo<sup>(25)</sup>. Las manifestaciones orales pueden ser hiposialia, mucositis, sensibilidad, dolor e infecciones oportunistas<sup>(25)</sup>. Estas patologías aumentan ante el consumo de especias, alcoholes y sabores artificiales, especialmente el sabor menta en dentífricos y productos de higiene oral ya que generan irritación y conducen a la odinofagia, caquexia, etc. Se recomienda no consumir alcohol, ni condimentos y sustituir la pasta de dientes tradicional por geles fluorados. Estos geles fluorados presentan como ventajas que no tienen abrasivos como algunos dentífricos (carbonato cálcico) ni detergentes (lauryl sulfato de sodio), su concentración de flúor es mayor, y también pueden tener CHX que actúa como antiséptico. Se pueden usar los de aplicación profesional que son de alta dosis y baja frecuencia de aplicación o los de uso domiciliario que son de concentración más baja y mayor frecuencia de aplicación. Se deben preferir los geles fluorados tixotrópicos y de pH neutro que son a base de FNa al 2% y liberan 9040 ppm de ion fluoruro. Los geles a base de flúor fosfato acidulado se desaconsejan ya que su pH varía en valores de 3 o 4<sup>(20,21,24)</sup>. La biopsia de la mucosa oral o de las glándulas salivales labiales, puede ser conveniente para el establecimiento de un diagnóstico final. La presencia de infiltrado linfocítico (grado I) con necrosis de células epiteliales (grado II) constituye la base para el diagnóstico de la EICH. En casos de resultados de exámenes ambiguos, la biopsia puede mejorar el reconocimiento de la evolución oral. Para el manejo de la EICH oral se deben hacer controles periódicos estrictos a modo de reconocer tumores en su estado inicial<sup>(24)</sup>. Para las lesiones orales menores se puede usar un amplio arsenal de medicamentos como:

- Esteroides tópicos, como dexametasona o beta metasona, que impiden la respuesta inflamatoria y también son inmunosupresores.
- Antimicóticos tópicos, como daktarin, que impiden la sobreinfección micótica de lesiones.
- Antimicóticos sistémicos, como fluconazol.
- Sialogogos, como la pilocarpina, que disminuyen la hiposialia al estimular la secreción salival y mejoran la condición de la mucosa oral.
- Anestésicos tópicos, como lidocaína, que alivian el dolor provocado por la lesiones mucosas expuestas.

El tratamiento odontológico de las lesiones orales dependerá de la elección terapéutica adecuada a cada caso en particular. La terapia sistémica es con prednisona, ciclosporina y otros fármacos inmunosupresores, todos de exclusiva interconsulta con el médico<sup>(4)</sup>.

### Necrosis de los tejidos blandos

La necrosis y la infección secundaria de tejidos previamente irradiados son una complicación seria para los pacientes que han recibido radiación para tumores de la cabeza y el cuello<sup>(14,22,23)</sup>. Hay cambios crónicos que implican a los huesos y a la mucosa y son el resultado de trastornos hipovasculares, hipo-celulares e hipóxicos<sup>(2)</sup>. La necrosis de los tejidos blandos puede afectar cualquier superficie de la mucosa oral, si bien las superficies no queratinizadas parecen enfrentarse a un riesgo moderadamente más alto: pilares amigdalinos anteriores, cresta milohioidea, flanco lingual, etc. Estas lesiones aparecen entre dos meses a un año después de la terapia oncológica y son asintomáticas, por ello la importancia de los controles odontológicos periódicos. La necrosis de tejidos blandos ocurre debido a la muerte de las células del endotelio, seguida por la migración de fibroblastos que deponen colágeno generando fibrosis<sup>(2,12,14)</sup>. El trauma y las lesiones orales pueden generar lesiones necróticas de tejido blando no cicatrizantes, si bien pueden ocurrir lesiones espontáneas. La necrosis del tejido blando comienza como una ulceración superficial que puede aumentar en diámetro y profundidad dejando en ocasiones hueso desnudo, puerta de entrada a la infección y posterior ORN<sup>(2,12,14)</sup>. Para su tratamiento es indispensable la instalación previa de una rutina diaria de higiene ayudada por enjuagues de agua oxigenada al 0,5% o soluciones desinfectantes sin alcohol como la clorhexidina<sup>(2,12,22)</sup>.

### ORN

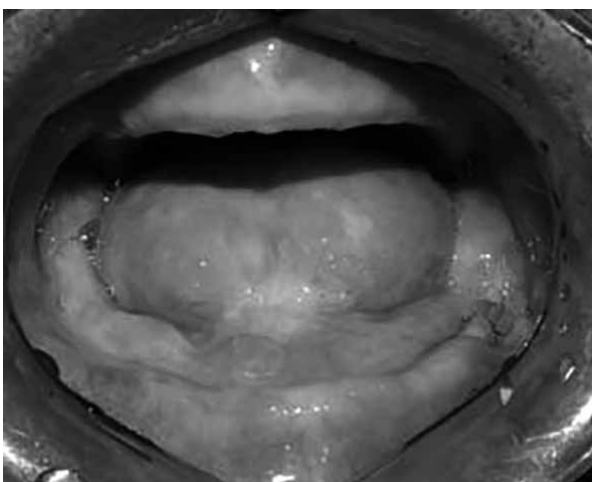
La primera vez que se reportó necrosis ósea consecutiva a la RT fue en 1926. La ORN significa la muerte del hueso irradiado y clínicamente es la exposición de hueso irradiado que no cura por un período de 3 meses sin que haya tumor recurrente o persistente. El grado de afectación puede ir desde la lesión de sólo tejidos blandos hasta la exposición de hueso necrótico. La patogénesis de la ORN aún no está del todo clara pero parecen intervenir fenómenos como formación de radicales libres, atrofia fibrosa, disfunción endotelial, inflamación, trombosis microvascular, etc. La teoría más aceptada es la de Marx que plantea hipovascularidad, hipocelularidad e hipoxia. Estos des-

