

24 de febrero 2014

**MEDICINA TRASLACIONAL****Argentinos, pioneros regionales en la implementación de una quimioterapia ocular superselectiva**

---

Perfeccionaron una técnica que aumenta las posibilidades de conservar la visión en el retinoblastoma, que representa casi el 15 por ciento de todos tumores de niños menores de un año.

Un equipo interdisciplinario de científicos de distintas instituciones y especialidades logró desarrollar y aplicar localmente una técnica de infusión superselectiva de quimioterapia ocular para el tratamiento de retinoblastoma avanzado. La disponibilidad de la terapia en el Hospital de Pediatría J.P. Garrahan lo posiciona como el tercer instituto a nivel mundial en cantidad de pacientes tratados y como pionero a nivel latinoamericano en implementación de la técnica.

La investigación estuvo a cargo de Guillermo Chantada, médico principal del Servicio de Hematología-Oncología de ese hospital en colaboración con Paula Schaiquevich, investigadora adjunta del CONICET en la Unidad de Farmacocinética Clínica del Garrahan. Los resultados fueron publicados en las revistas IOVS, Pediatric Blood & Cancer y Ophthalmology.

“El retinoblastoma es la principal neoplasia intraocular en pediatría. Generalmente afecta a menores de tres años y es el tumor maligno sólido más frecuente en el servicio de Hematología-Oncología del hospital. Si bien la tasa de supervivencia en Argentina es del 95 por ciento, en los casos en que el tumor se disemina de la retina hacia el humor vítreo la terapia convencional indicaba la enucleación - remoción - del globo ocular”, comenta Chantada.

Además, aunque en el 60 por ciento de los pacientes el retinoblastoma se presenta en un solo ojo, en el 40 por ciento restante compromete a ambos, por lo que la enucleación llevaría a la ceguera permanente.

El objetivo de los investigadores fue desarrollar e implementar en Argentina el tratamiento de infusión superselectiva en la arteria oftálmica, una técnica perfeccionada por un equipo de médicos norteamericanos a cargo de David Abramson del Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering en Nueva York. Desde hace más de una década que ambos equipos mantienen una estrecha relación de colaboración.

“Esta terapia superselectiva consiste en administrar al paciente una droga quimioterápica, o una combinación de ellas, directamente en el torrente sanguíneo del ojo mediante un microcatéter”, explica Schaiquevich y agrega: “Es un tumor muy sensible a distintos quimioterápicos, sin embargo, cuando se localiza en el humor vítreo se hace resistente, ya que allí no hay vasos sanguíneos. Con este tratamiento se logran concentraciones más altas de la droga en el vítreo y por ende la reducción del tumor”.

## Pioneros

La técnica de infusión superselectiva rápidamente mostró efectividad y una disminución significativa de los efectos secundarios, por esto se popularizó en los principales centros de tratamiento de retinoblastoma del mundo. Sin embargo, Chantada y Schaiquevich advierten que “no se realizaron estudios preclínicos y clínicos para evaluar la farmacocinética de las drogas utilizadas por esta vía”.

Por esto el grupo del Garrahan desarrolló una estrategia metodológica de investigación basada en el modelo de investigación traslacional que les mereció en 2013 un premio del Centro de Estudios para el Desarrollo de la Industria Químico-Farmacéutica Argentina (CEDIQUIFA).

“Nosotros seguimos los pasos más tradicionales, como comenzar con ensayos animales, estudios in vitro en células de retinoblastoma, y de ese modo tratar de llegar a la combinación más activa y la menos tóxica para los pacientes”, comenta Chantada.

Con este objetivo desarrollaron la técnica de administración en modelos animales no tumorales de cerdos y conejos y analizaron la farmacocinética, es decir estudiaron los movimientos y la cantidad de droga en el organismo a lo largo del tiempo. También evaluaron si efectivamente esta terapia logra llegar al humor vítreo, donde usualmente fallan las terapias más convencionales.

“Observamos estas variaciones en dos quimioterápicos: melfalan y topotecan, tanto en el ojo de los animales como a nivel sistémico. Lo que nos interesa es que llegue la mayor cantidad posible al globo ocular y la menor al resto del cuerpo. En los modelos animales comprobamos que la cantidad en el humor vítreo es 30 veces mayor que la presente en la circulación sistémica, lo que demuestra la selectividad de esta vía de administración”, explica Schaiquevich.

