

Mediastinoscopia diagnóstica en patología tumoral de tórax

Dres. Enrique S. Caruso y Bartolomé C. Vassallo

Se presenta la experiencia obtenida con el empleo de la mediastinoscopia de Carlens desde el punto de vista diagnóstico, en patología tumoral de mediastino. Sobre un total de 225 mediastinoscopias 74 (33%) fueron con intención diagnóstica. Se obtuvo diagnóstico positivo en el 77% de todos los casos, correspondiendo a 39/55 (70%) de los cáncer de pulmón, 7/8 (87%) de las metastasis pulmonares, y a los 5 casos de linfomas.

Los resultados obtenidos avalan totalmente el empleo de la mediastinoscopia como método diagnóstico en este tipo de pacientes, pudiéndose realizar incluso ante cuadros de Síndrome Mediastinal por obstrucción de la vena cava superior.

En el año 1959 Eric Carlens (4) describió la técnica de la mediastinoscopia. Hoy a más de veinte años de su presentación la mediastinoscopia sigue constituyendo un excelente método de abordaje y exploración del mediastino superior, fundamentalmente cuando el objetivo perseguido es diagnosticar o evaluar lesiones de su sector medio o visceral.

En el presente trabajo no analizaremos los aspectos técnicos, fundamentos anatómicos y limitaciones de la mediastinoscopia ya que ellos están suficientemente tratados en otras publicaciones. Nuestro objetivo es el de presentar la experiencia que hemos tenido con el empleo de la mediastinoscopia desde el punto de vista diagnóstico, en diversas patologías tumorales que comprometen al mediastino.

La indicación de la mediastinoscopia fue dividida en diagnóstica y evaluativa, división con la cual actualmente concuerdan la mayoría de los autores. (9, 11, 16, 23, 26)

Con la mediastinoscopia diagnóstica se busca fundamentalmente hallar una confirmación etiológica, básicamente la histopatología de lesiones malignas. Inicialmente la atención se concentró en los casos de cáncer de pulmón, posteriormente la experiencia que brindó el uso de la mediastinoscopia demostró su utilidad en el diagnóstico de otras patologías, tumorales o no, que comprometen el mediastino, como ser: linfomas (9, 12, 26), metástasis de tumores extratorácicos (17, 22, 24), cáncer de esófago (2, 20, 27), sarcoidosis (1, 9, 12, 19), tuberculosis (5, 9, 12), etc. La simplicidad y seguridad del

Trabajo del Hospital Italiano de Buenos Aires.

método (25), combinada con la excelente posibilidad diagnóstica y casi nula tasa de morbimortalidad, indujo a una favorable y pronta aceptación en Servicios de Cirugía Torácica de Europa y América. No obstante ello algunos centros no han seguido esta corriente, coincidiendo con Kirschner (14) y Pearson (22) diremos que, tal vez ello se deba a que el término mediastinoscopia puede sugerir la errónea imagen de una exploración instrumental a ciegas en medio de los grandes vasos y estructuras vitales del mediastino superior, hecho que podría desalentar a muchos cirujanos en su uso, siendo por el contrario una operación segura y relativamente simple.

Para el diagnóstico en el cáncer de pulmón se la utiliza en un particular grupo de pacientes que presentando signos evidentes de inoperabilidad (Síndrome Mediastinal, parálisis recurrencial o frénica, insuficiencia respiratoria, etc.) persisten sin diagnóstico histopatológico, a pesar de haberse efectuado todos los estudios menos invasores, que avale un tratamiento radiante o quimioterápico. Este sector de pacientes puede llegar hasta al 15 a 20% de todos los carcinomas de pulmón, en ellos obtenido el diagnóstico por medio de la mediastinoscopia se logra evitar un sin número de toracotomías innecesarias (2).