órdenes metabólicos y homeostáticos generan lesiones que no curan <sup>(12, 26-29)</sup>. Hoy en día hay técnicas más avanzadas como la RT de intensidad modulada, o *Intensity-Modulated Radiation Therapy* (IMRT) por sus siglas en inglés. La IMRT es una modalidad avanzada de radioterapia de alta precisión que utiliza aceleradores lineales de rayos X controlados por computadora para administrar dosis de radiación precisas a un tumor maligno o áreas específicas dentro del tumor. La IMRT también hace posible enfocar dosis más altas en regiones dentro del tumor, al tiempo que se minimiza la exposición a la radiación en las estructuras circundantes normales. De esta manera sólo muy pequeñas áreas no tumorales son irradiadas reduciendo con esto el riesgo de complicaciones que conlleva el tratamiento oncológico tradicional. Un ejemplo de IMRT es la tomoterapia helicoidal que es una técnica de RT avanzada guiada por tomografía computada (TC) <sup>(27)</sup>. Las células óseas vulnerables son el endotelio vascular y los osteocitos. El hueso irradiado sufre una necrosis aséptica con pérdida de la regeneración y trombosis

de vasos sanguíneos ocurriendo trastornos hipovasculares, hipocelulares e hipóxicos que imposibilitan al hueso recuperarse adecuadamente de las agresiones <sup>(2, 13, 22, 26, 27, 31)</sup>. Los osteoblastos deben ser estimulados para que entren en mitosis, por ejemplo ante una lesión ellos se activan. Si bien se sabe que el hueso es uno de los tejidos más radiorresistentes del cuerpo, cuando surge un traumatismo, como puede ser en una extracción dentaria, el osteoblasto es estimulado a dividirse para reparar el daño, pero debido a la RQT estos están dañados y allí ocurre la muerte celular y la consecuente ORN <sup>(12, 26, 27)</sup>. Las características clínicas comprenden dolor, pérdida parcial o completa de la sensibilidad, fístulas orales y cutáneas, infecciones, eliminación natural de sequestros y fractura patológica (Figuras 1 y 2) <sup>(9, 12, 31)</sup>. En las Rx extraorales y OPT se pueden ver zonas radiolúcidas de osteólisis, sequestros y fracturas <sup>(2)</sup>. Para apreciar mejor la extensión y características de la lesión se puede recurrir a TC en 3D que combina los planos axial, coronal y sagital en una sola imagen.



**FIG. 1.** Fístula cutánea debida a ORN en un paciente que fue tratado de un carcinoma espinocelular de lengua. (Fotografía cedida por el Departamento de Cirugía Buco Máxilo Facial del Hospital Maciel).



**FIG. 2.** Exposición de un sequestro en el borde inferior izquierdo en el mismo paciente de la figura 1. (Fotografía cedida por el Departamento de Cirugía Buco Máxilo Facial del Hospital Maciel).



Su frecuencia varía entre el 5–22%, se presenta entre los 2 meses y 5 años después de finalizada la terapia oncológica, con un año como promedio. Se ve más afectada la mandíbula que el maxilar, debido a que el maxilar tiene mayor porcentaje de hueso esponjoso, es menos denso y más vascularizado que la mandíbula. La zona más comúnmente afectada es la de premolares y molares inferiores <sup>(12,26,27,29)</sup>. La evolución es bastante impredecible, puede ocurrir desde una curación espontánea o destrucción amplia por lo que la actitud en su inicio debe ser conservadora. En algunos casos es necesaria la hemimandibulectomía y su posterior reconstrucción <sup>(2,26,27)</sup>. Hay factores de riesgo que inciden en la frecuencia de la ORN: edad, trastornos metabólicos, malnutrición, alcoholismo, tabaquismo, drogadicción, dosis de radiación, localización del tumor, QT conjunta, uso nocturno de prótesis, traumatismos, infecciones, bruxismo, extracciones dentarias post RT, etc. <sup>(2,12,26,27)</sup>. El hueso afectado por ORN es incapaz de repararse debidamente y puede ocurrir una fractura patológica <sup>(14)</sup>. Los pacientes que han recibido altas dosis de RT en cabeza y cuello (60–70 Gy) corren el riesgo de desarrollar ORN en cualquier momento de su vida, dosis menores a 60 Gy no suelen producir ORN <sup>(2,12,14)</sup>. El tratamiento de la ORN se debe centrar en la prevención, la cual comienza con atención oral y odontológica integral antes de la RQT <sup>(2,12)</sup>. En caso de que ocurra ORN los antibióticos tópicos o antisépticos como la CHX pueden contribuir a la resolución de la herida. Entre los ATB, la tetraciclina es la más indicada en dosis de 250 mg, vía oral 4 veces por día por 10 días combinada o no con 200 mg, vía oral de metronidazol 3 veces por día para las bacterias anaeróbicas <sup>(12)</sup>. En caso de ser necesaria una secuestrectomía se hará incisión sobre la cresta alveolar y se extirpará todo el hueso necrótico hasta que aparezcan zonas sangrantes <sup>(2,12,14,26,27)</sup>. Se recomienda la terapia de oxígeno hiperbárico (OHB) para la prevención y manejo de la ORN, así como para reducir la hiposialia. Se ha informado que la terapia de OHB aumenta la oxigenación del tejido irradiado, promueve la angiogénesis, afianza la repoblación de osteoblastos, mejora la función de los fibroblastos y tiene acción bacteriostática y/o bactericida <sup>(12,23)</sup>. La terapia de OHB suele indicarse en forma de 20 a 30 sesiones de hora y media, una vez por día, en cámaras con oxígeno al 100% y de 2 a 2,5 atmósferas de presión <sup>(2,9,23)</sup>. Otra alternativa al OHB para evitar la ORN puede ser la estimulación electromagnética de 20 gauss y 5A/cm<sup>2</sup> por electrodos en la zona a tratar 12 horas por día durante varios meses. El campo electromagnético favorecería la angiogénesis, que es la clave para la curación de la ORN, y promueve la captación de calcio <sup>(26)</sup>. En caso de no ser posible, se

