

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**

**REVISIÓN BIBLIOGRAFICA SOBRE LA HIPERtermIA  
TERAPÉUTICA: TENDENCIA ACTUAL Y PERSPECTIVAS  
FUTURAS ACERCA DE SU USO COMO TRATAMIENTO EN  
CANCER GINECOLÓGICO**

**TESIS DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA PARA OPTAR AL  
TÍTULO DE LICENCIATURA EN MEDICINA Y CIRUGIA**

**INTEGRANTES:**

**KAROL MEJIA SEGURA**

**MARIA PILAR VILLARROYA GONZÁLEZ**

**TUTOR:**

**DR. ERICK LAGOS SÁNCHEZ**

**San José, Julio, 2021**

## Tabla de contenidos

### Tabla de contenido

Tabla de contenidos .....	2
Tabla de abreviaturas .....	4
Tabla de Figuras .....	8
<b>Dedicatoria y agradecimiento.....</b>	<b>10</b>
<b>Dedicatoria y agradecimiento.....</b>	<b>11</b>
<b>Resumen.....</b>	<b>12</b>
<b>CAPÍTULO I .....</b>	<b>13</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>1.1. Planteamiento del problema: .....</b>	<b>14</b>
<b>1.1.1. Pregunta de la investigación: .....</b>	<b>15</b>
<b>1.1.2. Hipótesis.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2. Objetivos.....</b>	<b>17</b>
<b>1.2.1. Objetivo general .....</b>	<b>17</b>
<b>1.2.1.1. Objetivos específicos .....</b>	<b>17</b>
<b>1.3. Justificación .....</b>	<b>18</b>
<b>1.4. Matriz de comprobación de datos de los antecedentes.....</b>	<b>19</b>
<b>1.5. Proyecciones .....</b>	<b>29</b>
<b>CAPITULO II.....</b>	<b>30</b>
<b>2. Marco Teórico .....</b>	<b>30</b>
<b>2.1. Antecedentes históricos .....</b>	<b>30</b>
<b>2.2. Antecedentes Internacionales: .....</b>	<b>32</b>
<b>2.3. Antecedentes Nacionales: .....</b>	<b>37</b>
<b>2.4. Cáncer .....</b>	<b>37</b>
<b>2.4.1. Definición.....</b>	<b>37</b>
<b>2.4.2. Neoplasia.....</b>	<b>38</b>
<b>2.4.3. Epidemiología del cáncer .....</b>	<b>38</b>
<b>2.4.4. Cáncer de cérvix.....</b>	<b>39</b>
<b>2.4.4.1. Epidemiología .....</b>	<b>39</b>
<b>2.4.4.2. Consideraciones anatómicas y etiológicas.....</b>	<b>40</b>
<b>2.4.4.3. Tipos de cáncer de cérvix .....</b>	<b>41</b>
<b>2.4.4.4. Selección del tratamiento para cáncer de cérvix.....</b>	<b>43</b>
<b>2.4.5. Cáncer de mama.....</b>	<b>43</b>
<b>2.4.5.1. Epidemiología .....</b>	<b>43</b>
<b>2.4.5.2. Consideraciones diagnósticas y tratamiento .....</b>	<b>45</b>
<b>2.5. Objetivos del tratamiento oncológico .....</b>	<b>46</b>
<b>2.6. Evaluación clínica de la respuesta .....</b>	<b>46</b>
<b>2.7. Términos epidemiológicos:.....</b>	<b>48</b>
<b>2.8. Tratamientos convencionales para el cáncer .....</b>	<b>48</b>
<b>2.8.1. Cirugía oncológica .....</b>	<b>48</b>

2.9. Hipertermia terapéutica.....	52
2.9.1. Definición.....	52
2.9.2. Mecanismo de acción de la hipertermia terapéutica: .....	52
2.9.3. Sinergismo: .....	57
2.9.4. Técnicas de aplicación:.....	63
2.9.5. Fundamentos de la Hipertermia Terapéutica .....	65
2.9.6. Equipamiento .....	68
<b>CAPITULO III .....</b>	<b>73</b>
<b>3. Marco Metodológico .....</b>	<b>73</b>
3.1. Tipo de Enfoque .....	73
3.2. Elección del diseño de investigación.....	73
3.3. Elaboración de las fuentes de información .....	73
3.3.1. Fuentes de información .....	74
3.3.2. Referencias.....	84
3.4. Muestra.....	87
3.5. Criterios de inclusión y exclusión .....	88
3.5.1. Criterios de inclusión .....	88
3.5.2. Criterios de exclusión.....	89
3.6. Categoría de Análisis .....	89
3.7. Matriz codificación: Investigaciones con Enfoque Cualitativo .....	90
3.8. Instrumentos .....	97
3.9. Procedimiento recolección de datos.....	97
3.10. Análisis de datos .....	98
<b>CAPITULO IV.....</b>	<b>99</b>
<b>4.Resultados .....</b>	<b>99</b>
4.1. Fortalezas del tratamiento, oportunidades clínicas y limitaciones del uso de HT .....	99
4.1.1. Fortalezas del tratamiento de HT .....	99
4.1.2. Oportunidades clínicas de la HT.....	108
4.1.3. Limitaciones del uso de HT .....	108
4.2. Discusión.....	110
<b>CAPITULO V .....</b>	<b>114</b>
5.1. Conclusiones.....	114
5.2 Recomendaciones: .....	115
5.3. Referencias Bibliográficas .....	117

**Tabla de abreviaturas**

HT	Hipertermia terapéutica
RT	Radioterapia
CT/QT	Quimioterapia
RTHT	Termorradioterapia
CTHT	Termoquimioterapia
CHPP	Perfusión Peritoneal Hipertérmica Continua
HIPEC	Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica
CC	Cáncer de cérvix
LACC	Cáncer de cuello uterino localmente avanzado
EEUU	Estados Unidos
TAC	Tomografía Axial Computarizada
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
VPH	Virus del Papiloma Humano
Pap	Prueba del Papanicolau
ER	Receptores de Estrógenos
PgR	Receptores de Progesterona
HER2	Factor de crecimiento epitelial humano tipo 2
HIF-1	Factor 1 inducible por hipoxia
TRG	Tasa de Respuesta Global
SG	Supervivencia Global
SLP	Supervivencia Libre de Progresión
SLE	Supervivencia Libre de Enfermedad
RC	Respuesta Completa
RP	Respuesta Parcial
PE	Progresión de enfermedad
EE	Enfermedad estable
RL	Recidiva Local

CL	Control local mejorado
OS	Sobrevida promedio (overall survival)
P	Prevalencia
RECIST	Criterios de evaluación de respuesta en tumores sólidos (Response Evaluation Criterial In Solid Tumors)
DDHT	Ensayo holandés de hipertermia profunda (DDHT)
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration)
FIGO	Federación internacional de Ginecología y Obstetricia (International Federation of Gynecology and Obstetrics)
CEM43T90	Minutos equivalentes acumulados a una temperatura de tratamiento estándar de 43° C obtenido dentro de 90% del volumen del tumor
PTV	Volumen del tratamiento
OR	Órganos en riesgo
T <sub>mín</sub>	Temperatura mínima
T <sub>máx</sub>	Temperatura máxima
T50	Temperaturas alcanzadas en el 50% del volumen
T90	Temperaturas alcanzadas en el 90% del volumen
SAR	Tasa de Absorción Específica (Specific Absorption Rat)
TER	Relación de mejora térmica (Thermal Enhancement Ratio)
SF	Fracciones de supervivencia
HSPs	Proteínas de Choque término (heat stress proteins)
NK	Natural killer
IL	Interleuquinas
MHC	Complejo Mayor de Histocompatibilidad
ICAM-I	Complejo Mayor de Histocompatibilidad-1
BRCA2	Gen del Cáncer de mama (Breast cáncer 2)
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
enzimas	Ataxia Telangiectasia Mutada

ATM	
ADN/DNA	Ácido desoxirribonucleico
DSB	Roturas de doble hebra (double strand breaks)
APC	Células Presentadoras de Antígenos
TNF	Factor de Necrosis Tumoral
MHz	Megahercio
W/kg	Vatios por kilogramo
W/cm <sup>2</sup>	Vatios por centímetro cuadrado
Mg/m <sup>2</sup>	Miligramos por metro cuadrado
Mg/kg	Miligramos por kilogramo
MV	Millones de voltios
MeV	Millones de electrovoltios
HR	Razón de riesgo (Hazard Ratio)
LET	Radiación de alta transferencia de energía lineal
FR	Equipos de radiofrecuencia
MW	Equipos de Microondas
US	Equipos de ultrasonido
HIFU	Ultrasonido Focalizados de Alta Intensidad
EM	Equipo de campos electromagnéticos
NPs	Nanopartículas
NPs-Au	Nanopartículas de oro
NPMs	Nanopartículas magnéticas
RPS	Resonancia de Plasmón Superficial
AETSA	Agencia andaluza de evaluación de tecnología sanitaria
NCCN	Red Nacional Integral del Cáncer (National Comprehensive Cancer Network)
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud

INEC	Instituto Nacional de Estadística y Censos
AECC	Asociación Española Contra el Cáncer
ESHO	Sociedad europea de hipertermia oncológica (European Society of Hyperthermic Oncology)
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SEOR	Sociedad Española Oncológica Radioterápica
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
NIH	Instituto Nacional del Cáncer de EEUU
BINASS	Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social
Scielo	Biblioteca electrónica científica en línea (Scientific Electronic Library Online)
RMS	Revista médica sinérgica

**Tabla 1. Tabla de abreviaturas. Elaboración propia (2021)**

## Tabla de Figuras

**Figura 1.** Diagrama del acelerador lineal que se utiliza para crear la radiación externa. Tomado de: CAPÍTULO 28 Principios de radioterapia, Hoffman *et al*, 2020.

**Figura 2.** Esquema del ciclo celular. Tomado de Hoffman *et al* (2020)

**Figura 3.** Causas de muerte celular por hipertermia. Contreras *et al* (2018)

**Figura 4.** Hipertermia terapéutica y respuesta inmune. Contreras *et al* (2018)

**Figura 5.** Esquema del ciclo celular. Hoffman *et al*, 2020.

**Figura 6.** Interacción de la hipertermia con la radio y quimioterapia. Contreras *et al* (2018)

## Tablas

**Tabla 1.** Tabla de abreviaturas. Elaboración propia (2021)

**Tabla 2.** Matriz de comprobación de datos de los antecedentes. Elaboración propia (2021)

**Tabla 3.** Criterios de RECIST para evaluar la respuesta al tratamiento (RC: respuesta completa, PE: progresión de la enfermedad, EE: enfermedad estable). Granados *et al* (2016)

**Tabla 4.** Función de la RT en el tratamiento de los cánceres ginecológicos. Elaboración propia, Tomado de Hoffman *et al* (2020)

**Tabla 5.** Fuentes de información. Elaboración propia (2021).

**Tabla 6.** Matriz codificación: Investigaciones con Enfoque Cualitativo. Elaboración propia (2021).

### **Dedicatoria y agradecimiento**

El llegar hasta este momento tan importante de la carrera ha sido primeramente por la mano de Dios, a Él doy la gloria y la honra por darme la sabiduría durante todo este proceso y por ponerme en una familia que me ha apoyado en todo, mis padres, mis hermanos, mi esposo, mi hija Abygail quien ha sido ese motor para seguir adelante. También deseo agradecer a mi compañera y amiga María Pilar espero que sigamos cosechando triunfos juntas, al Dr. Jorge Navarro y Lic. Andrea Vargas por la retroalimentación hacia nuestro trabajo y a nuestro tutor Dr. Erick Lagos que nos acogió con toda la voluntad. Los triunfos no se logran solos siempre atrás se encuentran muchas personas que han hecho posible el llegar hasta aquí. Ha todos ellos dedico este trabajo que ha sido realizado con mucho esmero.

### **Dedicatoria y agradecimiento**

Agradecer en primera instancia a mi familia, amigos y novio por el apoyo incondicional que he recibido durante toda la carrera y por todas las palabras de ánimo y aliento, que me han dado.

Agradecer a la facultad de medicina de la Universidad Internacional de las Américas, por acogerme y darme la oportunidad de estudiar y por hacerme sentir como en casa.

También me gustaría expresar mi gratitud hacia todos los profesionales de la salud que he tenido el privilegio de conocer y aprender de ellos. Gracias a todos los docentes de la universidad por invertir parte de su tiempo en formarnos como profesionales y como personas.

Gracias a los doctores Jorge Navarro y Erick Lagos y a la licenciada Andrea Vargas, por hacer posible la realización de esta tesis.

Y por último, agradecer a mi compañera de carrera y de tesis, Karol Mejía, por ser compañera, amiga y aliada durante toda la carrera.

Dedico este trabajo a mis padres, a quienes me dieron la oportunidad de salir de mi país y poder formarme como doctora.

A mis compañeros de estudio y a mis profesores, por hacer posible la realización de esta tesis y al país de Costa Rica, por acogerme con tanta calidez y haberme hecho sentir como una ciudadana más.

### **Resumen**

Hoy en día existe un interés creciente por la hipertermia terapéutica (HT), una técnica auxiliar que no es nueva pero que gracias a múltiples estudios aleatorizados donde se evidencia la mejoría en pacientes oncológicas, en países como Japón, China, España, Alemania, Polonia, República de Corea del Sur y Estados Unidos (EEUU) han avalado su uso. La HT consiste en elevar la temperatura por encima del nivel fisiológico con el fin de generar un beneficio terapéutico, puede ser administrada de forma local, corporal y regional según el área que se desea tratar.

La HT es citotóxica para células cancerosas y es un quimio y radio sensibilizador y esto se ha ido desarrollando en el hecho de que a diferencia de las células no tumorales, las que sí lo son se vuelven más sensibles a temperaturas por encima del rango normal.