Esta búsqueda minuciosa de la extirpe histológica de las distintas lesiones tumorales se fundamenta en la posición sostenida por el Comité de Tumores de nuestro Hospital. Basándose en ella no se efectúa tratamiento antineoplásico (radiante o quimioterápico) sin contar con la histopatología precisa. Es conocido el hecho de ciertos casos con nódulos o infiltrados de pulmón que recibieron tratamientos oncológicos, incluso acompañados de serias complicaciones, que fueron en realidad lesiones benignas (Hamartoma, T.B.C., etc.). Por otro lado sabemos que los esquemas quimioterápicos difieren según el tipo histológico del tumor.

Las metastasis pulmonares de tumores extratorácicos pueden a su vez, a semejanza del cáncer broncopulmonar dar metastasis mediastinales. En las lesiones extensas e inoperables la mediastinoscopia ofrece la oportunidad de la confirmación histológica de las metastasis. En otros casos en que se desconoce la naturaleza de las tumoraciones puede contribuir al diagnóstico de éstas y a identificar al tumor primitivo. Ciertos grupos han utilizado el material obtenido por mediastinoscopia para el estudio de receptores estrogénicos en metastasis de cáncer de mama.

Existe una forma clínica de los linfomas con manifestación puramente torácica mediastinal. Dentro

de ellos, particularmente la enfermedad de Hodgkin y el reticulosarcoma, pueden conformar un cuadro tumoral mediastinal sin adenopatías perisféricas. En estos casos de compromiso ganglionar regional y único es donde la mediastinoscopia ofrece todo el valor diagnóstico incuestionable.

El diagnóstico diferencial entre carcinoma y tuberculosis pulmonar puede ser a menudo difícil, puesto que ambos pueden presentar cuadros clínicos similares. Debemos recordar que estas afecciones pueden incluso coexistir, y que el hallazgo de adenopatías tuberculosas en el mediastino puede ser manifestación residual de una afección bacilar ya curada. Por lo tanto ante una mediastinoscopia positiva para T.B.C., podrá asegurarse este diagnóstico cuando el paciente presente sólidos datos clínicos favorables, adenopatías ipsilaterales a la lesión pulmonar con material TBC activo, y fundamentalmente seguido de una muy buena y rápida respuesta terapéutica.

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Entre el 1º de enero de 1975 y el 30 de setiembre de 1981 se efectuaron 225 mediastinoscopias en el Sector de Patología Torácica, del Servicio de Cirugía del Hospital Italiano de Buenos Aires. El diagnóstico definitivo de los pacientes que requirieron el estudio se muestra en el Cuadro I.

De los 225 pacientes, 203, eran hombres y 22 mujeres (cuadro II), la edad promedio fue de 57 años, con un mínimo de 22 años (metastasis pulmonar) y un máximo de 82 años (cancer primitivo de pulmón). Se efectuaron 74 (33%) mediastinoscopias diagnósticas y 151 (67%) evaluativas (cuadro III). Las mediastinoscopias diagnósticas comprendieron a 55 cáncer de pulmón, 8 metastasis pulmonares, 5 linfomas, 5 tuberculosis y 1 sarcoidosis.

Las causas que determinaron la inoperabilidad del paciente en los casos de cáncer de pulmón se muestran en el cuadro IV. Podemos así observar que una mayoría de las mismas tenían su origen en el compromiso tumoral del mediastino.

El resultado de las mediastinoscopias diagnósticas se exponen en el cuadro V. El 70% (39/55) de los pacientes con cáncer de pulmón y el 87% (7/8) con metastasis pulmonar tuvieron el diagnóstico histológico mediante este procedimiento. Los 17 pacientes restantes (16 cáncer de pulmón y 1 metastasis de pulmón) que tuvieron una exploración con resultado negativo, fundamentalmente presentaban lesiones izquierdas. Es conocida la inaccesibilidad mediastinoscópica del grupo ganglionar mediastinal anterior y del grupo subaórtico, que reciben el drenaje del lóbulo superior e hilio pulmonar izquierdo. En estos pacientes siguiendo a Pearson (21), Lacquet (15) y otros, efectuamos una mediastinotomía anterior complementaria (Chamberlain), en el mismo acto quirúrgico. Esta técnica permite en caso de ser necesario la apertura pleural y la biopsia directa de la lesión pulmonar (pequeña toracotomía). Todos los pacientes de este grupo tuvieron diagnóstico histológico de sus lesiones.