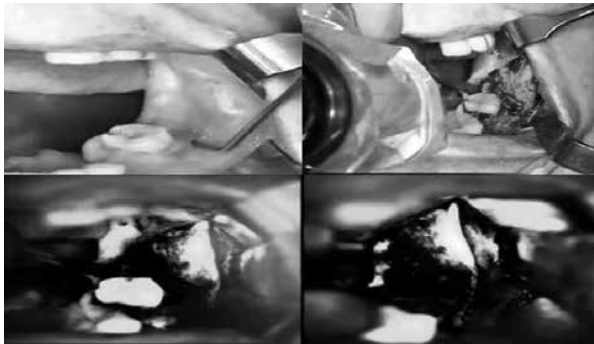
puede usar láser infrarrojo de 30 W, 50–60 Hz de frecuencia en 3 sesiones de 20 minutos después de la cirugía <sup>(2)</sup>. También se puede usar ultrasonido el cual ha quedado demostrado que promueve la angiogénesis, estimula los osteoblastos, promueve la proliferación celular, etc. <sup>(27)</sup>. Otra alternativa es el uso de agentes antioxidantes como el tocoferol o vitamina E y la pentoxifilina que actúan sinérgicamente como potentes agentes antifibróticos <sup>(27)</sup>. El uso de esteroides antes o después de la RT reduce la incidencia de la ORN en un 96% al evitar la primera fase de esta que es la etapa inflamatoria <sup>(27)</sup>. El uso de la hormona tiroidea calcitonina, plasma rico en plaquetas y moléculas biológicas como la proteína morfogenética ósea está en estudio en animales <sup>(2,27,29)</sup>. El consenso es que se debe preferir la terapia de OHB por sobre las otras terapias, mucho más teniendo en cuenta que con estas alternativas aún no se ha demostrado su efectividad o están en etapa de experimentación.

### Osteonecrosis por bifosfonatos

La administración intravenosa de bifosfonatos es muy usual para el tratamiento de la osteoporosis, osteopenia, osteogénesis imperfecta, enfermedad de Paget, aliviar el dolor óseo en pacientes que tienen lesiones osteolíticas, hipercalcemia, metástasis óseas, así como en pacientes con cáncer de mama, pulmón, próstata y enfermedad ósea asociada a neoplasmas. Estos fármacos pueden desencadenar osteonecrosis por bifosfonatos (ONB) en los maxilares aunque éstos no hayan sido irradiados y el primer caso fue descrito en el 2003 por Marx <sup>(30)</sup>. Sin embargo la administración vía oral no es tan riesgosa como la intravenosa, esta última es exclusiva de uso oncológico <sup>(26,29)</sup>. En la ONB ocurre una potente inhibición de la actividad de los osteoclastos, reducción de la actividad de los osteoblastos, facilitación de su apoptosis (muerte celular programada del osteoclasto) y la neogénesis (regeneración de los tejidos) se ve dificultada <sup>(26)</sup>. También se ha demostrado que el nitrógeno presente en los bifosfonatos afecta la integridad de la mucosa al atacar a los queratinocitos. La incidencia de estos efectos indeseados dependen de la edad del paciente, dosis, duración del tratamiento, medicación concomitante (esteroides), cirugías orales, traumatismos y la vía de administración de los bifosfonatos: zoledronato, pamidronato (administración intravenosa), ibandronato (administración intravenosa y oral), alendronato (administración oral), etc. Por lo tanto, aquellos pacientes que vayan a ser tratados con bifosfonatos deben previamente ser sometidos al mismo protocolo de atención odontológica que se describe en este

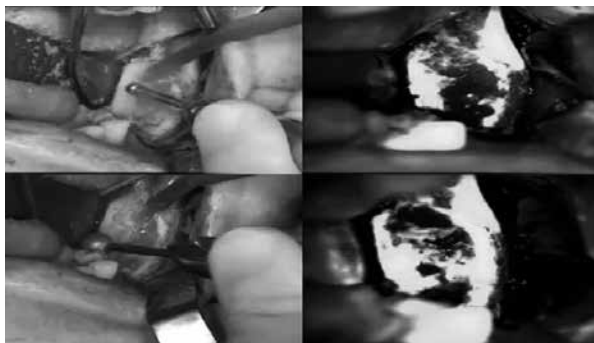
**FIG. 3.**

Necrosis ósea por bifosfonatos en estadio 0 (AAOMFS 2009), no hay hueso expuesto, hay fistula en el 37 (arriba, izquierda). El paciente fue tratado con doxiciclina durante 10 días antes de la cirugía. Al exponer la zona a una lámpara fluorescente (arriba, derecha) la zona sana adquiere un tono verde (abajo, izquierda). Exodoncia de pieza dentaria involucrada (abajo, derecha). Fotografía cedida por el Dr. Christoph Pautke, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Munich, Germany.



**FIG. 4.**

Secuencia, continuación del caso anterior, se aprecia tinción con tetraciclina en zonas de hueso viable. El hueso necrótico y los secuestros no se tiñen y deben ser eliminados por osteotomía hasta encontrar hueso vital. Fotografía cedida por el Dr. Christoph Pautke, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, University of Munich, Germany.



trabajo para los pacientes oncológicos. Algunos estudios indican que en caso de que el paciente ya se encuentre en tratamiento se debe consultar al médico tratante sobre la posibilidad de suspender el mismo tres meses antes de la cirugía oral y restablecerlo cuando la herida haya reparado completamente, aunque la suspensión no disminuye el riesgo ya que los bifosfonatos permanecen acumulados y activos durante muchos años, sobre todo en los pacientes tratados por vía intravenosa (26, 29). Para la resección de zonas necróticas actualmente se usa una técnica de cirugía guiada por RM auxiliada con la administración

previa de tetraciclina (doxiciclina 100 mg/2 veces por día) durante 10 días, que al ser expuesta a una fuente de luz de 400–460 nm de longitud de onda con la lámpara de Wood, se vuelve fluorescente y permite ver con exactitud los límites de la zona necrótica, demarcando así los límites exactos de la zona a reseca (Figs. 3 y 4) (26, 30, 31).