Este tipo de terapia ha adquirido relevancia para el manejo de cáncer de mama y cérvix ya que los estudios han demostrado eficacia en el tratamiento conjunto de quimio o radioterapia. La selección del tejido y dosis son el reto en la implementación de dicha terapia, así como los equipos e instrumentos utilizados para elevar la temperatura.

La hipertermia consiste en la elevación de la temperatura corporal (39-45°C), ya sea localmente sobre tumores sólidos o a nivel sistémico, por medio de fuentes externas para destruir las células cancerígenas o impedir su crecimiento adicional.

Con respecto al tratamiento de cáncer de mama, existen algunos ensayos clínicos que se dirigen a favor de la aplicación conjunta de HT junto con RT y/o CT, pero la mayoría muestra una falta de respuesta favorable y se dejan ver muchas limitaciones en los estudios, como en la selección de pacientes y en la determinación de las dosis aplicadas de HT.

## CAPÍTULO I

### 1. INTRODUCCIÓN

Cada año miles de mujeres son diagnosticadas con alguna neoplasia ginecológica y de ese grupo muchas morirán a causa de su enfermedad. Algunas mujeres en etapa temprana logran la remisión con el tratamiento convencional de cirugía, quimioterapia (CT) y/o radioterapia (RT). Pero algunas de estas neoplasias son diagnosticadas en etapas avanzadas, por lo que el manejo se vuelve todo un reto, de ahí nace la necesidad de nuevas técnicas para poder ofrecer un mejor pronóstico a las pacientes.

Hoy en día existe un interés creciente por la hipertermia terapéutica (HT), una técnica auxiliar que no es nueva pero que gracias a múltiples estudios aleatorizados donde se evidencia la mejoría en pacientes oncológicas, en países como Japón, China, España, Alemania, Polonia, República de Corea del Sur y Estados Unidos (EEUU) han avalado su uso. La HT consiste en elevar la temperatura por encima del nivel fisiológico con el fin de generar un beneficio terapéutico, puede ser administrada de forma local, corporal y regional según el área que se desea tratar.

La HT es citotóxica para células cancerosas y es un quimio y radio sensibilizador y esto se ha ido desarrollando en el hecho de que a diferencia de las células no tumorales, las que sí lo son se vuelven más sensibles a temperaturas por encima del rango normal.

Este tipo de terapia ha adquirido relevancia para el manejo de cáncer de mama y cérvix ya que los estudios han demostrado eficacia en el tratamiento conjunto de quimio o radioterapia. La selección del tejido y dosis son el reto en la implementación de dicha terapia, así como los equipos e instrumentos utilizados para elevar la temperatura.

La promesa de la HT es ocasionar una mejor respuesta de los tejidos tumorales a la CT y RT produciendo el menor daño posible de los tejidos circundantes y así ofrecer una alternativa para el manejo de las células quimio y radio resistentes. (Mejía y Villarroya, 2021)

**1.1.Planteamiento del problema:**

Aunque la HT no es una técnica nueva y en el pasado no ha recibido la aprobación de la comunidad médica, hoy en día varios países entre ellos España utilizan este procedimiento como un aliado en la lucha contra el cáncer, desde el punto de vista de esta revisión bibliográfica se pretende conocer si la HT mejora de alguna manera los resultados de las pacientes con cáncer de mama y cérvix que reciben tratamiento convencional más HT y si estos resultados generan un impacto significativo en la sobrevida y mortalidad de las pacientes.

**1.1.1. Pregunta de la investigación:**

¿Existen mejorías significativas en los resultados de las pacientes con cáncer de mama y cérvix a las cuales se les administra HT junto con el tratamiento convencional?

### **1.1.2. Hipótesis**

Ho: La hipertermia terapéutica en combinación con la terapia convencional no mejoran los resultados en pacientes con cáncer de mama y cérvix.

H1: La HT en combinación con la terapia convencional resulta ser eficaz para combatir el cáncer de mama y cérvix.

Ha: La HT en combinación con la terapia obtiene resultados parcialmente superiores en comparación con la terapia convencional en pacientes con cáncer de mama y cérvix

## **1.2.Objetivos**

### **1.2.1. Objetivo general**

Analizar el uso de HT en combinación con la RT y QT, en las neoplasias ginecológicas: mama y cérvix. Su tendencia actual en países como Japón, China, España, Alemania, Polonia, República de Corea del Sur y Estados Unidos y perspectivas futuras.

#### **1.2.1.1.Objetivos específicos**

- a. Definir que es la HT y su uso en el cáncer ginecológico; cáncer de mama y cérvix en países como Japón, China, España, Alemania, Polonia, República de Corea del Sur y Estados Unidos.
- b. Explicar las diferentes técnicas de aplicación de calor y su sinergismo con la RT y CT, en cáncer de mama y cérvix en países como Japón, China, España, Alemania, Polonia, República de Corea del Sur y Estados Unidos (EEUU)
- c. Describir el mecanismo de acción de la HT en cáncer de mama y cérvix
- d. Mostrar los resultados del uso de HT en cáncer de mama y cérvix mediante un análisis de las fortalezas del tratamiento, las oportunidades clínicas y las limitaciones de la aplicación de la técnica, en países como Japón, China, España, Alemania, Polonia, República de Corea del Sur y Estados Unidos.

### 1.3. Justificación

A lo largo del tiempo el cáncer desde su fisiopatología hasta su tratamiento ha causado el interés de la comunidad oncológica, por lo que se ha trabajado en encontrar tratamientos o técnicas aliadas para combatir dicha enfermedad. Cada año miles de mujeres son diagnosticadas con cáncer de mama o cérvix y de ese grupo los pronósticos no serán favorables. A la lucha de estas neoplasias aparece la HT que en países como España se está poniendo a la altura de los tratamientos más estudiados y con usos cada vez más frecuente en pacientes oncológicas.

En relación a la idea anterior Lee, Szigeti y Szasz (2019) menciona que la hipertermia es un método antiguo; de hecho, fue el primer tratamiento médico en medicina humana. A pesar de su larga historia, este enfoque actualmente no tiene aplicaciones generalizadas y está al margen de las terapias médicas. Esta contradicción caracteriza la historia de la hipertermia en medicina.

Por su parte Navarro, Contreras y Flores (2017) afirman que

La HT forma parte como complemento de tratamientos oncológicos, incluso de primera línea, incluidos en los procesos asistenciales de consenso en varios países como Alemania, Países Bajos, Suiza o EEUU. La HT ya ha sido revisada positivamente en España por la agencia andaluza de evaluación de tecnología sanitaria (AETSA), esta ha considerado positivo su uso como complemento al tratamiento de radio-quimioterapia en casos de cáncer de cérvix avanzado y recidivas de mama. (p.1)

La hipertermia consiste en la elevación de la temperatura corporal (39-45°C), ya sea localmente sobre tumores sólidos o a nivel sistémico, por medio de fuentes externas para destruir las células cancerígenas o impedir su crecimiento adicional. (Mejía y Villarroya, 2021)

Según Navarro *et al* (2017) : “La hipertermia terapéutica, se define como la elevación moderada de las temperaturas del tejido hasta el rango entre 39 °C y 45 °C con fin radio/quimio sensibilizador y para estimulación del sistema inmune.” (p. 11)

En base a la información obtenida en esta revisión, se analizara ese efecto sensibilizador que produce la HT el cual es el principal pilar para afirmar su efectividad en el tratamiento adyuvante contra el cáncer de mama y cérvix.

## 1.4. Matriz de comprobación de datos de los antecedentes

Documento consultado	Título del artículo	Autor/es	Año de publicación	Datos para realizar la referencia	Relación con el tema de investigación
Artículo Revista médica sinérgica	<i>Actualización de prevención y detección de cáncer de cérvix</i>	Dra. Andrea Solano Mora, Dr. Andrés Solano Castillo y Dra. Catherine Gamboa Ellis	2020	Consideraciones anatómicas y etiológicas del cáncer de cérvix	Etiología y desarrollo del cáncer de cérvix
Artículo. ELSEVIER	<i>Hyperthermia in cervical cancer - current status. Reports of practical oncology and radiotherapy</i>	Burchardt, E Roszak, A	2018	Hipertermia terapéutica en cáncer de cérvix	Uso de la hipertermia terapéutica como tratamiento en cáncer de tipo ginecológico
Artículo PUBMED. Radiation Oncology	<i>A short time interval between radiotherapy and hyperthermia reduces in-field recurrence and mortality in women with advanced cervical cancer</i>	Caspar M. van Leeuwen, Arlene L. Oei, Kenneth W. T. K. Chin, Johannes Crezee, Arjan Bel , Anneke M. Westermann , Marrije R. Buist, Nicolaas A. P. Franken Lukas J. A.	2017	Resultados clínicos del uso de HT para cáncer de cérvix	Muestra de resultados clínicos por medio de ensayos del uso de HT para el tratamiento de cáncer de cérvix

		Stalpers and H. Petra Kok			
Artículo PUBMED Cancer Journal for Clinicians	<i>Brachytherapy: An Overview for Clinicians</i>	Cyrus Chargari, Eric Deutsch,; Pierre Blanchard, Sebastien Gouy et al.	2019	Resultados clínicos de HT en cáncer de cérvix	Tipos de HT quese utiliza más comúnmente en cáncer de cérvix
Artículo Frontiers in oncology	<i>Integrating Loco-Regional HyperthermiaIn totheCurrentOn cologyPractice: SWOT and TOWS Analyses</i>	Datta, N. R., Kok, H. P., Crezee, H., Gaipl, U. S., &Bodis, S	2020	Eficacia, ventajas y desventajas de la HT	Enumeración de los pro y contras de la técnica
Artículo PUBMED CA CANCER J CLIN 2020;70	<i>Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society</i>	Elizabeth T. H. Fontham, Andrew M. D. Wolf, Timothy R. Church, Ruth Etzioni, et al.	2020	Incidencia de cáncer de cérvix en EEUU	Incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix en distintos países, en este caso en los Estados Unidos
Artículo SAGE journals Integrative Cancer Therapies Volume 19: 1– 13	<i>A Narrative Review of Regional Hyperthermia: Updates From 2010 to 2019</i>	Giammaria Fiorentini, Donatella Sarti, Cosmo Damiano Gadaleta, Marco Ballerini, Caterina Fiorentini, Tommaso Garfagno, Girolamo	2020	El papel de la HT y la mejora de la efectividad en términos de supervivienci a	La HT como tratamiento para cánceres ginecológicos y su efectividad en el sinergismo con RT y/o CT

		Ranieri and Stefano Guadagni.			
Artículo Springer Link	<i>Magnetic nanoparticles for hyperthermia in cancer treatment: an emerging tool.</i>	Jose, J., Kumar, R., Harilal, S. et al	2020	Formas de HT	Perspectivas futuras en el uso de HT
Artículo Frontiers in oncology	<i>Quo Vadis Oncological Hyperthermia (2020)?</i>	Lee, S. Y., Fiorentini, G., Szasz, A. M., Szigeti, G., Szasz, A., &Minnaar, C. A	2020	Uso de HT	HT como tratamiento en cáncer ginecológico
Artículo PUBMED International journal of oncology	<i>Oncological hyperthermia: The correct dosing in clinical applications</i>	Lee, S. Y., Szigeti, G. P., &Szasz, A. M	2019	Aplicación clínica de HT	HT como tratamiento para el cáncer
Artículo PUBMED Gynecology Obstetrics. FIGO CANCER REPORT 2018	<i>Cancer of the cervix uteri</i>	<u>Neerja Bhatla, Daisuke Aoki, Daya Nand Sharma, Rengaswamy Sankaranarayanan</u>	2018	Anatomía del cuello uterino	Explicación de la anatomía del cuello uterino
Artículo Acta Médica Costarricense, 2017 Colegio de Médicos y Cirujanos de	<i>Análisis epidemiológico de mujeres con carcinoma epidermoide de cérvix, 2007-</i>	Nicole Caro-Porras	2017	Epidemiología de cáncer de cérvix en los años comprendidos entre 2007	Incidencia y comportamiento del carcinoma de cérvix en mujeres de Costa Rica

Costa Rica	2015			y 2015	
Artículo PUBMED Management 20 17 6:4, 117-126	<i>Hyperthermia and radiotherapy combination for locoregional recurrences of breast cancer: a review</i>	Suheyyla Aytac Arslan, Nuriye Ozdemir, Mehmet Ali Sendur, Tulay Eren, Huseyin Furkan Ozturk, Ipek Pinar Aral, Ela Delikgoz Soykut & Gonca Altinisik Inan	2017	Resultados clínicos de la HT en el cáncer de mama	Resultados clínicos de la HT en el cáncer de mama basado en ensayos clínicos
Artículo MDPI International journal of Molecular Sciences	<i>Immunogenic Effect of Hyperthermia on Enhancing Radiotherapeutic Efficacy</i>	Sungmin Lee, Beomseok Son, Gaeul Park, Hyunwoo Kim, Hyunkoo Kang, Jaewan Jeon, HyeSook Youn and BuHyun Youn	2018	La HT y sus efectos inmunológicos en el tratamiento del cáncer.	El uso de HT y su sinergismo con las terapias inmunogénicas
Artículo PUBMED Revista Enfermería Docente	<i>Hipertermia: otra terapia del cáncer</i>	López-Espinosa Plaza, A., Mata García, C., & Herruzo Cabrera, I	2018	Terapia para el cáncer con HT	Uso de HT como tratamiento alternativo para el cáncer ginecológico
Artículo	<i>Radiosensitization by</i>	Mei, X., Ten Cate, R., van	2020	HT combinada	Eficacia de la HT en combinación