Como vemos los altos porcentajes de positividad expuestos avalan totalmente el empleo de la mediastinoscopia como método de diagnóstico en este tipo de pacientes.

**CUADRO 1
MEDIASTINOSCOPIA**

Cáncer broncopulmonar primario	180
Cáncer metastásico de pulmón	14
Linfomas	5
Tuberculosis	5
Patología de timo	3
Cáncer de esófago	2
Sarcoidosis	1
Nódulos e infiltrados benignos	15
Total	225

**CUADRO 2
MEDIASTINOSCOPIA
225 casos**

SEXO	HOMBRES 203	
	MUJERES 22	
EDAD	MINIMA 22 años	PROMEDIO 57 años
	MAXIMA 82 años	
INDICACION	DIAGNOSTICA 74 (33%)	
	EVALUATIVA 151 (67%)	

CUADRO 3

Mediastinoscopia	No. de Casos	Positiva	Negativa
Diagnostica	74	57 (77%)	17*
Evaluativa	151	51 (33%)	100
Totales	225	108 (48%)	117

*Positivas con mediastinotomía anterior

**CUADRO 4
CAUSAS DE INOPERABILIDAD**

Paralisis recurrencial	13
Síndrome mediastinal	12
Síndrome de P. Tobías	7
Patología neurológica	6
Derrame pleural	4
Insuficiencia respiratoria	4
Signos endoscópicos	3
Invasión del mediastino	2
Parálisis frénica	1
Derrame pleuropericárdico	1
Disfagia	1
Mal estado general	1
TOTAL	55

Como mostramos anteriormente (cuadro IV) efectuamos la mediastinoscopia en pacientes que presentan un Síndrome Mediastinal por obstrucción de la vena cava superior. Siguiendo a Kirschner (14), Pearson (22), Pradines (23), y otros, consideramos que la mediastinoscopia es factible de realizar en

CUADRO 5
MEDIASTINOSCOPIA DIAGNOSTICA

PATOLOGIA	No. de Casos	Biopsia Positiva	Biopsia Negativa
Ca. broncopulmonar primario	55	39 (70%)	16*
Ca. metastásico de pulmón	8	7	1*
Linfomas	5	5	
Tuberculosis	5	5	
Sarcoidosis	1	1	
TOTALES	74	57 (77%)	17

* Positivas con mediastinostomías anteriores (Chamberlain)

CUADRO 6
ESTADIO DEL CANCER DE PULMON

180 casos	
Estadio I: 52 pacientes (29%)	T ₁ N ₀ M ₀ : 8 casos
	T ₂ N ₀ M ₀ : 44 casos
Estadio III: 128 pacientes (71%)	T ₁ N ₀ M ₀ : 9 casos
	T ₁ N ₂ M ₁ : 4 casos
	T ₂ N ₂ M ₀ : 56 casos
	T ₂ N ₂ M ₁ : 5 casos
	T ₃ N ₀ M ₀ : 23 casos
	T ₃ N ₂ M ₀ : 26 casos

pacientes con este cuadro clínico. A pesar de ello no aconsejamos al cirujano que se inicia en el uso de la misma, utilizarla en este tipo de pacientes sin haber logrado alcanzar cierta práctica. Hemos efectuado 14 exploraciones en Síndrome Mediastinales, 12 por cáncer de Pulmón y 2 por linfomas, con mínima morbilidad.