### Anomalías del desarrollo craneofacial y dental

Otra complicación tardía son las anomalías del crecimiento y del desarrollo general en los pacientes pediátricos y la emergencia de tumores secundarios en la región de la cabeza y el cuello (2, 28). Tanto la RT como la QT afectan los mecanismos neuroendocrinos que regulan el crecimiento (28). En cuanto al área que le compete al odontólogo una complicación que se presenta con frecuencia en los sobrevivientes de cáncer a largo plazo que recibieron altas dosis de RQT en cabeza y cuello por neoplasias infantiles es el crecimiento y desarrollo craneofacial y dental alterados en un 55%. Dosis tan bajas como 4 Gy afectan el desarrollo dental normal (2, 28). Los trastornos del desarrollo en los niños tratados cuando son menores de 12 años de edad por lo general afectan el tamaño, color, forma y erupción de los dientes, además del desarrollo craneofacial. Sin embargo, no hay tanta diferencia en cuanto al período de erupción comparado con niños sanos; por otra parte, es muy común la impactación de los caninos en el maxilar (2). La formación anormal de los dientes se manifiesta como microdontia que es un cuadro en que el diente tiene un tamaño reducido de la corona, raíces más cortas y cónicas y cierre apical prematuro. Ocasionalmente puede ocurrir la agenesia completa (2, 28). También se pueden ver opacidades blancas, amarillas o marrones (28). Se sospecha que los ameloblastos son más resistentes a la radiación que los odontoblastos y se sabe que el germen dentario sin calcificar es más sensible a la radiación (2). El tamaño acortado de la raíz se relaciona con procesos alveolares reducidos que, a su vez, reducen la dimensión vertical oclusal. Además, la lesión inducida a los centros de crecimiento maxilar y mandibular puede afectar toda la maduración del complejo craneofacial. La mandíbula es más sensible que el maxilar, debido al tipo de hueso, y el cóndilo mandibular es muy sensible por contener cartílago de crecimiento y de afectarse puede generar alteraciones en una o ambas ATM, desórdenes craneomandibulares, micrognatismo y retrusión mandibular con clásico “perfil de pájaro” (2, 28). Dependiendo del tumor y su localización estos cambios pueden ser simétricos, aunque no es lo más común, y el

efecto no siempre es obvio clínicamente; por lo tanto es necesario realizar un análisis cefalométrico para determinar la amplitud de la afección. Se han detectado variaciones leves a importantes de los valores cefalométricos normales dependiendo del análisis y los puntos analizados. El tratamiento de esta complicación es preventivo mediante la participación del equipo multidisciplinario en cuanto al uso de radio y quimioprotectores, ya que incluso en los casos de irradiación total el complejo craneofacial recibe más del 20% de esa radiación<sup>(28)</sup>. El tratamiento luego de la terapia oncológica debe ser correctivo mediante ortodoncia y cirugía. La terapia con hormona de crecimiento puede ser otra opción, pero ésta obviamente escapa a la profesión odontológica.

### Tratamiento odontológico posterior a la terapia oncológica

En esta etapa se debe controlar periódicamente la eficacia de las medidas de higiene oral establecidas, controlar el estado de salud oral y la eficacia de las restauraciones realizadas antes de la terapia oncológica. También se deben diagnosticar las lesiones y/o patologías encontradas y realizar su tratamiento lo antes posible. Es de especial importancia la realización de una OPT cada seis meses para detectar una posible ORN<sup>(2, 9, 24)</sup>. Hay que tener en cuenta que los pacientes de cáncer sometidos a QT de altas dosis, RT o a ambos suelen presentar cansancio relacionado ya sea con la enfermedad o con su tratamiento, caquexia, depresión, y todo esto contribuye a que obedezca pobremente a los protocolos de higiene oral ideados para reducir al mínimo el riesgo de complicaciones<sup>(2, 9, 24)</sup>. Por lo tanto se le debe recordar al paciente que la higiene oral sistemática y rutinaria es importante para reducir la incidencia y la severidad de las secuelas orales de la terapia contra el cáncer y motivarlos en su compromiso. Las prótesis dentales pueden utilizarse para retener medicamentos necesarios para la higiene bucal como antibióticos o antimicóticos<sup>(2, 9, 24)</sup>. Todas estas medidas de higiene cobran mayor importancia si hay hiposialia, ya que la placa y el detrito de los alimentos pueden acumularse como resultado de la función salival reducida y podría ser necesario aumentar la frecuencia de la higiene. Si se ha planeado bien el protocolo de atención odontológica previo a la terapia oncológica no se concibe la realización de exodoncias postradiación, esto sólo es admisible en casos en que el paciente ha sido negligente en su higiene. De ser así, en lo posible se debe evitar hacer exodoncias entre los 2 meses y un año luego de la radiación por el riesgo de ORN<sup>(2, 9, 12, 13, 24, 27)</sup>.

En caso de no poder esperar tanto tiempo se puede recurrir al siguiente protocolo:

- Sesiones de OHB para reducir el riesgo de ORN, en régimen de 20 sesiones antes de la cirugía y 10 sesiones después<sup>(2, 9, 12, 24)</sup>.
- Se debe hacer una buena cobertura antibiótica con penicilina G 1 millón de U.I. antes de la extracción y 500 mg de penicilina V vía oral 4 veces al día por 10 días, comenzando 1 hora después de la administración intravenosa. En los alérgicos a la penicilina se dará 1 gr. de eritromicina 1 hora antes de la cirugía y 500 mg de eritromicina oral 4 veces al día por 10 días<sup>(2, 9, 12, 24)</sup>. También existen otros protocolos.
- En caso de no poder hacer terapia de OHB se puede recurrir una semana antes de la cirugía a la pentoxifilina 400 mg dos veces al día junto con 1000 UI de vitamina E y luego de la cirugía continuar por 7 semanas más<sup>(24, 27)</sup>.
- En la cirugía se hará colgajo y sutura cubriendo bien todo el hueso. Otro aspecto a considerar es restablecer la función y la estética oral y facial, en la medida de lo posible, luego de la cirugía y RQT en cabeza y cuello<sup>(2, 9, 12, 14)</sup>. Para ello se puede recurrir a las prótesis orales y/o buco máxilo faciales implantosoportadas con un grado de éxito variable que depende de muchos factores, entre ellos el más importante es la dosis de radiación. Para obtener un mayor índice de éxito se deben seguir las siguientes sugerencias:
  - Esperar un año o dos luego de finalizada la RT.
  - Debe haber un buen estado de salud general y un número normal de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.
  - No son candidatos los pacientes fumadores, alcohólicos o con mala higiene.
  - Durante la instalación del implante evitar los vasoconstrictores, usar turbinas a bajas revoluciones, abundante irrigación y técnica lo más atraumática posible.
  - Usar implantes recubiertos con hidroxiapatita para favorecer la oseointegración.
  - Esperar 6–8 meses antes de cargar el implante para que haya una buena oseointegración y no usar prótesis de transición. Recordemos que el terreno sobre el que vamos a instalar los implantes no es el mejor debido a la RT.
  - Control periódico estricto para evaluar los resultados e instalar tratamiento oportuno en caso de complicaciones.
  - La terapia de OHB, con el mismo protocolo utilizado en casos de extracción postradiación, incrementa la tasa de éxitos.