Cancers. MDPI	<i>Hyperthermia: The Effects of Temperature, Sequence, and Time Interval in Cervical Cell Lines</i>	Leeuwen, C. M., Rodermond, H. M., de Leeuw, L., Dimitrakopoulou, D., Stalpers, L., Crezee, J., Kok, H. P., Franken, N., & Oei, A. L		con radioterapia	con radioterapia
Artículo ResearchGate Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía	<i>Efectividad y seguridad de la hipertermia en combinación con radioterapia y/o quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama, cérvix y recto</i>	Miranda-Romero, Patricia & Viguera Guerra, Isabel & Benot, Soledad	2017	Eficacia del tratamiento de HT	HT como tratamiento coadyuvante para cáncer de tipo ginecológico
Artículo PUBMED International Journal of Hyperthermia	<i>Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses</i>	Niloy R. Datta, Susanne Rogers, Dirk Klingbiel, Silvia Gómez, Emsad Puric & Stephan Bodis	2016	Uso conjunto de radioterapia y quimioterapia con HT	Tendencia actual del uso de HT
Artículo	<i>Integrating Hyperthermia in</i>	Peeken JC, Vaupel P,	2017	Evidencia de eficacia del	Eficacia del uso

Frontiers in oncology	<i>to Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary?</i>	Combs SE		uso de HT	actual de HT
Artículo <u>ELSEVIER</u>	<i>Hyperthermia: Role and Risk Factor for Cancer Treatment</i>	Sheetal Jhaet al.	2016	Ventajas y desventajas de la técnica	Hipertermia como tratamiento para el cáncer, situación actual del cáncer
Artículo MDPI Nanomaterials	<i>Magnetic Hyperthermia and Radiation Therapy: Radiobiological Principles and Current Practice</i>	Spirou, S. V., Basini, M., Lascialfari, A., Sangregorio, C., & Innocenti, C	2018	Historia del uso de la HT	Evolución de la hipertermia terapéutica
Artículo American Journal of Case Reports	<i>Efficacy of Hyperthermia in Treatment of Recurrent Metastatic Breast Cancer After Long-Term Chemotherapy: A Report of 2 Cases</i>	Hirozumi Sawai, Masaaki Kurimoto, Yuka Suzuki, Yoshimi Yamaguchi , Akemi Murata, Enami Suganuma, Kazuya Yamamoto, Hiromasa Kuzuya, Shuhe Ueno, Shuji Koide, Hajime Koide, Atsushi	2020	Resultados de uso de HT junto con otras modalidades de tratamiento para cáncer de mama	Resultados de la HT por radiofrecuencia. Exposición de dos casos clínicos

		Kamiya			
Artículo PUBMED International Journal of Hyperthermia	<i>A multicenter randomized clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer</i>	Yoko Harima <i>et al</i>	2016	Efectividad la combinación de quimio y radio con HT	Evaluación del uso de terapia combinada
Libro de texto: Hipertermia oncológica. SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica)	<i>Hipertermia oncológica. Fundamentos y evidencia científica</i>	Contreras, J Navarro, F Herruzo, I	2018	Hipertermia, tipos, evidencia	Definición de la técnica de hipertermia terapéutica
Libro médico. Manual Moderno	<i>Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia</i>	Granados García, M. Rodríguez Martín, A. y Hinojosa Gómez, J	2016	Cáncer de mama y su tratamiento	Definición de cáncer, cáncer de mama y su enfoque terapéutico y su valoración en la práctica clínica
Libro de texto, Williams Ginecología, 3e. McGrawHill	<i>Principios de radioterapia</i>	Hoffman B.L., & Schorge J.O., & Bradshaw K.D., & Halvorson L.M., & Schaffer J.I., & Corton	2017	Tratamiento convencional para el cáncer. Radioterapia	Uso de radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama y/o cérvix

		M.M			
Libro de texto. Harrison	<i>Cáncer de mama</i>	Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J	2018	Definición de cáncer de mama	Epidemiología de cáncer de mama
Libro de texto. Manual de Oncología, 6e	<i>Principios de quimioterapia</i>	Marytere Herrera Martínez; José Luis Aguilar Ponce	2019	Tratamiento convencional para el cáncer. Quimioterapia	Uso de radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama y/o cérvix
Libro de Texto DiSaia Creasman	<i>Oncología ginecológica clínica</i>	Philip DiSaia, William Creasman, Robert Mannel, D. Scott McMeekin, David Mutch	2018	Evaluación clínica de la respuesta de tratamiento del cáncer de mama	Diferenciación de respuesta tumoral al tratamiento y respuesta clínica del tratamiento
Libro de texto Robbins	<i>Neoplasia patológica básica</i>	Vinay Kumar, Abul Abbas, Jon Aster	2018	Definición de Neoplasia	Definición de Neoplasia
Revista Física Médica	<i>Hipertermia oncológica profunda conformada provocada por campos electromagnéticos no ionizantes</i>	Félix Navarro Guirado, Jorge Contreras Martínez, Álvaro Flores Sánchez	2018	Tipos de HT	Tendencias actuales y perspectivas futuras de la HT
Revista. Colegio de médicos y cirujanos. Costa Rica.	<i>Consenso nacional de especialistas en cáncer. Situación epidemiológica del cáncer a</i>	Dr Adolfo Ortiz Barboza, Dr Gonzalo Vargas Chacón, Dr. Hermann	2016	Cáncer mundial y de Costa Rica	Epidemiología de cáncer a nivel mundial y de Costa Rica

	<i>nivel mundial y en costa rica</i>	Barquero Melchor			
Página Web. SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)	<i>Cáncer de mama</i>	<b>Dra. Ana Santaballa Bertrán</b>	2020	Consideraciones diagnósticas y tratamiento de cáncer de mama	Diagnóstico y tratamiento generales de cáncer de mama
Página Web. SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)	<i>Cáncer de cuello uterino</i>	<b>Dra. Luisa Sánchez Lorenzo</b>	2020	Epidemiología del cáncer de cérvix en España	Incidencia, prevalencia y mortalidad de cáncer de cérvix en España
Página Web ESMO (European Society for Medical Oncology)	<i>Cáncer de cérvix</i>	ESMO (European Society for Medical Oncology)	2018	Tipos de Cáncer de cérvix	Tipos de cáncer de cérvix
Página Web National Cancer Institute	<i>Estadísticas del cáncer</i>	National Cancer Institute	2020	Epidemiología del cáncer de mama en EEUU	Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de mama en EEUU
Página Web AECC (Asociación Española contra el Cáncer)	<i>Cáncer de mama</i>	AECC (Asociación Española contra el Cáncer)	2020	Epidemiología del cáncer de mama en España	Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de mama en España
Página Web. Organización Mundial de la Salud (OMS) International	<i>Cáncer mundial</i>	Globocan	2020	Epidemiología del cáncer mundial	Incidencia y prevalencia del cáncer de cérvix a nivel mundial

Agency for Research on Cancer					
Página Web Registro nacional de tumores	<i>Cáncer de cérvix en Costa Rica</i>	Ministerio de Salud de Costa Rica	2014	Epidemiología de cáncer de cérvix en Costa Rica	Incidencia, prevalencia y mortalidad de cáncer de cérvix en Costa Rica
Página Web Organización Mundial de la Salud (OMS)	<i>Epidemiología del cáncer</i>	Organización Mundial de la Salud (OMS)	2021	Cáncer mundial y su epidemiología	Epidemiología de los tipos de cáncer a nivel mundial en el año 2020
Tesis Doctoral	<i>Diseño y desarrollo de sistemas electrónicos de hipertermia y liberación controlada para aplicaciones bioquímicas y farmacológicas</i>	Roberto Montes Robles	2018	Maquinaria de aplicación de la HT	Equipamientos de la HT, en las diferentes partes del cuerpo y en los diferentes tumores
Tesis de Graduación en veterinaria	<i>Hipertermia oncológica en pequeños animales</i>	Lluís Font Sala	2017-2018	Sinergismo de la HT junto con RT y/o CT	Papel de la HT en el tumor en combinación con CT y/o RT

**Tabla 2. Matriz de comprobación de datos de los antecedentes. Elaboración propia (2021)**

### **1.5. Proyecciones**

- Analizar si la HT mejora la eficacia del tratamiento convencional en pacientes con cáncer de mama y cérvix
- Conocer las ventajas y desventajas de la aplicación de esta técnica complementaria.
- Con base en la información recolectada poder llegar a la conclusión sobre si es necesario el uso de hipertermia terapéutica
- Generar una revisión bibliográfica de un tema poco conocido, como la HT; que sirva de consulta para futuras investigaciones sobre el tema.

## CAPITULO II

### 2. Marco Teórico

En este capítulo se detallan los antecedentes históricos, internacionales y nacionales de la hipertermia terapéutica, necesarios para comprender el origen de esta técnica y su influencia a lo largo del tiempo.

De la misma manera se pretende explicar algunos conceptos generales, para profundizar más adelante en la técnica de hipertermia terapéutica.

#### 2.1. Antecedentes históricos

La HT es un método que se utiliza desde la antigüedad, se podría decir que fue uno de los primeros tratamientos utilizados con el fin de alcanzar un beneficio terapéutico. Con referencia a lo anterior Lee *et al* (2019) afirma lo siguiente:

La hipertermia es un método antiguo; de hecho, fue el primer tratamiento médico en la medicina humana. A pesar de su larga historia, este enfoque actualmente no tiene aplicaciones generalizadas y se encuentra en la periferia de las terapias médicas. Esta contradicción caracteriza la historia de la hipertermia en medicina. (p.628)

Spirou, Basini, Lascialfari, Sangregorio, Innocenti (2018) se remontan hasta los años 460-370 a.C., donde se describen en el papiro quirúrgico de Edwin Smith acercamientos al uso de hipertermia como tratamiento, ese papiro consiste en un antiguo texto de cirugía traumática en donde se reseñan observaciones anatómicas, exámenes, diagnósticos, tratamientos y pronósticos de numerosas enfermedades.

Por lo que Spirou *et al* (2018) relata lo siguiente:

En oncología, la primera referencia al uso del calor como modalidad de tratamiento aparece en el Papiro Quirúrgico de Edwin Smith. El papiro data de c. 1700 a.C. pero se cree que es una copia de un texto anterior, c. 3000-2500 a.C. En el caso 39, que trata sobre los tumores de mama, se indica al médico que "queme" (cauterice) la enfermedad con un "palo de fuego" o un "simulacro de incendio (p. 1).

En efecto Lee, *et al* (2020) menciona que el desarrollo de métodos para generar hipertermia revolucionó la aplicación de calor para generar un efecto terapéutico:

El desarrollo de métodos de calentamiento electromagnético a principios del siglo XX revolucionó la aplicación de calor para obtener beneficios terapéuticos, incluido el tratamiento de neoplasias malignas. En el primer cuarto del siglo XIX se aplicó el electromagnetismo como proceso curativo. La Agencia Alemana del Cinturón Eléctrico fue más allá, anunciando que los médicos deberían reducir o incluso dejar de consumir drogas, solicitando tratamiento solo con electricidad. Un médico francés, Arsene D'Arsonval, introdujo un tratamiento electromagnético puro. (p.2).

Este médico francés marcó el inicio de la hipertermia utilizando ondas electromagnéticas, más adelante el calentamiento producido de esa forma fue reconocido por fisiólogos de la época.

Un periodo positivo con respecto a la HT según Lee *et al* (2020) vino a ser ensombrecido en 1964 por el destacado cirujano alemán Bauer el cual dijo lo siguiente: “Todos estos métodos impresionan mucho al paciente; no impresionan en absoluto a su cáncer”(p. 2). Todo ese escepticismo fue acogido por otros médicos los cuales no le veían el lado beneficioso a la hipertermia como terapia para el cáncer.

Como se comentaba anteriormente esa larga historia sobre la HT le ha generado críticas sobre su efectividad, pero lo cierto es que no se debe juzgar un procedimiento por no haber sido aceptado en el pasado ya que en el presente se han generado mejoras a la técnica.

Spirou *et al* (2018), menciona al padre de la medicina Hipócrates quien también se refirió al uso del calor para curar: “Aquellas enfermedades que los medicamentos no curan, se curan con el cuchillo. Aquellos que el cuchillo no cura, se curan con fuego. Aquellos que el fuego no cura, deben ser considerados incurables”. (p. 1)

Curiosamente Hipócrates le da alta relevancia al uso de elevar la temperatura para curar, en sus escritos ya había hecho algunas intervenciones en las que utilizaba el aumento de la temperatura para generar un beneficio terapéutico.

Una de las formas experimentales del uso de la HT mencionado en esos papiros lo documentan como el caso 39 utilizado en cáncer de mama, para ese procedimiento se utilizaron lo que ellos llamaron “palos de fuego” o “barras de fuego” sin embargo el autor no profundiza en los resultados.

De acuerdo con Spirou *et al* (2018)

En 1866, el médico alemán W. Busch informó del caso de un paciente con sarcoma cuyo tumor retrocedió debido a una fiebre alta causada por una infección con erisipela. Observaciones similares de otros llevaron al uso de toxinas inductoras de fiebre derivadas de bacterias causantes de erisipela. El más destacado de estos esfuerzos fue dirigido por el cirujano de Nueva York W.B. Coley.(p.1)

Era común en esas épocas el usar inyecciones con bacterias para generar fiebre en los pacientes con cáncer, después del hallazgo de Busch, el cirujano Covey utilizó el mismo mecanismo para reducir un sarcoma que era inoperable y obtuvo muy buenos resultados y es lo que hoy conocemos como la toxinas de Covey.

En referencia a esa forma de generar hipertermia, Peecken, Vaupel y Combs (2017), mencionan el uso de inyecciones de bacterias por parte de Covey:

La hipertermia (HT) se define como una elevación suprafisiológica exógena de la temperatura corporal / tisular. El comienzo de la HT moderna se remonta a la década de 1700, cuando las remisiones de tumores malignos se asociaron repetidamente con infecciones bacterianas concomitantes. Este efecto fue investigado sistemáticamente por primera vez a principios del siglo XIX por Coley. Los pacientes con sarcomas irresecables recibieron inyecciones de vacunas bacterianas para la inducción de fiebre (p. 1)

Covey investigó que la asociación de infecciones bacterianas recurrentes que generaron temperaturas por encima de 39° C contribuyó para la remisión de la malignidad y por eso más adelante se empezó a practicar el inyectar cócteles de bacterias para elevar la temperatura.