Sobre un total de 39 biopsias positivas en pacientes con cáncer de pulmón, se encontró en 11 oportunidades (28%) metastasis en tejido mediastinal distinto del ganglionar. Este hecho avala lo que expresáramos previamente (8) sobre que, no solamente debe efectuarse biopsia de los tejidos de apariencia ganglionar, sino que debe incluirse cualquier tejido, adiposo o conectivo, de aspecto patológico. En 6 casos (15%) se hallaron metastasis contralaterales a la lesión pulmonar. Ambos hallazgos evidencian el grado de compromiso mediastinal de estos pacientes.

Desde el año 1975 utilizamos en el cáncer de pulmón la clasificación de estadios que aconseja el Comité Americano para Estadios del cáncer (The American Joint Committee for cancer staging). El sistema del T.N.M. mantiene los mismos principios utilizados en el cáncer de mama y otros tumores. Para establecer la correcta evaluación se insiste en la necesidad de efectuar la mediastinoscopia.

La clasificación por estadios de los 180 pacientes de nuestra serie se muestra en el Cuadro VI. Como se observa fácilmente la población afectada de cáncer de pulmón que consulta en nuestro Hospital presenta un importante porcentaje de casos avanzados (Estadio III), hecho que respalda aún más el uso de

la mediastinoscopia como método diagnóstico o evaluativo.

Los 5 casos de linfomas presentaban groseras masas ganglionares en mediastino superior. Dos de ellos se presentaron con un Síndrome Mediastinal. La mediastinoscopia diagnóstica fue positiva en todo los pacientes, tres correspondieron a una enfermedad de Hodgkin y dos a reticulosarcomas. Si bien en este campo nuestra experiencia es escasa, ella no hace otra cosa que ratificar lo que demuestran series más extensas, que la mediastinoscopia es el método diagnóstico de elección indiscutible en los casos de linfomas de ubicación puramente torácica (12-22).

SUMMARY

The experience with diagnostic Carlens' mediastinoscopy is presented. During the 1975-81 period 225 mediastinoscopies were done, 74 (33%) as a diagnostic procedure, of them, in 55 cases for primary bronchopulmonary carcinoma, 8 for pulmonary metastasis and 5 for lymphomas.

The exploration had histologic positive diagnosis in 39/55 (70%) of cancer of the lung cases, 7/8 of pulmonary metastasis and all of the 5 lymphomas.

This results support the use of mediastinoscopy as a diagnostic procedure in neoplastic inoperable patients without histologic confirmation. Even with mediastinal syndrome, with no serious complications.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ASHBAUGH, D.: Mediastinoscopy. *Arch. Surg.*, 100: 568, 1970.
- ASHRAF, M., MILSON, P. y WALESBY, R.: Selection by Mediastinoscopy and long-term survival in bronchial carcinoma. *The Ann. of Thoracic Surgery*, 30: 108, 1980.
- BERGLIN, E., GROTH, J. y WILLIAM-OLSSON, G.: Mediastinoscopy in cancer of the oesophagus or cardia. *Scand. J. Thor. Cardiovasc. Surg.* 11: 275, 1977.
- CARLENS, E.: Mediastinoscopy: A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis. Chest*, 36: 343, 1959.
- CARLENS, E. y HAMBRAEUS, G.: Mediastinoscopy. *Scand. J. Resp. Dis.*, 48: 1, 1967.
- CARUSO, E.: Mediastinoscopia (Antecedentes, fundamentos anatómicos, técnica y limitaciones). *Bol. y Trab. Soc. Arg. Cirujanos* 23: 613, 1976.
- CARUSO, E.: Mediastinoscopia (Indicaciones, resultados, contraindicaciones y complicaciones). *Bol. y Trab. Soc. Argent. Cirujanos* 1: 19, 1977.
- CARUSO, E., VASSALLO, B. y BEVERAGGI, M.: Mediastinoscopia. *Rev. Argent. Cirugía* 37: 213, 1979.
- COURAUD, L., GRANGER, J. y MEUNIER, J.: La Mediastinoscopia. Apport au diagnostic des affections mediastinales. *Ann. Chir. Thorac. Cardio-vasc.*, 14: 379, 1975.
- HAGOPIAN, E.: Technique of mediastinoscopy. *Arch. Surg.* 109: 116, 1974.
- HONORE, D., LAVIGNE, J., LEJEUNE, G. y DESAIVE, C.: La mediastinoscopia. Etude clinique de 225 cas. *Lyon Chirur.*, 67: 401, 1971.
- JEPSEN, O.: Mediastinoscopy. Munksgaard. Copenhagen, 1966.
- KIRSCHNER, P.: Mediastinoscopy: Experiences with fifty cases. *J. Mount Sinai Hospital (N.Y.)*, 34: 559, 1967.
- KIRSCHNER, P.: Transcervical approach to the superior mediastinum. *Hospital Practice*, 5: 61, 1970.