- La prótesis debe proveer el mayor diseño higiénico posible (2, 9, 12, 14, 24).

## Reconstrucción quirúrgica de defectos y prótesis buco máxilo facial

En los casos de neoplasias muy severas, o de ORN, en la región buco máxilo facial quedan defectos quirúrgicos extensos tanto en tejidos duros como en tejidos blandos que deben, en lo posible, reconstruirse para ofrecer funcionalidad y continuidad estética (Fig. 5).

### FIG. 5.

OPT post operatoria del caso visto en las Fig. 1 y 2 con reconstrucción con placa luego de removido el secuestro 2.7. Del lado derecho no fue necesaria la placa al conservarse la basal. Fotografía cedida por el Departamento de Cirugía BMF del Hospital Maciel.



Es muy común ver pacientes que han sido sometidos a cirugías muy extensas como la hemimandibulectomía con o sin implicación articular que deben ser solucionadas con injertos de cresta ilíaca, costilla, injerto vascularizado de peroné o la técnica más indicada para cada caso (2). De necesitarse la cirugía, se recomienda el mismo protocolo de terapia de OHB usado para prevenir la ORN. Si se realiza la reconstrucción inmediata (de preferencia), no se hace OHB. Esta reconstrucción debe ser realizada lo más inmediatamente posible, lo ideal es que se realice al mismo tiempo que la cirugía oncológica. O sea, al mismo tiempo que se crea el defecto se debe realizar la reconstrucción y de esta manera evitar la distorsión de los tejidos remanentes (12, 14).

## CONCLUSIONES

En este artículo hemos visto cómo el tratamiento oncológico intensivo produce un gran número de complicaciones y/o secuelas en la mucosa oral, muchas de ellas muy graves e incluso mortales. La mucosa oral es muy sensible a ellas por su alta tasa de renovación, la microflora diversa, los traumatismos y otros factores ya descritos. Para evitar o disminuir la incidencia de

estas complicaciones el odontólogo debe ser una pieza clave en el equipo multidisciplinario y posicionarse en la primera línea de prevención y defensa. Su participación debe establecerse antes, durante y después del tratamiento oncológico propiamente dicho, debe existir una correcta interrelación y comunicación fluida entre todos los integrantes del equipo oncológico multidisciplinario para de esta manera buscar el mejor resultado posible del tratamiento oncológico, lo que repercutirá favorablemente en la cantidad y calidad de la sobrevida del paciente.

## Agradecimientos

A los Dres. José Crestanello, Claudio Fernández y Augusto Robano del Departamento de Cirugía BMF del Hospital Maciel y al Dr. Christoph Pautke (M.D, D.D.S. Ph.D.) Director Médico Asistente del Dept. de Cirugía BMF I de la Universidad de Munich por la cesión de fotos.

## Referencias

1. Lanza Echeveste, D. G.: Tratamiento odontológico integral del paciente oncológico. Parte 1. Odontoestomatología. Mayo 2011; XIII, (17): 14–25.
2. Gay Escoda C & Berini Aytés L. Cirugía bucal. 1ª Edición. España. Ediciones Ergon S.A. 1999. Capítulo 24.
3. Garfunkel AA. Oral mucositis. The search for a solution. N. Eng. J. Med. 2004; 351 (25), 2649–2651.
4. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins & Cotran Patología estructural y funcional. 7ªed. Elsevier España. 2005.
5. Mealey BL, Semba SE. & Hallmon WW. Dentistry and the cancer patient: Part 1—Oral manifestations and complications of chemotherapy. Compend. 1994, 15 (10): 1252–1261.
6. Pasqualotto AC, Rosa DD, Medeiros LR et al. Candidaemia and cancer: patients are not all the same. BMC Infect Dis; 2006, 6: 50.
7. Akintoye SO, Brennan MT, Graber CJ et al. A retrospective investigation of advanced periodontal disease as a risk factor for septicemia in hematopoietic stem cell and bone marrow transplant recipients. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod. 2002, 94 (5): 581588.
8. Pumarola A, Rodríguez-Torres A, García-Rodríguez JA et al. Microbiología y parasitología médica. 2ª Edición. España. Masson, S.A. 1998.
9. De Vita Jr VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principles & practice of oncology. 5ed. Philadelphia: Lippincott–Raven, 1997.
10. Bensadoun RJ, Patton LL, Lalla RV et al. Oropharyngeal candidiasis in head and neck cancer patients treated with radiation: update 2011. Support Care Cancer. 2011, 19(6): 737–44.
11. Garg A & Guez G. Head and neck cancer, dental implants, and dental oncology. Dent. Update. 2011, 22(1): 1–8.
12. Yang C, Gong W, Lu J et al. Antifungal drug susceptibility of oral Candida albicans isolates may be associated with apoptotic responses to Amphotericin B. J. Oral Pathol. & Med.; 2010, 39(2): 182–7.
13. Langdon JD & Henk JM. Malignant tumours of the mouth, jaws et salivary glands. 2nd Edition. England. Edward Arnold Editors. 1995.