En 1910 se sugirió la combinación de hipertermia con RT pero se desistió por falta de materiales y para la décadas de 1960 y 1970 se empezó a publicar sobre efecto destructor que generaba por sí sola la hipertermia en células tumorales y la sinergia que esta hacía en combinación de la radio y/o quimioterapia. (Spirouet *al*, 2018)

## **2.2.Antecedentes Internacionales:**

Jose, Kumar, Harilal (2019) se refieren al cancer como: “El cáncer sigue siendo la principal causa de muerte en todo el mundo. La principal razón por la que fallan las terapias disponibles es que se establece un círculo vicioso que inicia múltiples vías y la recurrencia después de la metástasis.” (p.192)

Las cifras crecientes hablan que se necesita encontrar tratamientos cada vez más efectivos y menos dañinos, con respecto a eso Sheetal , Sharma y Malviya (2016) recopila la siguiente estadística: “Según el análisis estadístico de GLOBOCAN, se reportaron 14,1 millones de nuevos casos de cáncer, 8,2 millones de muertes por cáncer y 32,6 millones de personas que viven con la muerte”. (p.161)

Este creciente aumento enciende las alertas a nivel mundial sobre diseñar nuevas terapias que mejoren la sobrevivencia de los pacientes con cáncer. La HT es una técnica que se ha puesto en estudio en los últimos años dando datos muy alentadores. Sin embargo, este tratamiento se aplicaba desde la antigüedad.

Durante muchos años el uso de la hipertermia como tratamiento para al cáncer ha experimentado varios obstáculos, de ahí que no se utilice como terapia complementaria.

Con respecto a la complejidad de este tratamiento, sigue diciendo Lee *et al* (2019):

El uso de la hipertermia como terapia tiene varios obstáculos, ya que el efecto causado por el calor absorbido es demasiado complejo; la energía aplicada y absorbida generalmente se agota de manera no homogénea, y la complejidad de los procesos biológicos modifica el impacto previsto de la aplicación. El proceso de calentamiento en sí mismo representa una complicación adicional: la eficacia de hecho difiere por la fuente de calor y por las propiedades del volumen objetivo y sus efectos fisiológicos. Las modalidades de tratamiento de la hipertermia aún tienen que progresar de un experimento biomédico a un tratamiento clínicamente probado (p. 627)

En efecto, Miranda-Romero, Viguera-Guerra y Benot-Lopez (2017) definen la HT de la siguiente manera:

Se define la hipertermia (HT) como una elevación de la temperatura por encima del nivel fisiológico, con el objetivo de alcanzar un beneficio terapéutico. Generalmente se utiliza una modesta elevación de la temperatura en el rango de 39°C a 45°C. Temperaturas superiores a éstas se utilizan en la ablación térmica. (p.8)

El elevar la temperatura a nivel local, puede generar beneficios terapéuticos y eso es lo que pretende esta técnica generar calor en un área específica para limitar la cantidad de daño que se le produce al organismo.

Sobre las formas de como elevar la temperatura Burchardt y Roszak (2018) dice lo siguiente:

La temperatura se puede elevar aplicando varias ondas electromagnéticas (incluidas microondas, ondas de radio) u ondas acústicas (ultrasonido). Una de las novedades en este ámbito son los trabajos sobre el uso de nanopartículas que, cuando se distribuyen uniformemente en el tumor, pueden distribuir el calor de forma homogénea. Sin embargo, la fuente de energía dependerá principalmente del tipo de cáncer y su ubicación (superficial o profunda).(p.596)

Basados en una serie de principios físicos y fisiológicos los autores demuestran que existe una variedad de formas para generar calor que han demostrado efectividad para la combinación de esta técnica con las terapias convencionales.

En ese mismo sentido Datta,Kok, Crezee, Gailp y Bodis (2020), afirman lo siguiente:

La búsqueda para desentrañar el fundamento biológico detrás de la citotoxicidad térmica comenzó a mediados del siglo XX. Varios estudios in vitro e in vivo han documentado la base termoradiobiológica de la radiosensibilización inducida por HT y la citotoxicidad mejorada de las células tumorales. Con varios agentes quimioterapéuticos, HT exhibe interacciones sinérgicas, aditivas o independientes. Además, la HT local refuerza la inmunomodulación similar a la "vacunación contra el tumor in situ" mediante la regulación positiva de la liberación de proteínas de choque térmico (HSP) que actúan como señales de peligro. (p. 2)

De manera favorable el sinergismo de los mecanismos alrededor de la hipertermia, se convierten en letales mensajeros para las células neoplásicas, tratando específicamente en la zona afectada.

Para Navarro *et al* (2017) la hipertermia puede ofrecer efectos beneficiosos, mantener células dentro de este rango de temperaturas por periodos prolongados de tiempo provoca varios efectos que hacen que, para una misma dosis de radiación o de tratamiento sistémico, se obtengan resultados clínicos más favorables en muchas patologías.

En cuanto a la eficacia de la técnica Navarro, F., *et al*, 2017, dice lo siguiente:

La hipertermia oncológica forma parte como complemento en tratamientos oncológicos, incluso de primera línea, incluidos en los procesos asistenciales de consenso en varios países como Alemania, Países Bajos, Suiza o EEUU. La

hipertermia oncológica ya ha sido revisada positivamente en España por la agencia andaluza de evaluación de tecnología sanitaria (AETSA), esta ha considerado positivo su uso como complemento al tratamiento de radioquimioterapia en casos de cáncer de cérvix avanzado y recidivas de mama. (p. 13).

Este tipo de referencias orientan que este tipo de tratamiento tiene sello de ser prometedor y no solo prometedor, sino que puede generar esperanza para las pacientes con cáncer ginecológico.

Para Harima *et al* (2016) el cáncer de cérvix (CC) puede ser tratado con hipertermia de manera efectiva:

También se ha demostrado que la hipertermia (HT) es eficaz en el tratamiento de la CC. Dos ensayos aleatorizados de fase III que compararon grupos de pacientes que recibieron radioterapia (RT) o RTpHT como tratamiento primario para la CC localmente avanzada mostraron tasas de respuesta completa (RC) más altas y una mejor supervivencia general (SG) en el grupo de terapia combinada (p. 801)

Este ensayo clínico demostró buenos resultados en la combinación de radioterapia con hipertermia lo cual mejoro la supervivencia de las pacientes a las que se les implemento la combinación.

La HIPEC o quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en múltiples ensayos se ha posicionado como un método más tolerable y una técnica más factible, y entre sus ventajas se nombra que se puede distribuir de manera homogénea causando un mínimo daño en la zona de aplicación y como la hipertermia es citotóxica mejora la respuesta de las células neoplásicas a la quimioterapia.

Los mecanismos asociados a la hipertermia terapéutica los enuncian Cowan, O’Cearbhaill, Chi (2017):

Los mecanismos citotóxicos precisos asociados con las temperaturas supranormales no están claros. En estudios iniciales, se demostró que temperaturas en el rango de 42 a 45 ° C durante 10 a 60 min causan daños letales. Los efectos tóxicos incluyen alteraciones en la membrana y el núcleo celular, desnaturalización de proteínas y cambios en la permeabilidad del calcio. Aunque la hipertermia puede afectar a los tejidos normales, el efecto del calor afecta de

manera desproporcionada a las células tumorales hipóxicas debido a la relativa mala perfusión y al entorno acidótico y desnutrido. (p.5)

A pesar que no hay claridad en el mecanismo por el cual la hipertermia facilita la destrucción de células tumorales, si existen algunos principios como lo es la alteración de la membrana celular, destrucción del núcleo y generar un ambiente hipotóxico causando un daño letal para las células cancerígenas.

Con respecto a su uso en cáncer de cérvix, Datta, *et al* (2016) describe lo siguiente:

Otra opción que se ha explorado en los cánceres de cuello uterino es el uso de termorradioterapia (HTRT), es decir, hipertermia (HT) con RT. La HT a 39–43 ° C es un potente radio y quimiosensibilizador. Esto puede ser particularmente relevante en las LACC, que se sabe que albergan una población significativa de células hipóxicas radiorresistentes (p. 809)

Siguiendo con la sensibilización, el autor refuerza la idea de la potenciación de la hipertermia para trabajar sobre células que son resistentes a la hipoxia, ya que en un gran número de neoplasias en estadios avanzados las células cancerígenas utilizan mecanismos protectores para así evitar su eliminación.

Otra forma de hablar de cómo actúa esta técnica lo dice Mei *et al* (2020):

Los mecanismos precisos sobre cómo la hipertermia mejora la oxigenación del tumor no se comprenden completamente. La hipertermia puede inducir el factor 1 inducible por hipoxia (HIF-1), un potente regulador de la vascularización y el metabolismo del tumor, que puede empujar a las células supervivientes hacia la glucólisis. De hecho, la hipertermia puede aumentar la glucólisis y, posteriormente, reducir la tasa de consumo de oxígeno. Por lo tanto, se ha encontrado que la hipertermia mejora la perfusión del tumor y disminuye el consumo de oxígeno y, como resultado, la hipertermia reduce la hipoxia tumoral (p. 2)

De forma más precisa al haber un aumento en la perfusión y una disminución en el consumo de oxígeno el tumor se ve reducido.

En cáncer de mama Arslan *et al* (2018) describe que existen numerosos factores como el estado de la enfermedad, ya sea primaria / recurrente, estadio, número de sitios metastásicos, terapias sistémicas adicionales, dosis total de RT y programa, la forma de aplicación de la TH y

el número de sesiones de HT pueden afectar el resultado. A pesar de los resultados positivos con HT, su uso se limita a unos pocos centros porque requiere equipos especiales y equipo experimentado. La HT también es recomendada por la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para las recurrencias localizadas y metástasis.

### **2.3. Antecedentes Nacionales:**

Después de elaborar una búsqueda exhaustiva en los siguientes sitios y páginas de internet:

- Ministerio de Salud de Costa Rica
- BINASS: Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social
- CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social
- Colegio de médicos y cirujanos
- Revista médica de Costa Rica
- Revista médica de la Universidad de Costa Rica
- Acta Médica Costarricense
- Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica
- Revista Médica Sinergia

No se consiguió información nacional, en todos los sitios antes mencionados que describa tanto el título registrado, objetivo general, objetivos específicos, justificación y proyecciones de esta revisión bibliográfica.

Después de revisar los antecedentes de la HT, es necesario mencionar algunos aspectos generales en torno a esta técnica.

### **2.4. Cáncer**

En el marco del desarrollo del tema del uso complementario de HT en cáncer de cérvix y mama, resulta importante mencionar que es el cáncer y porque es una de las enfermedades más prevalentes a nivel mundial.

#### **2.4.1. Definición**

Para Granados *et al* (2016): “El cáncer no es una enfermedad, sino muchas enfermedades. Es un término genérico usado para designar unas 200 entidades distintas.”(p.36). Es un trastorno genético en cual se produce una desregulación entre la proliferación celular y los mecanismos normales de muerte celular, esto conlleva a un aumento desmedido de células

tumorales que son capaces de destruir los tejidos adyacentes y en etapas más avanzadas es capaz de invadir órganos, sin un oportuno tratamiento puede llevar a la muerte.

El cuerpo humano está compuesto por millones de millones de células vivas, las cuales en condiciones normales crecen, se dividen para crear nuevas células y mueren de manera ordenada.

Durante los primeros años de vida de un individuo, las células normales se dividen con más rapidez para permitir el crecimiento. Una vez que se llega a la edad adulta, la mayoría de las células sólo se dividen para reemplazar a las células desgastadas o a las que están muriendo y para reparar lesiones. Las células se transforman en células cancerosas debido a una alteración en el DNA

Según Salcedo y Herrera (2017) el cáncer se origina cuando las células en alguna parte del cuerpo comienzan a crecer sin ninguna regulación, por lo que el crecimiento de las células cancerosas es diferente al crecimiento de las células normales. Estas en lugar de sufrir apoptosis (muerte celular) continúan creciendo y formando nuevas células anormales; además, las células cancerosas pueden también invadir o propagarse a otros tejidos, algo que las células normales no tienen capacidad de hacer. El hecho de crecer sin control e invadir otros tejidos es lo que les da el carácter neoplásico.

#### **2.4.2. Neoplasia**

Kumar, *et al*, 2018 define de la siguiente manera “Una neoplasia es una masa anormal de tejido cuyo crecimiento excede y está descoordinado con el de los tejidos normales y persiste de la misma forma excesiva después de cesar los estímulos que desencadenaron el cambio”. (p.191) El desequilibrio de los mecanismos reguladores del ciclo celular. Según sus características histológicas o inclusive genéticas puede dividirse en benignas o malignas.

#### **2.4.3. Epidemiología del cáncer**

El cáncer es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2021) el cáncer es una de las causas principales de muerte a nivel mundial ya que se estimaron casi 10 millones de fallecimientos en 2020. Ese año, los más comunes (nuevos casos) fueron: de mama, pulmonar, colorrectal, próstata, de piel (no melanoma) y gástrico de los cuales, los que causaron mayor mortalidad fueron: pulmonar, colorrectal, hepático, gástrico y de mama, respectivamente. (s.p)

#### **2.4.4. Cáncer de cérvix**

En ese orden de ideas, el cáncer de cérvix o cáncer de cuello uterino es una de las neoplasias más estudiadas porque cada año más mujeres son diagnosticadas con esta enfermedad.

##### **2.4.4.1. Epidemiología**

El cáncer de cuello uterino (CC) es uno de los tipos más comunes de cáncer, tanto en incidencia como en mortalidad, que afecta a las mujeres en todo el mundo. Según Globocan (2020) es el cuarto más común después de mama, colorrectal y pulmón, con porcentajes de 6.5%, 24.5%, 9.4% y 8.4%, respectivamente. (p 32)

El cáncer de cuello uterino representa un grave problema oncológico a nivel mundial, Burchardt *et al* (2018) menciona que los países en vías de desarrollo es donde se encuentra la mayor prevalencia de la enfermedad. La disminución de la incidencia en los países desarrollados se debe al auge de la medicina preventiva, mediante el uso de vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) y que poco a poco se está implementando en los demás países.