15. LACQUET, L.: La valeur de la mediastinoscopie dans le traitement du cancer pulmonaire. *Ann. Chir. Thorac. Cardio-vasc.*, 15: 323, 1976.
16. LARSSON, S.: Mediastinoscopy in bronchogenic carcinoma. *Scand. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. Suppl.*, 19: 5, 1976.
17. NEIFELD, J., INGLE, J., TORMEY, D., LIPPMAN, M., RICHMAN, S. y MICHAELIS, L.: Mediastinoscopy. *Cancer*, 37: 1973, 1976.
18. OTTO, T., ZASLONKA, J. y LUKIANSKI, M.: Experience with mediastinoscopy. *Thorax*, 27: 463, 1972.
19. PALVA, T.: Mediastinal Sarcoidosis. *Acta Oto-Laryng. Suppl.*, 188: 258, 1964.
20. PAULSON, D.: Mediastinoscopy in bronchogenic carcinoma. *Hospital Physician*, 8: 38, 1972.
21. PEARSON, K.: An evaluation of mediastinoscopy in the management of presumably operable bronchial carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 55: 617, 1968.
22. PEARSON, F.: Mediastinoscopy, *Surgery Annual*, 2: 95, 1970.
23. PRADINES, J. y ESTEFAN, A.: Mediastinoscopía. *Thorax*, 25: 24, 1976.
24. REY, J., IANNELLO y PILHEU, R.: Cáncer secundario en la mujer. *Rev. Asoc. Med. Argent.*, 82: 151, 1968.
25. SAEZ, F.: Mediastinoscopía. *Prensa Médica Argentina*, 52: 2990, 1965.
26. SARIN, C. y NOHL-OSER H.: Mediastinoscopy: A clinical evaluation of 400 consecutive cases. *Thorax*, 24, 585, 1969.
27. SPECHT, V.: Erweiterte mediastinoskopie. *Thoraxchirurgie*, 13: 401, 1965.

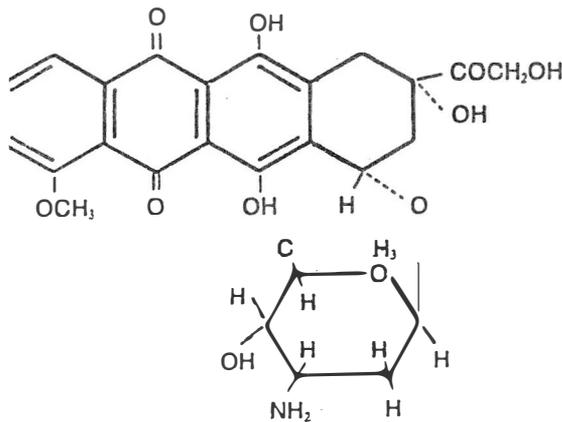
RHONE-POULENC PHARMA URUGUAY S.A. se complace en anunciar al cuerpo médico nacional su línea de productos antineoplásicas que incluye:

- | | |
|----------------|---------------------|
| * Adriblastina | * Farluta Depot 500 |
| * Belustine | * Hexastat |
| * Cerubidine | * Holoxan |
| * Cisplatyl | * Honvan |
| * Deticene | * Kidrolase |
| * Endoxan | * Metotrexate |

Presentamos a continuación el perfil de dos drogas empleadas actualmente en el tratamiento paliativo del cáncer de pulmón no Oat-Cell y que también se emplean en el Oat-Cell, con resultados muy satisfactorios, reportándose actualmente los primeros casos de sobrevida superiores a 3 años de realizado el diagnóstico. *Adriblastina - *Cisplatyl

ADRIBLASTINA

Fórmula



Definición y propiedades físico-químicas

La Adriblastina es un antibiótico glicósido del grupo de las antraciclinas, es una quinoaglicona tetracíclica: adriamicinona - (14-hidroxidaunomicinona), unida a un azúcar: deunomicina, este azúcar es necesario para la intercalación de la droga en el helicoide de los ácidos nucleicos, que se obtiene por fermentación aerobia de cadenas seleccionadas de *Streptomyces Peuceitus* variedad *Caessius*, seguido por una extracción con solvente y purificación por cromatografía, o por síntesis química a partir de la Daunomicina, de la que difiere únicamente en la hidroxilación del Carbono 14.

Es soluble en agua y solución salina, así como en metanol. Es estable al estado sólido, puede ser almacenada durante años a temperatura ambiente, sin modificaciones químicas ni pérdida de actividad.

Mecanismo de acción

Interfiere en la síntesis del ADN y RNA (no así de las proteínas), mediante la formación de complejos ADRI-ADN, estabilizados por uniones electrostáticas, puente de H y procesos de intercalación entre pares de bases adyacentes. Dichos complejos son de dos tipos: uno involucra interacciones entre pares de bases del ADN y el cromoforo y el otro entre aminoglucosa y fosfatos.

Por ser agente de intercalación, bloquea la actividad de las ADN y RNA polimerasas, lo cual lleva a la estabilización de la doble hélice del ADN, impidiendo su duplicación. Las uniones se establecen a nivel de los anillos purínicos y pirimidínicos.

Desde el punto de vista citocinético, actúa como ciclo específico, sobre todo en las fases G₂ y S.

Aunque su máxima efectividad se produce en la fase S y G₂ del ciclo celular a dosis moderadas; a altas dosis determina inhibición de todas las fases.

Fenómeno lisosomotrófico.

La ADR entra en la célula por transporte activo y se une selectivamente con el ADN. Se vio que si se lo asociaba con una macromolécula fuera de la célula, necesitaba luego un mecanismo de endocitosis para penetrar en la misma. Dicho mecanismo está presente en las células normales muy diferenciadas, pero la ADR es efectiva sólo en las células con intensa proliferación. Las únicas células que reúnen endocitosis con proliferación son las tumorales, lo cual le daría selectividad a este agente evitando toxicidad. Una vez en el citoplasma, se rompe esta unión ADR-ADN y la droga ejerce su acción. Los resultados preliminares indican que el complejo ADR-ADN no es cardiotoxico.

Farmacocinética y farmacodinamia

Farmacodinamia

A la hora de su aplicación I/V, el 90% de la droga desaparece del plasma, pasando fundamentalmente a tres sectores: pulmón, riñón y miocardio. Se acumula además en los leucocitos. Tiene dos vidas medias: la primera de 1,1 hora y la segunda de 16,7 horas. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Se desactiva en el hígado por ruptura de la unión glicosídica, que es reemplazada por un OH, transformándose en Adriamicinol. Una vez en el tumor, la droga se distribuye en forma irregular, dentro del mismo. Atraviesa la membrana celular por transpor-

Definición y Propiedades físico-químicas

Estructuralmente el DDP (Cis-dicloro diamino platino), es un complejo inorgánico formado por un átomo central de platino, ligado a dos átomos de cloro y a dos radicales amonio en posición Cis en el plano horizontal.