14. Regezi JA, Sciubba JJ. Patología bucal. Correlaciones clinicopatológicas. 3ª Edición. México. Mc Graw–Hill Interamericana. 2006.
15. Barclay SC, Turani D. Current practice in dental oncology in the U.K. Dent. Update. 2010, 37(8): 555–561.
16. Corvo R, Amichetti M, Ascarelli A, et al: Effects of fluconazole in the prophylaxis of oropharyngeal candidiasis in patients undergoing radiotherapy for head and neck tumour: results from a double–blind placebo–controlled trial. Eur. J. Cancer Care. 2008, 17(3): 270–7.
17. Parikh PM & Davison SP. Herpes zoster after reconstruction for head and neck cancer. Plast. Reconstr. Surg. 2008, 122(6): 211e–213e.
18. Epstein JB, Gorsky M, Hancock P, et al.: The prevalence of herpes simplex virus shedding and infection in the oral cavity of seropositive patients undergoing head and neck radiation therapy. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod. 2002, 94 (6): 712–716.
19. Lugliè PF, Mura G, Mura A, et al.: Prevenzione delle paradontopatie e delle stomatomucositi in corso di chemioterapia antineoplastica. Studio clinico. Minerva Stomatol. 2002, 51 (6): 231–239.
20. Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ed. México: Mc Graw–Hill Interamericana. 2003. Volumen II, Sección IX. Capítulo 52, p 1371–1387.
21. Abdelsayed RA, Sumner T, Allen CM, et al. Oral precancerous and malignant lesions associated with graft–versus–host disease: Report of 2 cases. Oral Surg, Oral Med, Oral Pathol, Oral Radiol, Endod. 2002, 93 (1): 75–80.
22. Bonan PR, Lopes MA, Pires FR, et al. Dental management of low socioeconomic level patients before radiotherapy of the head and neck with special emphasis on the prevention of osteoradionecrosis. Braz. Dent. J. 2006, 17(4): 336–42.
23. Cankar K, Finderle Z, Jan J. The effect of hyperbaric oxygenation on post-radiation xerostomia and saliva in patients with head and neck tumours. Caries Res. 2011, 45(2): 136–41.
24. Sennhenn–Kirchner S, Freund F, Grundmann S et al. Dental therapy before and after radiotherapy—an evaluation on patients with head and neck malignancies. Clin. Oral Investig. 2009, 13(2): 157–64.
25. Flowers M.E, Inamoto Y, Carpenter PA, et al: Comparative analysis of risk factors for acute graft–versus–host disease and for chronic graft–versus–host disease according to National Institutes of Health consensus criteria. Blood. 2011, 117(11): 3214–9.
26. Madrid C, Bouferrache K, Abarca M, et al. Bisphosphonate–related osteonecrosis of the jaws: How to manage cancer patients. Oral Oncol. 2010, 46(6): 468–470.
27. Madrid C, Bouferrache K, Abarca, M, et al.: Osteoradionecrosis: an update. Oral Oncol. 2010, 46(6): 471–474.
28. Sabater Recolons MM, Rodríguez de Rivera Campillo ME, López López J & Chimenos Küstner E. Manifestaciones orales secundarias al tratamiento oncológico. Pautas de actuación odontológica. Av. Odontostomatol. 2006, 22(6): 335–342.
29. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate–Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. J. Oral Maxillofac. Surg. 2009 Suppl. 1, 67:2–12.
30. Pautke C, Bauer F, Tischer T et al. Fluorescence–guided bone resection in bisphosphonate–associated osteonecrosis of the jaws. J. Oral Maxillofac. Surg. 2009, 67:471–476.
31. Pautke C, Bauer F, Bissinger O et al. Tetracycline bone fluorescence: A valuable marker for osteonecrosis characterization and therapy. J. Oral Maxillofac. Surg. 2010, 68:125–129.

# OBJETIVOS PERÍODO 2015-2017

## Sociedad de Oncología Médica y Pediátrica del Uruguay

### Estimados colegas oncólogos:

De acuerdo a los objetivos planteados para el período 2015-2017, se comenzó a trabajar en el tema de **acceso a medicamentos de alto costo**, problemática que nos afecta a diario en nuestra práctica oncológica. En este sentido se convocó a una Asamblea General Extraordinaria donde se decidió la conformación de una comisión que está comenzando a trabajar en este tema. Así mismo, en el marco del **XIV Congreso Uruguayo de Oncología** se realizó una mesa interdisciplinaria: *Barreras en el acceso a medicamentos de alto costo*, donde participaron varios de los actores involucrados en esta problemática.

Durante la Primera Actividad de Sompu 2017 se realizó una conferencia a cargo de la Dra. Ismael: *Evaluación fármaco-económica de medicamentos de alta tecnología. Criterios de costo/efectividad*.

En lo que refiere al tema **prevención y control del cáncer**, se realizó en el marco de la celebración del día internacional del cáncer de colon, actividades de difusión en prensa y una intervención urbana en la zona de Kibón, en busca de generar conciencia sobre esta patología, finalizando la actividad con el encendido de luces azules, color que representa a la enfermedad, para iluminar las letras del cartel de Montevideo.

Se preveen actividades en el tema prevención de similares características para este año.

En lo que refiere a la **secretaría gremial**:

*Cargos de alta dedicación en Oncología*: la Sompu viene trabajando en forma continua desde 2012 (momento en que se firmaron los acuerdos CAD en los consejos de salarios) en el ámbito del SMU. Hemos presentado una propuesta para la especialidad acorde a la realidad nacional para el ámbito mutual y público, que oportunamente la hemos consultado con la Cátedra y los Servicios de oncología mutuales, presentada y aprobada en asamblea de la Sompu

y publicada en esta revista, detallando las funciones y carga horaria para las diversas opciones.

La unidad de negociación colectiva del SMU nos ha manifestado en reiteradas ocasiones, ante reclamos de la Sompu en relación al lento avance, las enormes dificultades que han tenido en la Comisión interinstitucional del Consejo de Trabajo para poder implementar CAD en especialidades médicas, entre ellas la Oncología Médica. Actualmente nuestra especialidad forma parte de las 18 especialidades que el SMU desea concretar los CAD en las negociaciones de 2017.

Los CAD tienen limitante numérica de financiación y por lo tanto, no se beneficiarán del mismo todos los colegas especialistas. Por tal motivo, paralelamente se viene trabajando en mejorar los salarios de los Oncólogos en general. A las propuestas ya presentadas al SMU (que no fueron tomadas por las empresas) para ser llevadas a los Consejos de salarios, donde se propuso el cobro por acto médico en la indicación de quimioterapia, el pago de las horas administrativas por llenado de protocolos, las horas dedicadas a instancias judiciales, hemos acompañado las posturas de recuperación salarial y no pérdida del salario real en ambos ámbitos, y para la rendición de cuentas la propuesta de trazar un cronograma en años, con aumentos programados, para lograr la equiparación salarial público-privada en un lapso razonable.