Zonas como América Central y el Caribe, son regiones menos desarrolladas a nivel socioeconómico, lo que provoca un aumento en la incidencia y la mortalidad del cáncer de cérvix. (Caro-Porras, 2017)

En 2020, se estimó que había aproximadamente un total de 604 127 nuevos casos de cáncer de cuello uterino con 341 831 muertes al año. (GLOBOCAN, 2020).

En Costa Rica, el CC ocupa el tercer lugar de incidencia, según el Registro Nacional de Tumores (2014) de un total de 6056 casos reportados de tumores malignos 693 correspondían a cáncer de cuello uterino siendo el grupo de edad más afectado el mujeres de 30 a 44 años y al 2015 de 2091 muertes en mujeres por tumores malignos 131 la causa fue este cáncer. (Registro Nacional de Tumores, 2014)

Según Lee *et al* (2017), la tasa de supervivencia general a 5 años es del 68% para todas las etapas del cáncer de cuello uterino; sin embargo, la tasa de supervivencia es del 91% cuando la enfermedad se diagnostica en una fase temprana.

En 2006, en Costa Rica, se comienza a implantarse de manera obligatoria el tamizaje cervical con citología en mujeres de 20 años o más, sexualmente activas. Pero desafortunadamente no se ha logrado ver una mejora significativa, se sigue documentando un

patrón estable a lo largo de los años, debido a la falta de aplicación de un sistema completamente efectivo y a la existencia de un porcentaje de mujeres que escapan de la captación temprana. (Caro-Porras, 2017)

Según Fontham *et al* (2020), en Estados Unidos (EEUU) la incidencia y la mortalidad, con el paso de los años ha ido disminuyendo de forma considerable, gracias a las prácticas de detección implementadas en la década de 1950, pero esto no quiere decir que el cáncer de cervix en EEUU sea casi inexistente, es un hecho, que en el año 2020, se diagnosticaron un total de 13.800 nuevos casos de cancer de cuello uterino invasivo y con cifras de mortalidad de 4.290 muertes.

En lo que respecta a los países europeos, se ha logrado ver una disminución en la incidencia y mortalidad de cáncer de cérvix, dada por una buena implementación en los sistemas de tamizaje de cuello uterino en la población femenina. En España, en el año 2018, el cáncer de cérvix correspondía a la 11º neoplasia más frecuente en la población femenina, con una incidencia de 10.8 casos/100.000 mujeres al año y una mortalidad de 3.6 casos/100.000 mujeres/año. (Oncoguía SEGO, 2020)

#### **2.4.4.2.Consideraciones anatómicas y etiológicas**

El CC, es la parte más inferior del útero, es una estructura de forma cilíndrica compuesta por estroma y epitelio. La parte intravaginal, el ectocérvix, se proyecta hacia la vagina y está revestida por epitelio escamoso. El canal endocervical se extiende desde el orificio interno en la unión con el útero hasta el orificio externo que se abre hacia la vagina y está revestido por epitelio columnar. Casi todos los casos de carcinoma cervical se originan en la zona de transformación de la mucosa ecto o endocervical. La zona de transformación es el área del cuello uterino entre la unión escamocolumnar antigua y la nueva. (Bhatla *et al*, 2018)

El hecho de que el cuello uterino pueda visualizarse y tomarse muestras fácilmente, y pueda tratarse mediante congelación y quema con poca o ninguna anestesia, ha contribuido a la comprensión de la historia natural de este cáncer junto con el desarrollo de técnicas sencillas de detección y prevención para pacientes ambulatorios. .

El tamizaje de detección de CC tiene un papel importante en lo referente a la salud femenina, en todos los grupos de edades.

Las recomendaciones dadas por la Asociación Americana de Cáncer son: realizar tamizaje a personas de edad comprendidas entre 25 y 65 años, mediante cribado de Prueba primaria de VPH cada 5 años o mediante prueba del Papanicolaou (Pap) cada 3 años. En mayores de 65 años con resultados normales de las pruebas de detección, ya no se deben realizar más pruebas. Por último, independientemente la edad, en aquellas personas con histerectomias y que no tengan antecedentes de de cáncer de cuello uterino o un precáncer grave, no deben someterse a pruebas de detección. (Cancer Journal for Clinicians, 2020, p.347)

Actualmente existen dos tipos de pruebas de detección de cáncer de cérvix, aprobada por la FDA “Food and Drug Administration”. La primera prueba, llamada Prueba primaria de VPH, consiste en identificar tipos de VPH de alto riesgo en las células cervicales. Se considera la prueba preferida para la detección del cáncer de cérvix. La segunda prueba, llamada Papanicolaou (Pap) consiste en examinar las células extraídas del cuello uterino para encontrar cambios que puedan ser cancerosos o precancerosos. (Cancer Journal for Clinicians, 2020, p.347)

El CC se produce por la infección del VPH, infección de transmisión sexual más prevalente en hombres y mujeres. Se han encontrado más de 100 genotipos del VPH, siendo los más frecuentes el 16 y 18, ya que son los responsables en un 70%. (Solano *et al*, 2020, p.396)

Solano Mora, Solano Castillo y Gamboa(2020) refiere que: “La evolución de las lesiones intraepiteliales hacia la invasión requiere muchos años, lo cual permite detectar estas anomalías preinvasivas y tratarlas, esta característica de su historia natural convierte al cáncer de cérvix en una enfermedad evitable mediante la prevención”. (p. 396)

#### **2.4.4.3. Tipos de cáncer de cérvix**

Según la Sociedad Europea de Oncología Médica conocida por sus siglas en inglés como ESMO, existen tres categorías de CC:

- Tumor escamoso: Este es el subtipo más común, representa entre el 70% y el 80% de los cánceres de CC. El carcinoma de células escamosas comienza en las células delgadas y planas que recubren el cuello uterino.
- Tumor glandular (adenocarcinoma): Este subtipo representa entre el 20% y el 25% de los cánceres de cuello uterino. El adenocarcinoma comienza en las células cervicales que producen moco y otros líquidos

•Otros tumores epiteliales: Estos subtipos menos frecuentes incluyen el carcinoma adenoescamoso, los tumores neuroendocrinos y el carcinoma indiferenciado. (ESMO,2018)

El cáncer de CC se clasifica, según el grado de avance de la enfermedad, en:

•**Neoplasia intraepitelial cervical no invasiva**

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es un término que se utiliza para describir los cambios anormales en las células escamosas del cuello uterino. La NIC no es cáncer, pero puede progresar hasta convertirse en cáncer en el futuro. La NIC se clasifica en tres grados:

•**NIC 1:** Hasta un tercio del grosor del revestimiento que cubre el **cuello uterino** tiene células anormales.

•**NIC 2:** Entre un tercio y dos tercios del revestimiento que cubre el **cuello uterino** tiene células anormales

•**NIC 3:** El espesor total del revestimiento que cubre el **cuello uterino** tiene células anormales.

Los cambios celulares en la **NIC 1** suelen volver a la normalidad con el paso del tiempo y la mayoría de pacientes no requiere tratamiento. A las pacientes con **NIC 2** y **NIC 3** se les puede administrar tratamiento para extirpar las células anormales y prevenir que progresen hasta convertirse en cáncer de CC invasivo.

• **Cáncer de cuello uterino en estadio temprano**

El cáncer de CC se describe como un cáncer en estadio temprano si el tumor no se ha diseminado más allá del cuello uterino. Estos cánceres normalmente son operables y el tratamiento primario suele ser la cirugía para extirpar el cáncer.

• **Cáncer de cuello uterino localmente avanzado**

El cáncer de cuello uterino se considera localmente avanzado si se ha diseminado fuera del cuello uterino hasta los tejidos circundantes. El tratamiento del cáncer de cuello uterino localmente avanzado suele comenzar con la administración de quimiorradioterapia, pero en algunos casos se puede practicar una cirugía si el tumor se reduce después del tratamiento neoadyuvante.

### •Cáncer de cuello uterino metastásico

El cáncer de CC se describe como metastásico cuando se ha diseminado a otras partes del cuerpo, como los pulmones. Los tumores en sitios distantes se llaman metástasis. El cáncer CC metastásico no es curable, pero sí puede tratarse.

#### 2.4.4.4. Selección del tratamiento para cáncer de cérvix

### •Estadificación

La estadificación del cáncer se utiliza para describir su tamaño y posición y si se ha diseminado desde donde comenzó. En el caso del cáncer de cuello uterino, el sistema utilizado se denomina “sistema de estadificación FIGO” y el cáncer se estadifica mediante la evaluación del tamaño del tumor, su diseminación y la presencia de metástasis distantes. La estadificación del cáncer de CC puede requerir varias investigaciones, por ejemplo:

- Examen bajo anestesia: Se trata de un examen detallado del cuello uterino, la vagina, el útero, la vejiga y el recto bajo anestesia general para comprobar si hay signos de cáncer diseminado alrededor del cuello uterino. Se toman biopsias de cualquier área anormal para comprobar si hay células cancerosas.

- Radiografía de tórax: Se utiliza una radiografía de tórax para examinar los pulmones y la cavidad torácica en busca de cualquier diseminación del cáncer de cuello uterino.

- Pielograma intravenoso: Se trata de una radiografía del sistema urinario que se toma tras inyectar un medio de contraste especial en una vena. Este examen puede detectar cualquier área anormal en el tracto urinario causada por la diseminación del cáncer de cuello uterino.

#### 2.4.5. Cáncer de mama

El cáncer de mama es la proliferación maligna de células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de tal glándula. (Hayes y Lippman, 2018)

##### 2.4.5.1. Epidemiología

El cáncer de mama es el tipo más común entre la población femenina mundial, con una incidencia anual de más de dos millones de casos, cifras que representa un 11.6% de toda la población mundial, en el año 2018. (Sociedad Española Oncológica Médica, 2020)

En Estados Unidos, en el año 2020, se registraron 276,480 nuevos casos de cáncer de mama y 42,170 muertes a causa de esta. (National Cancer Institute, 2020)

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el año 2012 más de 408 000 mujeres fueron diagnosticadas de cáncer de mama en el continente americano y 92 000

fallecieron a causa de esta enfermedad. Costa Rica en el año 2012, se ubicaba en la cuarta posición de incidencia y mortalidad en América Latina. Según los datos del Registro Nacional de Tumores y el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), es el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en las mujeres costarricenses y el que ocasiona más muertes entre todos los tipos de cáncer. (Ortiz, 2016)

En países europeos como España, en el año 2019, se registraron 33.307 nuevos casos, lo que representa más del 30% de todos los tumores femeninos. Es un hecho, que tanto en la incidencia (número de casos nuevos/100.000 habitantes) y la prevalencia (número de casos totales/100.000 habitantes), aumentan lentamente en España y en el mundo, debido al envejecimiento de la población y a un diagnóstico cada vez más precoz. (Asociación Española Contra el Cáncer (AECC), 2020)

Según la AECC (2020) refiere: “Se estima que el riesgo de padecer cáncer de mama a lo largo de la vida es de, aproximadamente, 1 de cada 8 mujeres”. La mayoría de los casos se presentan en mujeres mayores de 50 años.

En efecto Hayes y Lippman (2018) mencionan el papel de los ciertos factores:

Existe una menor posibilidad de que mujeres cuyos ovarios no son funcionales, o que presentaron una menopausia temprana o nunca recibieron la combinación de estrógenos/progesterona como forma de reemplazo, desarrollen cáncer de mama en comparación con mujeres cuyos antecedentes menstruales fueron normales. (p.1257)

En Costa Rica el cáncer de mama ocupa el primer lugar de incidencia de tumores malignos más frecuentes en población femenina, en el 2014 se reportaron 1320 casos nuevos y fallecieron por esta causa 317 en el 2015 (Registro Nacional de Tumores, 2014).

Debido a estas cifras tan altas en los distintos países, es importante concienciar a la población femenina y hacerles entender de la importancia de la prevención y cribado para este tipo de tumor.

Por ello, la Sociedad Americana contra el Cáncer (2020) refiere que:

Todas las mujeres deben ser conscientes de los cambios en sus mamas. También deben hablar con sus médicos sobre la posibilidad de someterse a exámenes de mama regulares realizados por un médico y a mamografías, que son una

radiografía de la mama la cual, a menudo, puede detectar un tumor demasiado pequeño como para palparse.(párr.5)

El tamizaje tiene como finalidad disminuir la mortalidad, debido a que cuanto antes se detecte el cáncer y se trate adecuadamente, mejor pronóstico tiene y mayores posibilidades de curación. (Barquero *et al*, 2016)

La Sociedad Americana contra el Cáncer (2020) recomienda en mujeres con un riesgo promedio de padecer cáncer de mama, lo siguiente:

Las mujeres de entre 40 y 44 años tengan la opción de comenzar a realizarse mamografías anuales. Recomienda que las mujeres de entre 45 y 54 años se realicen mamografías anuales y que las mujeres a partir de los 55 años puedan pasar a realizarse una mamografía cada 2 años o continuar los exámenes de detección anuales, si lo desean. (p. 3)

#### **2.4.5.2.Consideraciones diagnósticas y tratamiento**

Cuando existe una sospecha de cáncer de mama, ya sea por examen físico o por mamografía, se comienza el estudio para confirmar o descartar esta sospecha, mediante pruebas de imagen. Las pruebas son; las mamografías, que pueden dar falsos positivos (sospecha de malignidad que finalmente no lo sea) o falsos negativos (no diagnosticar un tumor maligno cuando en realidad si lo es).