La estructura química del DDP, recuerda, debido a la posición Cis lábil de los átomos del cloro, a los agentes alquilantes bifuncionales del tipo de las mostazas nitrogenadas. Sin embargo, en la clínica no se ha observado resistencia cruzada con los agentes alquilantes.

El DDP es sensible a la luz y al calor. En estado seco, en frasco cerrado y conservado por debajo de 25° C, o mejor a + 4° C y resguardado de la luz, permanece estable durante 19 meses.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del DDP no ha sido aún completamente aclarado. Se ha demostrado que la droga destruye las células con igual eficacia en todas las fases del ciclo celular, por lo tanto es una droga fase inespecífica, ciclo específica. Se ha demostrado experimentalmente que el DDP inhibe selectivamente la síntesis del DNA. Algunos autores han propuesto características similares entre el DDP y los agentes alquilantes bifuncionales, sin embargo, se han obtenido datos que sugieren que el entrecruzamiento entre las cadenas no es el responsable de la mayor parte de la inactivación del DNA. Estudiando los efectos cinéticos y letales en una línea celular de cultivo, utilizando histogramas de DNA, los resultados muestran que el DDP produce acumulación de células en las fases S y G₂ del ciclo, dependiente de la dosis y del tiempo de exposición. A altas concentraciones se bloquea el paso de G₁ a S.

Metabolismo y farmacocinética.

Estudios de la distribución del DDP han mostrado que las mayores concentraciones de la droga se hallan a nivel de los órganos excretorios (riñón, hígado e intestinos), aunque también se le halla en el ovario, útero y testículos, mientras que las concentraciones menores son a nivel del SNC.

La eliminación urinaria del DDP radioactivo es, primero rápida y luego lenta e incompleta, siendo la excreción en los primeros 5 días del 27 al 45%. Una importante fracción del DDP se acumula de manera prolongada en los tejidos, siendo la vida media tisular de 8-10 días y se ha podido detectar en ellos DDP cuatro meses después de su administración.

Indicaciones clínicas

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------|
| * Cáncer de pulmón | * Tumores malignos del niño |
| * Tumores testiculares | * Tumores placentarios |
| * Tumores de vejiga | * Cáncer de cuello uterino |
| * Cáncer de cabeza y cuello | * Cáncer de próstata |
| * Osteosarcomas | |

Efectos secundarios

Hematológicos: se puede observar mielodepresión transitoria y moderada, estando relacionada con la dosis y puede ser acumulativa. A dosis intermitentes de 50-60 mg/m², casi nunca ocurre leucopenia de menos de 2.000 células o trombocitopenia de menos de 50.000 plaquetas.

Gastrointestinal: Sistemáticamente ocurren náuseas y vómitos importantes, aún con dosis menores a 30 mg/m². Estos efectos pueden ser tan intensos que pueden determinar la suspensión del tratamiento. Esta sintomatología comienza generalmente 1 hora luego del tratamiento y dura menos de 24 horas. Poco resultado se obtiene con los antieméticos. Por períodos de hasta 1 semana pueden persistir el estado nauseoso y la anorexia.

Nefrotoxicidad: La toxicidad renal es el factor que limita la repetición de las dosis de DDP. La toxicidad es a nivel tubular, acumulativa y puede determinar una insuficiencia renal y sólo es reversible al inicio del tratamiento. Después de la administración rápida de una dosis inicial de 50 mg/m², la toxicidad ocurre en el 20-25% de los casos, pero aún es moderada y reversible, detectándose en la segunda semana a la administración por elevación de la urea y creatinina sanguínea, hiperuricemia, disminución del clearance de la creatinina o una combinación de ellas. En algunas ocasiones se han registrado necrosis tubular aguda.