Se recuerda a nuestros socios que ninguna autoridad actual reconoce a las sociedades científicas como representantes sindicales, por lo que dependemos (por ley) del sindicato con mayor número de afiliados (SMU) para las negociaciones colectivas y representatividad sindical.

Para finalizar les recordamos que *la SOMPU está abierta a recibir inquietudes, propuestas y con disposición a trabajar en conjunto con todos nuestros socios*.

## Normas de publicación

## GENERALIDADES

La Revista adoptará la licencia Creative Commons: Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada

<http://creativecommons.org/>

que permite al usuario acceder, compartir y distribuir el material con fines no comerciales.

Las opiniones o declaraciones expresadas en la revista reflejan los puntos de vista de los autores y no representan la opinión oficial del Consejo Editorial, a menos que se lo señale expresamente.

### Presentación del trabajo

Los trabajos deben presentarse de acuerdo a las siguientes normas:

Las páginas deben numerarse consecutivamente abajo y al centro.

Tablas y figuras: debe señalarse en el texto el lugar donde referir la tabla o a la figura. **(No incluir ni tablas ni figuras en el texto)**. Cada tabla o ilustración debe imprimirse en papel por separado con el título y la leyenda correspondiente y debe guardarse en el CD, pendrive o documento electrónico en un archivo separado, siempre identificadas en los textos.

**Página del título.** Debe incluir:

- Título del artículo redactado en forma concisa pero informativa, con subtítulos si corresponde.
- Nombre completo de cada autor, con la mención del grado académico más alto.
- Cargos docentes o científicos que ocupa (n), nombre del departamento, institución o dependencia de actúa (n).
- Nombre del departamento o institución responsable.
- Nombre, dirección, teléfono, fax o e-mail del autor responsable de la correspondencia acerca del manuscrito.
- La fuente o apoyo en forma de subvenciones, equipos, fármacos o todos ellos.

### Resúmenes y palabras clave:

La segunda página del manuscrito debe contener un **resumen en español, portugués e inglés**, de **no más de 250 palabras ordenado de la siguiente manera**: Introducción, Material y Método, Resultados, Conclusiones, donde se establezcan los objetivos del estudio o investigación, los procedimientos básicos, los principales descubrimientos y las conclusiones finales. Deben enfatizarse los aspectos nuevos e importantes del estudio y las observaciones.

Se debe **usar la forma impersonal**, omitiendo juicios críticos o comentarios sobre el valor del artículo y se evitarán las citas de autores y las referencias a tablas, cuadros e ilustraciones.

**Palabras clave:** se utilizará un **máximo de 10**, que se colocarán a continuación de los resúmenes. Deberán describir el contenido del artículo y facilitar su inclusión en índices, dentro de lo posible de acuerdo a los descriptores MeSH.

### Texto.

Comenzará en la página 3.

En general, aunque no necesariamente, constará de: Introducción – Revisión de la literatura – Material y Método – Resultados – Discusión – Conclusiones. En artículos muy extensos podrán ser necesarios más subtítulos.

### Introducción.

Se exponen con claridad la naturaleza, los fundamentos y los objetivos del estudio, dando una idea de su alcance e importancia así como de las limitaciones. Los objetivos deben figurar al final de la introducción.

### Revisión de la literatura.

Debe basarse en una revisión lo más exhaustiva posible que permita actualizar los conocimientos en los asuntos que tengan relación directa y específica con el trabajo en cuestión. Es conveniente evitar el exceso de citas, sometiéndolas previamente a una selección que asegure coherencia y unidad temática.

### Material y método.

Se describen los procedimientos utilizados de forma que el lector pueda juzgar sobre la propiedad de los métodos y el grado de precisión de las observaciones. Se identifican los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos en forma detallada, para permitir la reproducción de los resultados. Se darán referencias sobre métodos establecidos, incluyendo además, en este caso, una breve descripción. Se describirán los métodos nuevos o modificados sustancialmente, explicando las razones de su uso y evaluando sus limitaciones. Los procesos químicos y fármacos utilizados se mencionan por principio activo, incluyendo dosis y forma de administración. No deben mencionarse nombres de pacientes, iniciales o número de ingreso a los hospitales.

### Normas éticas.

Cuando se presenten experimentos sobre seres humanos se indicará si los procedimientos que se siguieron estaban de acuerdo con las normas éticas del comité responsable (institucional o regional) o con la declaración de Helsinki en la versión revisada de 1996.

### Estadística.

Describir los métodos estadísticos con suficiente detalle como para permitir al lector preparado el acceso a los datos originales y que verifique los resultados que se presentan.

Cuantificar los hallazgos siempre que sea posible y presentarlos con los indicadores apropiados de medición de error o de incertidumbre (como los intervalos de confianza).

Se debe evitar el fiarse exclusivamente de comprobaciones de hipótesis estadísticas, como el uso de valores de p, que no permiten transmitir una información cuantitativa importante.

Se debe discutir la elegibilidad de los sujetos de experimentación. Se deben dar detalles sobre la aleatorización.

Se describirán los métodos y el éxito de cualquier tipo de técnica para observar a ciegas. Se deberá informar sobre complicaciones del tratamiento, así como precisar el número de observaciones. Se mencionarán los casos perdidos de la observación (como los abandonos en un ensayo clínico). Las referencias para el diseño del estudio y los métodos estadísticos se deberán remitir, cuando



sea posible, a trabajos estándar (con páginas consignadas), en lugar de remitir a los trabajos donde los diseños o métodos fueron originalmente publicados.

Especificar cualquier programa de computadora de uso general utilizado.

#### Resultados.

Es el informe riguroso de la observación experimental. Debe presentarse en forma clara, concisa y lógica, utilizando cuadros, estadísticas gráficas y otras ilustraciones que permitan una mejor interpretación de los hechos que se quieren demostrar. Deben ajustarse a los objetivos planteados en la introducción.

#### Discusión.

Se abre juicio sobre los resultados obtenidos; se explica, discute y puntualiza su idoneidad y sus limitaciones, comparándolos con los de otros autores. Se debe mostrar cómo los datos obtenidos en los resultados pueden llevar al planteo inicial.