La ecografía, ayuda a distinguir las lesiones quísticas de las lesiones sólidas y también valora el estado de los ganglios de la axila que son el primer sitio de diseminación del cáncer de mama. La Resonancia magnética nuclear (RMN), puede ser necesaria en mujeres con tejido mamario denso, mujeres con mutación del gen BRCA o mujeres portadoras de prótesis de silicona. Todas estas pruebas llevan a una sospecha de malignidad, pero el diagnóstico definitivo se realiza por medio de la biopsia, es decir, tomar una muestra del tejido mamario para analizarlo. (Santaballa, 2019)

Para valorar si hay metástasis, se utilizan pruebas como la Radiografía de tórax, para descartar afectación pulmonar, ecografía abdominal, para valorar estructuras abdominales, gammagrafía ósea, para valorar extensión a hueso y la Tomografía axial computarizada (TAC), para ver afectación a distancia. (Santaballa, 2019)

Generalmente el tratamiento para los cánceres “in situ” está conformado por cirugía, que puede ser conservadora, se extirpa solo la parte de la mama con el tumor (tumorectomía o

cuadrantectomía) y la mastectomía total, se extirpa la mama completa. Todo ello se puede complementar con radioterapia y con terapia hormonal siempre y cuando los receptores de estrógeno (ER) y de progesterona (PgR) junto con los receptores del factor de crecimiento epitelial humano tipo 2 (HER2) sean positivos. Sin olvidar la evaluación de los ganglios linfáticos de la axila. (Vargas, *et al*, 2016)

El tratamiento para los tumores metastásicos o localmente avanzados consiste en terapia con quimioterapia y posteriormente considerar la cirugía para aquellas mujeres que requieren la paliación de los síntomas o complicaciones. Todo esto se realiza con el propósito de disminuir/eliminar los síntomas relacionados con la enfermedad, mantener una buena calidad de vida para la paciente y prolongar el intervalo libre de progresión y la supervivencia global. (Vargas, *et al*, 2016)

## **2.5. Objetivos del tratamiento oncológico**

Se desea que el tratamiento oncológico erradique la enfermedad, pero cuando esto no es posible se procura dar una mejor calidad de vida a los pacientes y en última instancia el tratamiento paliativo. Se espera que con el tratamiento se le pueda ofrecer un mejor pronóstico de vida al paciente a un menor costo. (Granados *et al*, 2016)

Para Granados *et al* (2016) la calidad de vida es un concepto usado para evaluar el bienestar social. En el paciente individual, la erradicación de la enfermedad o curación sólo puede considerarse con el tiempo. En general, el principal factor que limita las posibilidades de curación es la presencia o desarrollo de enfermedad metastásica. En la práctica, puede saberse que el impacto de un tratamiento es sólo prolongar la vida, aunque también una parte de los pacientes mueren a pesar del tratamiento.

## **2.6. Evaluación clínica de la respuesta**

Cuando se evalúa la respuesta a un tratamiento se distingue la respuesta del tumor y la respuesta clínica. La eficacia del tratamiento, es descrita por Disaia *et al* (2018) como: “Posibilidad de que una intervención genere un cambio”.(p.580). También hace referencia a la capacidad de obtener el objetivo propuesto en un ambiente ideal y controlado. Mientras que la efectividad se refiere al mismo objetivo, pero en situaciones clínicas reales. (Granados, 2016, p.4)

Aunque los criterios precisos de evaluación de respuesta para tumores sólidos varían entre sistemas RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)(Tabla 3) y los criterios

de la OMS. Se define la **tasa de respuesta global (TRG)** como la proporción de pacientes que alcanzan una reducción medible del tamaño de su tumor, e incluye a la respuesta completa y parcial, pero no a la enfermedad estable, ya que puede causar confusión en un tumor de muy lento crecimiento. (Granados, *et al*, 2016)

<b>Respuesta</b>	<b>Definición</b>
<b>Evaluación de las lesiones dianas</b>	
RC	Desaparición de todas las lesiones diana o adenopatías de 10mm de eje corto
RP	Disminución de al menos el 30% en la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana con respecto a la obtenida en el estudio basal.
PE	Aumento de al menos 20% en la suma de los diámetros de las lesiones diana.
EE	No cumple ninguno de los criterios anteriores
<b>Evaluación de lesiones no diana</b>	
RC	Desaparición de lesiones no diana y normalización de los marcadores tumorales
PE	Progresión inequívoca de las lesiones no diana existentes

**Tabla 3. Criterios de RECIST para evaluar la respuesta al tratamiento (RC: respuesta completa, PE: progresión de la enfermedad, EE: enfermedad estable). Granados *et al* (2016)**

Según Granados, *et al*, (2016):

La **supervivencia global (SG)** es el estándar de oro en la evaluación de los resultados de los ensayos clínicos. Se define como el tiempo entre la aleatorización y la muerte. Cuando la calidad de vida no se deteriora es el resultado más valioso de un tratamiento. El tiempo a la progresión es desde la aleatorización al momento de una progresión objetiva. Una muerte sin evidencia de progresión es censurada, pero no incluida en el análisis. (p.5)

La **supervivencia libre de progresión (SLP)** se refiere al tiempo desde la aleatorización hasta la progresión objetiva o muerte (Granados, 2016). Para Korn, 2020 la SLP es: “El intervalo desde la fecha de aleatorización hasta la documentación de la progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa”. (p. 0300). En otras palabras podría considerarse una medida directa del beneficio clínico si la magnitud de su prolongación con una terapia experimental supera su toxicidad. Una SLP menor que el tiempo de progresión, a menudo se traduce toxicidad significativa del tratamiento.

La **supervivencia libre de enfermedad (SLE)** es una medida similar a la SLP, pero implica que el paciente esté libre de enfermedad en la evaluación. Se usa para evaluar terapias complementarias después del tratamiento convencional.

## 2.7. Términos epidemiológicos:

- Prevalencia: Es la relación de individuos de un grupo o población que comparten una característica o un evento en un momento determinado.

La fórmula para calcular la prevalencia (P) es:

$$P = \frac{\text{Número de casos de una enfermedad en un momento específico} \times 100}{\text{Población Total}}$$

- Tasa de incidencia: Es el total de personas que contraen una enfermedad durante un tiempo determinado

$$\frac{\# \text{ de casos nuevos en un periodo de tiempo} \times 1000}{\text{población en riesgo}}$$

- Mortalidad: Es la proporción de personas que mueren por una enfermedad entre el número de casos. ( Granados, *et al*, 2016)

## 2.8. Tratamientos convencionales para el cáncer

### 2.8.1. Cirugía oncológica

La cirugía es el tratamiento más antiguo para el cáncer y por muchos años durante su desarrollo se ha considerado como el único tratamiento que ofrece una mayor guía de cura (Salcedo, *et al*, 2018). Durante los últimos años, la cirugía oncológica ha desempeñado un papel importante en el tratamiento, así como en la prevención, diagnóstico, paliación y rehabilitación del paciente.

En la actualidad, el tratamiento para el cáncer es multimodal, por lo que la cirugía juega un papel importante pero no exclusivo, en muchas ocasiones la combinación de tratamientos como la CT y la RT generan mejor respuesta y por lo tanto mayor efectividad.

Salcedo, *et al*, (2018) hacen referencia a a la cirugía oncológica:

La cirugía puede ser un tratamiento curativo para pacientes con tumores sólidos, cuando el tumor aún se encuentra confinado al sitio anatómico de origen. La selección del tratamiento quirúrgico varía de acuerdo con el tipo de cáncer y los sitios anatómicos involucrados, si se toma en consideración que la resección de los mismos debe practicarse con un margen de tejido sano suficiente. (p.306)

### 2.8.2. Radioterapia

Con respecto al uso de radioterapia Moreno *et al* (2018), más de 50% de los cánceres (con exclusión del de piel) recibirán radioterapia durante el curso de la enfermedad, de manera curativa o paliativa. Las radiaciones son un flujo de partículas que se mueven de forma rápida, de naturaleza y cinética variable.

Moreno *et al* (2018) nos habla de las radiaciones que se usan con carácter terapéutico: “Las radiaciones que se emplean en la medicina se constituyen por partículas materiales cargadas eléctricamente (electrones, protones, partículas alfa, etc.), por partículas neutras (neutrones) o por fotones (rayos X y gamma), que también carecen de carga eléctrica”. (p. 201)

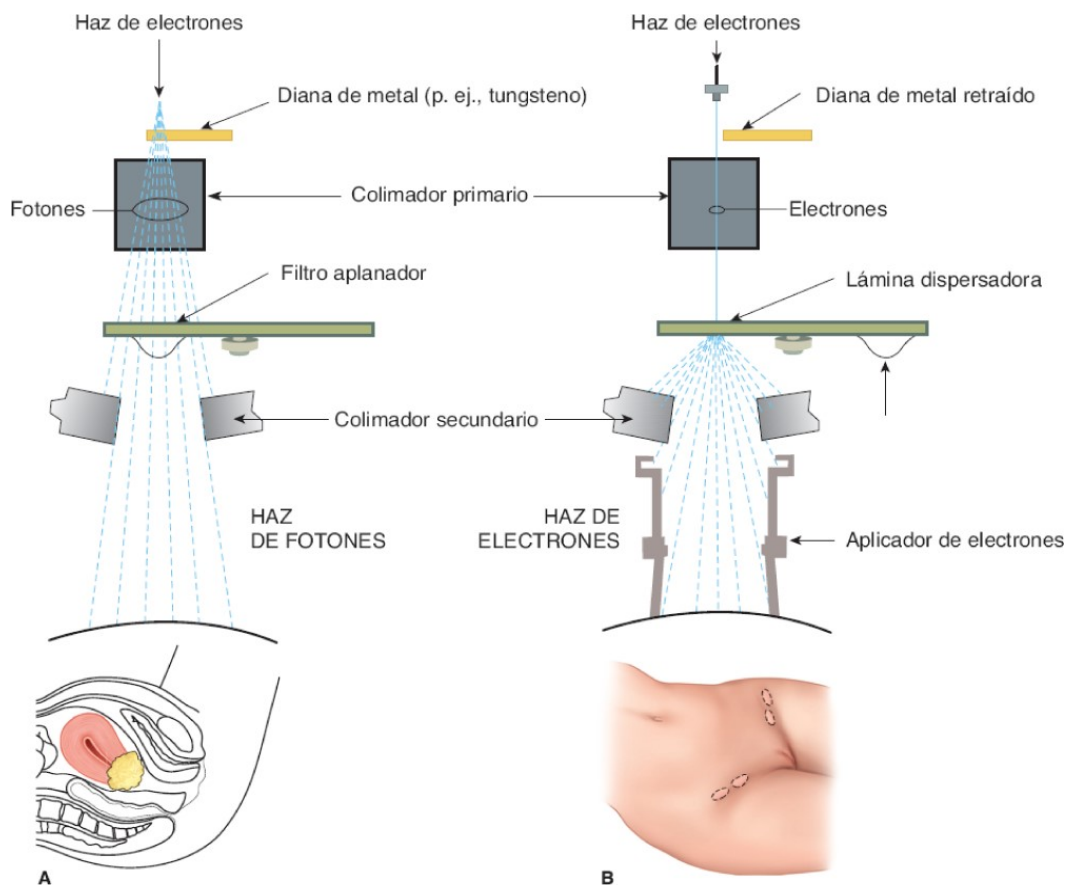
Desde el punto de vista clínico la RT combinada con la CT resultan ser el principal tratamiento en cánceres ginecológicos por lo que junto a la cirugía se les llama **tratamiento convencional** esto porque forman parte lo habitual o tradicional. (Ver Tabla 4)

Propósito	Sitio
Curativo	Cuello uterino, vulva, vagina, útero
Adicional a la cirugía	Cuello uterino, vulva, vagina, útero
Paliativo	Metástasis que ocasionan síntomas: hemorragia, dolor, obstrucción

**Tabla 4. Función de la RT en el tratamiento de los cánceres ginecológicos**  
Elaboración propia, Tomado de Hoffman *et al* (2020)

La RT es la dotación dirigida de energía en el tejido para lograr una lesión biológica controlada. La radiación que se utiliza en este tratamiento es en forma de ondas o partículas electromagnéticas. (Hoffman, *et al*,2020) (Ver figura 5)

**Figura 1.**Diagrama del acelerador lineal que se utiliza para crear la radiación externa



*Nota:* Se producen haces de fotones o electrones. A. El tratamiento con haces de fotones es adecuado para tumores profundos como el cáncer cervicouterino que aquí se muestra. La energía del haz se mide en millones de voltios (MV). B. El tratamiento con haces de electrones está indicado en lesiones superficiales, como ganglios linfáticos inguinales. La energía del haz se mide en millones de electrovoltios (MeV). Tomado de: CAPÍTULO 28 Principios de radioterapia, Hoffman *et al*, 2020.