Además, gracias al trabajo conjunto de todos los servicios del hospital pudieron no sólo realizar pruebas preclínicas y clínicas, sino que lograron determinar dosis máximas para melfalan y una combinación específica entre esta droga con topotecan para casos avanzados.

A partir de este avance el grupo clínico comenzó a implementar la técnica en pacientes pediátricos.

Según los investigadores, las principales ventajas de esta terapia superselectiva consisten en reducir tanto los efectos adversos asociados a la quimioterapia general como el tiempo de internación de los pacientes. Además mejora la respuesta al tratamiento oncológico, logra mayor sobrevida ocular y un aumento de la calidad de vida de los pacientes tratados”, indican los investigadores en su trabajo.

Históricamente el retinoblastoma, y especialmente aquellos más avanzados, eran tratados con radioterapia externa que, a pesar de ser efectiva, incrementaba el riesgo de padecer tumores secundarios inducidos por la propia radiación. “Los pacientes se curaban del retinoblastoma, preservaban el ojo, pero a los 20 o 30 años tenían mayor riesgo de tener una segunda neoplasia”, comenta Chantada.

Frente a estas complicaciones la medicina comenzó a tratar el retinoblastoma con quimioterapia sistémica, es decir general. En este caso, las dificultades continuaron ya que a pesar de que el ojo representa solamente el 1 por ciento del volumen corporal, el 99 por ciento restante también recibía la droga, aunque no la necesitara, lo que también aumentaba el riesgo de tumores secundarios.

Por esto la prioridad para los avances posteriores fue aumentar la tasa de preservación ocular sin peligrar la sobrevida del paciente. “La tolerancia a este tratamiento es excelente, a los niños no se les cae el pelo, no se internan, no les bajan las defensas. Realmente es otro mundo comparado con la quimioterapia convencional, causamos mucho menos daño y no exponemos al paciente a los efectos a largo plazo de las demás terapias”, comenta Chantada.

Actualmente ya se realizaron más de 300 infusiones exitosas con este tratamiento. Los investigadores ya están trabajando en la búsqueda de vías más selectivas, el estudio de nuevas drogas. Además, y en colaboración con Osvaldo Podhajcer, investigador superior del CONICET en el Instituto de Investigaciones Bioquímicas de Buenos Aires / Fundación Instituto Leloir, proyectan el desarrollo de modelos animales tumorales con retinoblastoma y el secuenciamiento de estos tumores en su fase más agresiva.

## Acerca del CONICET

### Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

Con 55 años de existencia, el CONICET trabaja junto al Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva de la Nación en la transferencia de conocimientos y de tecnología a los diferentes actores que componen la sociedad y que se expresan en ella.

Su presencia nacional se materializa en:

**Presupuesto:** con un crecimiento de 12 veces para el período 2003 - 2013, pasó de \$236.000.000 a \$2.889.000.000.

**Obras:** el Plan de Obras para la Ciencia y la Tecnología contempla la construcción de 90 mil m<sup>2</sup> en nuevos institutos, laboratorios y la modernización de instalaciones en diferentes puntos del país.

**Crecimiento:** en poco más de 5 años se duplicó el número de investigadores y cuadruplicó el de becarios, con una marcada mejoría de los estipendios de las becas y los niveles salariales del personal científico y técnico, en sus diferentes categorías.

**Carrera de Investigador:** actualmente cuenta con 7.485 investigadores, donde el 49% son mujeres y el 51% hombres. Este crecimiento favoreció el retorno de científicos argentinos radicados en el exterior.

**Becas:** se pasó de 2.378 becarios, en 2003, a 9.076 en 2012. El 80% del Programa de Formación se destina a financiar becas de postgrado para la obtención de doctorados en todas las disciplinas. El 20% restante a fortalecer la capacidad de investigación de jóvenes doctores con becas post-doctorales, que experimentó un crecimiento del 500% en la última década.

Para más información de prensa comuníquese con:

prensa@conicet.gov.ar  
(+ 54 11) 5983-1214/16

Contacto de prensa  
prensa@conicet.gov.ar  
+ 54 11 5983-1214/16

Estemos en contacto  
[www.conicet.gov.ar](http://www.conicet.gov.ar)  
[www.twitter.com/conicetdialoga](https://www.twitter.com/conicetdialoga)  
[www.facebook.com/ConicetDialoga](https://www.facebook.com/ConicetDialoga)  
[www.youtube.com/user/ConicetDialoga](https://www.youtube.com/user/ConicetDialoga)



Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas  
Av. Rivadavia 1917 (C1033AAJ) República Argentina Tel. + 54 115983 1420