#### Conclusiones.

Se destacan los descubrimientos o aportes importantes del trabajo, los que deben estar íntegramente respaldados por los resultados y ser una respuesta los objetivos de la investigación.

#### Agradecimientos.

Se dirigen solamente a aquellas personas que han contribuido sustancialmente al estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

Las referencias bibliográficas se numerarán consecutivamente, en el orden en que aparecen mencionadas en el texto. Las referencias que sólo se citan en tablas o figuras deben numerarse según la aparición de las mismas en el texto. Se redactarán de acuerdo con la forma adoptada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU., empleada en el *Index Medicus*. Los títulos de las revistas se abreviarán de acuerdo con el estilo adoptado por el *Index Medicus*, para lo que deben consultarse las publicadas anualmente en el número de enero. Para las revistas latinoamericanas se utilizarán las abreviaturas del *Index Medicus Latinoamericano*. **Debe evitarse el uso de observaciones no publicadas.**

**El autor debe verificar las referencias en las publicaciones originales.**

#### Artículos de publicaciones periódicas.

Ejemplos de referencias de publicaciones periódicas:

##### Autor personal

Viola Alles, A. Cáncer de próstata resistente a castración. Viejos desafíos ¿Nuevas soluciones?. *Rev Oncol Med*. 2014; 6(1):29-37.

##### Mas de seis autores

Giglio J, Rey A, Cerecetto H, Pirmettis I; Papadopoulos M, León E et al. Design and evaluation of "3 +1 " mixed ligand oxorhenium and oxotechnetium complexes bearing a nitroaromatic group with potential application in nuclear medicine oncology. *Eur J Med Chem*. 2006; 41(19):1144-52.

##### Organización como autor

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, in-

ulin and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension*. 2002; 40(5):679-86.

#### Libros y otras monografías.

Los datos bibliográficos se ordenan, en general, de la siguiente forma: Autor. Título. Subtítulo. Edición. Lugar de publicación (ciudad): editorial. Año; páginas o volumen.

#### Ejemplos de referencias a libros

##### Autor personal

Gómez Sancho M. Cuidados paliativos en niños. Palmas de Gran Canaria: Gaños, 2007.

##### Editor/es como autor

Di Saia Pj, Creasman WT, eds. *Clinical gynecologic oncology*. 7th ed. Philadelphia: Mosby, 2007

##### Capítulo de libro

Creasman WT. Preinvasive disease of the cervix. En: Di Saia Pj, Creasman WT, eds. *Clinical gynecologic oncology*. Philadelphia: Mosby, 2007. p. 1-36.

Harnden P, Joffe JK, Jones WG, eds. Germ cell tumours. V *Proceedings of the 5th Germ Cell Tumour Conference*; 2001 sep 13-15; Leeds, UK. New York, Springer; 2002.

Por ampliación de información se puede consultar las indicaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas: "Requisitos uniformes para preparar los manuscritos que se proporcionan para publicación en revistas biomédicas", disponibles en:

[http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos\\_de\\_Uniformidad.pdf](http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad.pdf)

#### Tablas

**Deben hacerse y presentarse siempre en hoja aparte**, respetando el doble espacio, **referidas en los textos, numeradas consecutivamente con números arábigos y con un título breve**. Cada columna debe llevar un encabezamiento corto o abreviado. Las notas explicativas irán al pie de la tabla, lo mismo que la explicación de las abreviaturas no conocidas utilizadas en cada una de ellas. **Las tablas SIEMPRE se citarán en el texto en orden consecutivo**. Si se emplean datos de otras fuentes, debe ser mencionado el agradecimiento y el permiso.

#### Fotografías

Serán **bien nítidas**, para ser impresas a color, en blanco y negro o escalas de grises, en **alta resolución**, adjuntando un archivo correspondiente a cada imagen a incluir con una resolución de salida de 300 dpi, en un tamaño no mayor al de una foto de 14 x 21 cm, en extensión **.tif** o **.jpeg**. **Las letras, números o símbolos serán los suficientemente grandes (cuerpo 10) para que sean legibles después de la reducción**. Los títulos y las explicaciones detalladas irán **aparte**, en las leyendas para ilustraciones. Todas las ilustraciones deberán ir numeradas y referidas en el texto. Cuando se trate de microfotografías, se señalará la técnica utilizada, así como la escala. Los símbolos u letras deben contrastar con el fondo. En caso de enviar **ilustraciones o fotografías a co-**

lor, los gastos de publicación en un lugar específico de la revista irán por cuenta del autor o de un patrocinante si se considera imprescindible la inclusión de las mismas a color.

### **Leyendas de las ilustraciones**

Las leyendas deben escribirse a doble espacio, cada una en página separada, con el número correspondiente a la ilustración. Cuando se utilicen símbolos, números o letras para identificar parte de la ilustración, debe explicarse claramente en la leyenda.

### **Unidades de medida**

Las medidas de longitud, peso y volumen se deben informar en unidades métricas (metro, kilogramo, litro) o sus múltiplos decimales. Las temperaturas se deben consignar en grados centígrados. La presión arterial se debe dar en milímetros de mercurio. En las mediciones hematológicas y bioquímicas se ha de emplear el sistema métrico según el sistema internacional de unidades (SI). Los editores pueden solicitar que las unidades alternativas o que no sean del SI sean añadidas por autor antes de la publicación.

### **Abreviaturas y siglas**

**Utilizar sólo la abreviatura estándar.**

**Evitar las abreviaturas en el título y en el resumen.** El término completo que está representado por una abreviatura o sigla debe preceder a su primer uso en el texto, a menos que sea una unidad estándar de medida.

---

#### **Envío de trabajos a publicar:**

Redactor Responsable: Dr. Diego Touya  
Departamento de Oncología  
Hospital de Clínicas «Dr. Manuel Quintela»  
Avenida Italia s/n. Montevideo, 11.600. Uruguay.  
Telefax: (598 2) 487 2075  
Correo electrónico: onco\_cli@hc.edu.uy  
Sitio web: www.oncologiamedica.hc.edu.uy

#### **Contactos para publicar es la Revista:**

**Administración + Edición:** DeDos – Productora Editorial.  
Email: dedos.uy@gmail.com