### 2.8.3. Quimioterapia

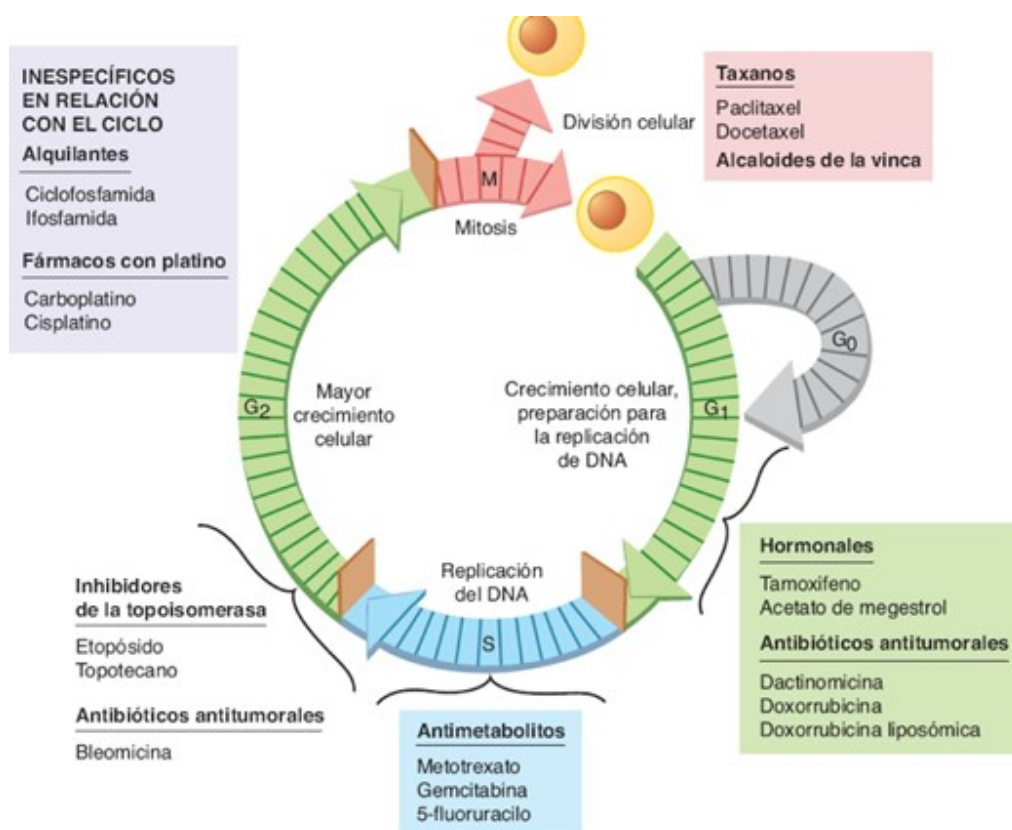
Martínez, *et al*, 2019, define la CT como:

La quimioterapia se define como el uso de agentes farmacológicos cuya finalidad es atacar a las células neoplásicas y afectar la historia natural de las mismas al inducir la muerte celular y con ello contribuir a la posibilidad de curación de los pacientes con cualquier tipo de neoplasia. (p.215)

En teoría los fármacos son capaces de atacar al cáncer sin afectar a las células normales. Cada tipo de tumor tiene sus propias características y esto explica porque el mismo esquema de CT no tiene la misma eficacia para todos los tipos de cancer ginecológico.

Los fármacos se organizan según la fase del ciclo celular en la que son más efectivas para detener el tumor. (Hoffman, *et al*, 2020). (Ver figura 6)

**Figura 2.** Esquema del ciclo celular



Fuente: Barbara L. Hoffman, John D. Schorge, Lisa M. Halvorsen, Cherine A. Hamid, Marlene M. Corton, Joseph I. Schaffer: Williams. Ginecología, 4e. Copyright © McGraw Hill Education. Todos los derechos reservados.

Nota: Acción de los diferentes fármacos empleados en la CT/QT. Tomado de Hoffman *et al* (2020)

Una vez que se han explicado de manera resumida los diferentes tratamientos convencionales utilizados en cáncer de mama y cérvix, es el momento de referirse al tema de esta revisión bibliográfica.

## **2.9. Hipertermia terapéutica**

Como se mencionó en los apartados anteriores esta modalidad de tratamiento no es nueva, pero en los últimos años la comunidad oncológica a puesto sus ojos sobre ella.

### **2.9.1. Definición**

La HT es una técnica complementaria utilizada en el tratamiento contra el cáncer que promete mejorar el pronóstico en situaciones clínicas en las cuales las expectativas no son óptimas. (Contreras, Navarro y Herruzo, 2018)

López-Espinosa, Garcia y Cabrera (2018) definen la HT como: “La elevación artificial y controlada de la temperatura en el interior de un tumor, entre 40-44 C, sin superar los límites de tolerancia de los tejidos vecinos”. (p.11). Inclusive Miranda-Romero, *et al*, (2017) abren el rango de aumento de temperatura de 39-45 C, temperaturas superiores a estas se utilizan en de ablación térmica (p.8). El objetivo de esta técnica es alcanzar una eficacia terapéutica.

Otro concepto relacionado con la HT es CEM43T90 (minutos equivalentes acumulados a una temperatura de tratamiento estándar de 43° C obtenido dentro de 90% del volumen del tumor) es el parámetro dosimétrico más útil para comparación de los tratamientos en la investigación clínica (concepto muy similar al D90% usado para la planificación de los tratamientos radioterápicos), por tanto, se considera como meta del tratamiento con Hipertermia para obtener el mejor resultado clínico posible, el conseguir una temperatura mínima en el tumor por encima de 39-40° C durante un tiempo no inferior a media hora. Puesto que el tejido sano tiene una mayor capacidad para disipar el calor y los equipos tienen capacidad para concentrar la dispensación de calor, los órganos sanos no se ven afectados. (Contreras, *et al*, 2019, p. 9)

### **2.9.2. Mecanismo de acción de la hipertermia terapéutica:**

Como anteriormente se mencionó la HT tiene por objetivo mejorar la efectividad o respuesta del tratamiento convencional (cirugía, radio y/o radioterapia).

La FDA aprobó la hipertermia en combinación con RT para el tratamiento paliativo de ciertos tumores malignos de superficie sólida y subsuperficiales (es decir, melanoma, tumores de células escamosas o basales, adenocarcinoma o sarcoma) que son progresivos o recurrentes a

pesar de la RT convencional. La hipertermia requiere equipo especial y un médico y un equipo de tratamiento capacitados para usarlo. (Datta, *et al*, 2020)

La HT actúa como un quimio y radio sensibilizador, además de reducir la hipoxia en las células tumorales e inhibir la angiogénesis a través de una serie de mecanismos que para López-Espinosa, *et al*, (2018) son los siguientes:

A  $\geq 40$  °C, produce desnaturalización de las proteínas:

- Alteraciones en las estructuras moleculares de las membranas y citoesqueleto celular.
- Lesión en las proteínas que reparan el daño producido en el ADN.
- Aumento de la entrada de nanopartículas transportadoras de fármacos (liposomas), macromoléculas (fármacos antimonoclonales), polímeros transportadores de fármacos (Farmacología Intracelular).

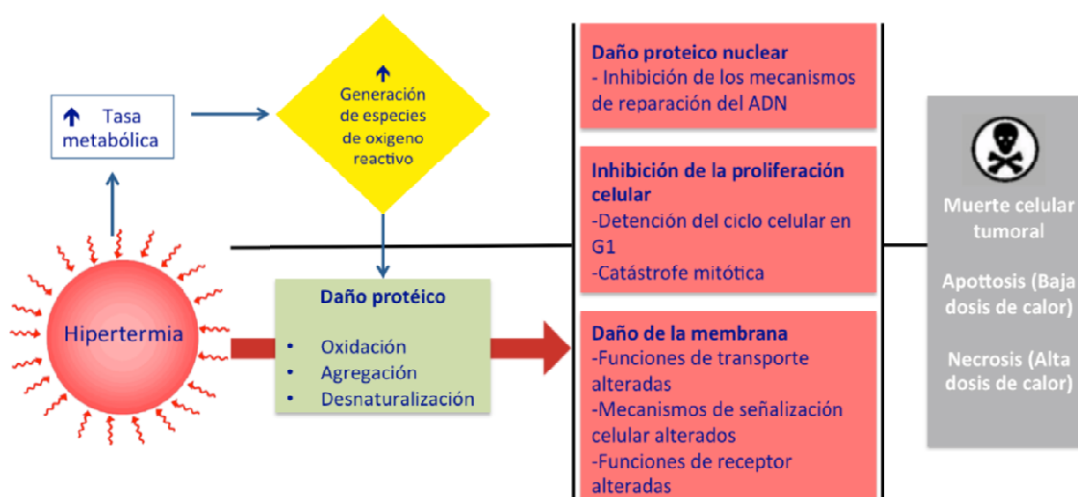
La HT aumenta la perfusión sanguínea y oxigenación de las células tumorales hipóxicas:

- La acción de la RT se convierte en 1,5-5 veces más eficiente (las células hipoxigenadas son hasta 3 veces más radioresistentes). (Ver figura 3)

La HT tiene una acción citotóxica directa sobre el cáncer:

- Los tejidos tumorales calentados a 43°C sufren apoptosis y los tejidos normales de alrededor, perfundidos adecuadamente, pueden ser enfriados.
- La HT actúa preferentemente en un pH ácido (2-4) y en la fase S del ciclo celular, cuando las células son más radioresistentes.

**Figura 3. Causas de muerte celular por hipertermia**



**Nota: Mecanismo de acción de la HT. Contreras *et al* (2018)**

El organismo lucha contra las células tumorales por varios mecanismos estimulados por la HT:

- Generación de las HSPs (heat stress proteins): Según Contreras *et al* (2018), las HSP representan un grupo heterogéneo de al menos 5 subtipos de chaperonas (HSP 40, HSP 60, HSP 70, HSP 90 y HSP 100) con diferentes funciones. Las HSP ligan de forma no selectiva las secuencias hidrofóbicas liberadas en la desnaturalización de las proteínas, impidiendo que se produzca una interacción irreversible con las proteínas vecinas. Este hecho permite recuperar, tras un periodo de tiempo variable, la funcionalidad de la proteína desnaturalizada.

La síntesis de estas HSP se produce minutos después de impactos graves sobre la estabilidad proteica (p. ej. el calor). Efectivamente, en los tratamientos de hipertermia, las HSP son responsables de la protección de la célula frente al daño inducido por calor. Sin embargo, estos incrementos se producen a temperaturas moderadas, inhibiéndose la expresión de HSP a altas temperaturas.

HSP evita el daño letal por calor y de forma consecuente, la aparición de muerte apoptótica. De hecho, se observa un incremento de la apoptosis celular inducida por calor cuando se inhibe HSP. Es evidente, por tanto, el papel de las HSP en la prevención del daño y muerte celular inducido por calor en las células, expresado a través de termotolerancia. En este periodo de tiempo de actividad de las HSP, nuevos “recalentamientos” de las células tumorales no conducirán a más muerte celular. (p.19)

- Activación de las células presentadoras de antígeno (activando las células dendríticas).
- Cambios en la población y el tráfico de linfocitos
- Se promueve la activación de células NK (natural killers).

La RT/CT y la HT son complementarios en su acción:

La RT forma radicales libres, que dañan el ADN de las células tumorales. La HT obstaculiza su reparación. Potencia la acción de la CT ya que la HT afecta a las células hipóxicas y enacidosis.

De acuerdo con Peekenet *al* (2017): “Aún no está claro si el efecto radiosensibilizante dura más que el período de aumento de la perfusión. Algunos estudios han informado un aumento de la perfusión que se extiende durante 24 h después del HT, lo que se beneficiaría después de las sesiones de RT / CT.” (p.2).

Aún no está bien definido el mecanismo por el cual se vuelve sensible el tumor a la quimio y/o radioterapia, sin embargo según el autor el efecto sensibilizador perdura por al menos 24 horas.

Según Mei *et al* (2020) son múltiples los mecanismos por los que la hipertermia actúa como radiosensibilizador, en primer lugar el autor habla que al precalentar el tumor mejora la reoxigenación por lo que aumenta el flujo sanguíneo y en segundo lugar la hipertermia interfiere con la recombinación del homólogo evitando que las rupturas de ADN inducidas por la RT sean reparadas. Los autores Mei, *et al*, (2020) afirman lo siguiente:

La recombinación homóloga requiere una cromátida hermana y, por lo tanto, es principalmente activa durante la fase S y la fase G2 del ciclo celular y se considera libre de errores. Por lo tanto, esta vía de reparación también está indicada como la vía de reparación lenta, ya que generalmente repara las roturas de doble hebra del ADN (DSB) más complicadas. (p.2)

La CT y la RT son terapias locales por lo que un sinergismo en la acción de destrucción de ADN dará como resultado una erradicación selectiva de muchas más células neoplásicas, por lo que la concentración del daño será específicamente en el área a tratar y esto conlleva a lesionar en menor medida otras células o tejidos.

Y en tercer lugar Mei, *et al*, (2020) menciona que la acción radiosensibilizadora de la HT puede llegar a áreas tumorales hipóxicas y carentes de nutrientes.

Con respecto a lo anterior Datta, *et al*, (2020) añade lo siguiente:

La búsqueda para desentrañar el fundamento biológico detrás de la citotoxicidad térmica comenzó a mediados del siglo XX. Varios estudios *in vitro* e *in vivo* han documentado la base termoradiobiológica de la radiosensibilización inducida por HT y la citotoxicidad mejorada de las células tumorales. Con varios agentes quimioterapéuticos, HT exhibe interacciones sinérgicas, aditivas o independientes. Además, la HT local refuerza la inmunomodulación similar a la "vacunación contra el tumor *in situ*" mediante la regulación positiva de la liberación de proteínas de choque térmico (HSP) que actúan como señales de peligro (p. 2)

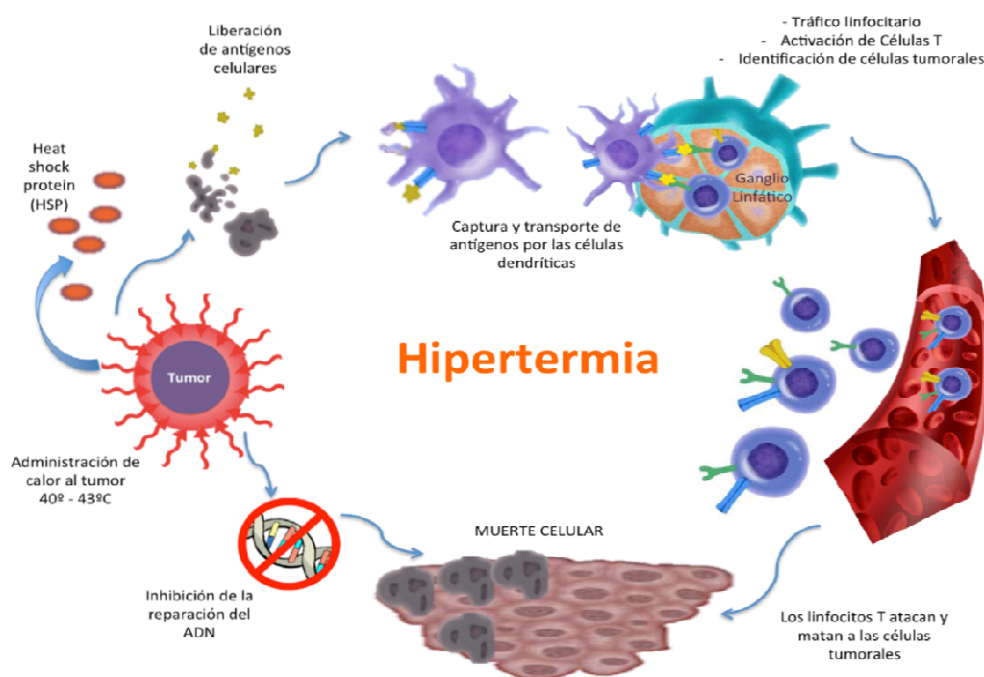
De manera favorable el sinergismo de los mecanismos alrededor de la hipertermia, se convierten en letales mensajeros para las células neoplásicas, tratando específicamente en la zona afectada.