El establecimiento de una hiperhidratación endovenosa, con una diuresis inducida por Manitol, reduce la toxicidad renal del DDP, pero no eliminándola totalmente, sin afectar su actividad antitumoral, permitiendo de esta manera la administración de mayores dosis.

Con los pacientes tratados con DDP, se deben respetar ciertas precauciones de administración, en especial, antes de cada serie, deben efectuarse tests de la función renal, azoemia y creatinina séricas.

Ototoxicidad: Anormalidades en la audición se observan aproximadamente en el 30% de los casos con dosis iniciales de 50 mg/m². Esta afección del 8 par craneano puede aparecer precozmente. Se manifiesta por la pérdida en el rango de frecuencias altas 4000-8000 Hz. La pérdida puede ser unilateral y aunque no está claramente relacionada con la dosis parece ser acumulativa y más frecuente en planes de dosis altas. Su reversibilidad es motivo de controversia. Se ha puesto de manifiesto cierta correlación entre esta ototoxicidad y la intensidad de los demás signos de toxicidad (renal y hematológica). Por lo tanto, es necesario practicar repetidos exámenes audiométricos de manera de detectar y prevenir esta toxicidad.

Otros efectos tóxicos: Se han registrado reacciones anafilácticas secundarias al DDP, estas consisten en edemas de cara, taquicardia e hipotensión, pocos minutos después de la administración de la droga. Estas reacciones se controlan con Adrenalina, Corticoides o antihistamínicos.

Contraindicaciones

- Función renal alterada
- Mujer embarazada
- Audición alterada

Posología y vías de administración

Los dos esquemas terapéuticos más frecuentemente utilizados son los siguientes:

80-100 mg/m²/día - I/V por tubuladura, es una sola inyección o en 6 dosis fraccionadas, repartidas en 24 horas, período libre de tratamiento 3-4 semanas.

15-20 mg/m² - I/V por tubuladora durante 5 días, repetidos cada 3-4 semanas.

En los niños se puede administrar el DDP a las mismas dosis según los anteriores esquemas.

Con el objeto de evitar la toxicidad renal del DDP, es esencial mantener una diuresis de por lo menos 31/24 horas. Esto se puede lograr con una hiperhidratación que debe iniciarse 24 horas antes de la administración del DDP y mantenida hasta las 24 horas que siguen a su administración. El protocolo para la administración del DDP que recomendamos es:

24 horas antes 3-4 litros de líquidos por V/O.

6 horas antes 1 ó 2 litros de suero fisiológico.

Venoclisis del DDP en 1 litro de suero fisiológico o glucosifisiológico, más 2- cc de CIK al 10% a pasar

junto con 200 cc de Manitol, durante 3-4 horas. El frasco y tubuladura protegidos de la luz. En caso de que la diuresis sea satisfactoria, se hace Furesemide. Continúa con 3-4 litros de líquidos por V/O, hasta 24 horas después de la administración de DDP.

En caso de presentar intensos vómitos, se hará 1 ó 2 litros de suero glucosifisiológico.

Antes del tratamiento debe realizarse un examen hematológico, de la función renal y de la audición (audiograma).

El monitoreo renal y hematológico debe realizarse antes y después de cada serie.

Las dosis se deben ajustar de acuerdo a los valores de la creatinemia como sigue:

Si el índice de creatinina es inferior a 12 mg⁰/100, se puede suministrar el 100% de la dosis.

Cuando los índices están comprendidos entre 12 y 15 mg⁰/100, la dosis se disminuye a la mitad.

Por encima de 15 mg⁰/100, se suspende la administración.

En solución el DDP es estable:

1 hora cuando se le expone a la luz y a la temperatura ambiente.

8 horas resguardado de la luz y a temperatura ambiente.

Presentación: Caja con 1 frasco-ampolla de 25 mg.