En cuanto a la estimulación inmune que genera la HT, Peeken *et al* (2017) menciona lo siguiente:

En resumen, HT aumenta la expresión de receptores de superficie inmunogénicos como MICA y MHC-I mejorando la eficacia y función de las células asesinas naturales (NK) y de las células CD8 +, respectivamente. La expresión de proteínas de choque térmico (HSP) como HSP70 aumenta. Después de unirse a las proteínas intracelulares, las HSP se secretan estimulando la actividad de las células dendríticas presentadoras de antígenos y células NK (p.2)

Todo el aumento de la actividad inmune tiene relación directa con la activación no solo de las NK, sino también de macrófagos, así como el aumento de citosinas. Todo esto mejora la permeabilidad y perfusión de los tejidos, la IL-6 actúa facilitando la expresión de moléculas de adhesión como la ICAM-I. (ver figura 4)

**Figura 4. Hipertermia terapéutica y respuesta inmune**



**Nota: Respuesta inmunológica en hipertermia terapéutica. Tomado de Contreras *et al* (2018)**

### 2.9.3. Sinergismo:

El sinergismo farmacológico se define como la acción combinada de dos fármacos administrados al mismo tiempo o en periodos cercanos, en el cual, el efecto biológico combinado de ambos es mayor que a la suma de los efectos de cada fármaco individual. (Fernández-Criollo, 2019)

En el tratamiento de HT oncológica este concepto siempre ha estado muy presente en diferentes estudios clínicos realizados. En ellos se estudia si el efecto del uso de la HT en combinación con radioterapia, quimioterapia e inmunoterapia, es o no beneficioso. (Contreras *et al*, 2018).

La combinación de cirugía con quimioradioterapia como terapia oncológica del cáncer de mama y de cérvix, se ha mantenido durante muchos años y sigue en la actualidad. Pero en diferentes ensayos clínicos se ha ido demostrando que la adición de la HT podría aportar beneficios, sin causar una mayor toxicidad. (Fiorentini, *et al*, 2020)

Para el cáncer de mama avanzado o recurrente, desde el 2013, se ha integrado la Hipertermia terapéutica como parte del tratamiento en las pautas de práctica clínica de la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN). (Fiorentini *et al*, 2020)

#### •Cirugía junto con HT

Interacción farmacológica o toxicológica en la cual el efecto biológico combinado de una o más sustancias químicas es mayor que la suma de los efectos de cada elemento solo. Interacción entre dos sustancias cuyo resultado es que el efecto combinado de ellas sobre el organismo sea mayor que la suma de los efectos individuales. El efecto resultante se llama efecto sinérgico. Existe sinergismo cuando el efecto de dos drogas usadas en forma combinada es mayor que la suma de las respuestas causadas por cada una de ellas.

La cirugía, junto con la RT y a la CT, es uno de los pilares de la terapia actual utilizada contra el cáncer. La aplicación de la HT en el preoperatorio, intraoperatorio o postoperatorio mejora los resultados obtenidos en comparación con la cirugía, RT y/o CT solas. Convierte los tumores inoperables en operables, disminuye el riesgo de recurrencias tras la cirugía o trata tumores en los que no es posible la escisión completa. (Font-Sala, 2018)

- Termorradioterapia (RTHT)

El concepto de radiosensibilización, hace referencia al efecto mejorado de la RT al aplicarla junto a la HT. Esta mejoría va a depender de varios factores; la temperatura, el intervalo de tiempo transcurrido entre la RT y la HT y la secuenciación del tratamiento. (Font-Sala, 2018, p.13)

Para comprender los mecanismos por el cual las células más radiorresistentes son más termosensibles, es necesario comprender en qué condiciones viven las células tumorales:

1. Condiciones de hipoxia, pH bajo y ambiente con déficits nutricionales, las hace más resistentes a la radiación pero más sensibles al calor, debido a que por la acción de este, se aumenta la perfusión sanguínea y la oxigenación de las células (López-Espinosa *et al*, 2018), por ende, las convierte en células más susceptibles a la RT. (Font-Sala, 2018, p.13)

2. Con respecto al intervalo que debe haber entre la aplicación de la RT y la HT, Peeken *et al* (2017) expone que: “Hasta ahora no está claro si el efecto radiosensibilizante dura más que el marco de tiempo del aumento de la perfusión. Algunos estudios han reportado un aumento de la perfusión que se extiende más de 24 h después del HT, lo que se beneficiaría después de las sesiones de RT / CT”. (p. 2)

Y Contreras, *et al* (2018) añade lo siguiente:

Los efectos del oxígeno en las células del tumor se extienden hasta entre 24 y 48 horas posteriores a la sesión. Por tanto, los efectos sinérgicos con la RT de la sesión de HT no se limitan al intervalo cercano a la misma, sino que permiten adaptar el tratamiento de HT a la logística del paciente, teniendo en cuenta que el TER máximo se consigue en los tratamientos simultáneos. (p. 48)

3. Otro factor a tener en cuenta, son las fases de los ciclos celulares, ya que las células que se encuentran en Fase S son más radioresistentes y termosensibles y en Fase G2/M, son radiosensibles. Por lo que al aplicar HT, se estaría cubriendo todas las etapas de la división celular, de manera sinérgica. (Contreras *et al*, 2018)

4. La HT induce la muerte celular, por medio de apoptosis o catástrofe mitótica. La HT desencadena el despliegue de proteínas nucleares no histonas sensibles al calor y provocan que se agreguen con otras proteínas circundantes y con la matriz nuclear. Por lo que esto afecta a las acciones del núcleo como son la transcripción, la replicación o la reparación del ADN. El fallo en la replicación del ADN, a su vez, causa aberraciones cromosómicas, inestabilidad del genoma

y muerte celular por catástrofe mitótica. La apoptosis, puede estar mediada por la activación del receptor de la membrana de muerte celular y la posterior activación de la caspasa 3. (Peekenet *al*, 2017).

Según Contreras, *et al*, (2018) refiere que: “Este efecto se extiende en el tiempo y es independiente del tratamiento de RT” (p. 48)

5.Por otro lado, la inhibición de los mecanismos de reparación del ADN, se ha visto asociado al calor, la degradación de BRCA2 (proteína implicada en la reparación del ADN) y su acumulación reducida en los sitios de rotura de la doble hebra. También interfiere en la función de la proteína Ku (heterodímero Ku) que se encarga de unir los extremos dañados de las hebras del ADN, por lo que si su función se ve dañada, la reparación del ADN no se produce. (Peeken *et al*, 2017).

6.Alteración del proceso angiogénico tumoral, por medio de la inhibición de VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular). La RT en algunos casos, puede incrementar la expresión de VEGF, por lo que la aplicación de HT en estos casos juega un papeles muy importante favoreciendo la supresión de esta, lo que consecuentemente, traerá la inhibición de la proliferación de células endoteliales y alteración de la matriz extracelular de los neovasos. (Contreras *et al*, 2018)

- Termoquimioterapia (CTHT)

La quimiosensibilización hace referencia a la mejoría de la eficacia de la quimioterapia al administrarla junto a hipertermia, debido al incremento del efecto citotóxico de algunos fármacos quimioterapéuticos por la aplicación de la HT. (Font-Sala, 2018, p.15)

Se expone a continuación algunos mecanismos que explican esta mejoría, dichos mecanismos compartes muchas características con la RTHT:

1.La mejoría de la oxigenación de las células tumorales. Al aplicarles calor y mejorar su flujo sanguíneo se consigue que las células que estaban en ambientes hipóxicos, pasen a ambientes más ricos en oxígeno, por lo que las hace más susceptibles a la CT. (Font-Sala, 2018, p.15)

2.El aumento de calor en las células produce vasodilatación, por lo que incrementa el flujo sanguíneo, la perfusión tumoral, permeabilidad celular y reduce la presión intersticial, por lo que se ve favorecida la penetración del quimioterapéutico al tejido cancerígeno. Y todo esto se

ve favorecido a su vez por la microcirculación tumoral aberrante que poseen las células tumorales. (Font-Sala, 2018, p.15)

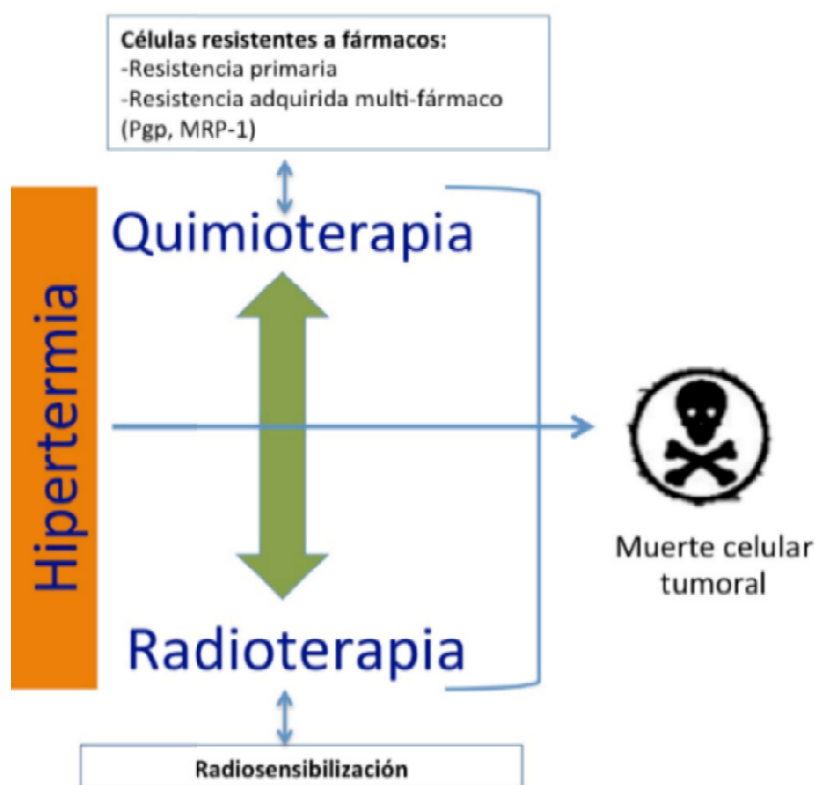
Con respecto a este punto, Contreras *et al* (2018), añade que cuando existe un aumento de la presión intersticial supone una barrera fisiológica para la llegada eficiente de los fármacos quimioterapéuticos administrados, por lo que la aplicación de la HT supone un descenso significativo de la presión intersticial, al cambiar las condiciones del medio y del fluido, por lo que hace más fácil la distribución de los citostáticos y más eficiente su difusión y absorción por los tejidos.

3. También existe el bloqueo global del ciclo celular (igual que ocurre con la RT). (Contreras *et al*, 2018)

4. Se produce la inhibición de los mecanismos de reparación del ADN, por lo que no permite ser reparado el error y se produce la progresión del daño producido en este caso por la CT. Se identifican diferentes caminos para conseguir este objetivo:

a. Daño producido directamente sobre las cadenas de ADN, de forma que una de ellas no pueda utilizarse como molde y así impedir la síntesis de “novo” de la otra.

b. Cambios en la distribución de las proteínas MRN (MRE11, RAD50, WBS1), que son proteínas que perciben el daño del ADN y transmite la información a las enzimas ATM (ataxia telangiectasia mutada) que frena el crecimiento de la célula para darle más tiempo de ser reparada, por lo que si este sistema complejo no funciona, es decir, existe desnaturalización de estas proteínas enzimáticas, la reparación del daño del ADN se ve comprometida. (ver figura 7)



**Figura 7.** Interacción de la hipertermia con la radio y quimioterapia. Contreras *et al* (2018)

c. Desnaturalización de proteínas encargadas de la reparación mediante escisión de bases dañadas, por lo que las células se vuelven más sensibles a la oxidación, alquilación, desaminación, despurinación o despirimidinización. Lo que provoca alteración en los mecanismos de Mismatch Repair (Reparación de errores de Apareamiento). (Contreras, *et al*, 2018)

- HT en combinación con terapias inmunológicas

Todos estos mecanismos, tanto con la aplicación de RT y CT, se ven favorecidos por la activación inmunológica que se da por la aplicación de HT:

Según Lee, *et al* (2018) refiere que:

Recientemente se sugirió la hipertermia como tratamiento inmunogénico con especificidad espacial y alta eficacia. Y la modificación de la temperatura y la duración del tratamiento pueden controlar los efectos biológicos del tratamiento

de hipertermia. Además, el aumento de la inmunidad por hipertermia dio como resultado la sensibilización de las células tumorales frente a la radioterapia (p. 2)

Se conoce como efecto abscopal, cuando un tratamiento local estimula el sistema inmunitario para combatir el cáncer en todo el cuerpo. (NIH: Instituto Nacional del Cáncer de EEUU).

Según Contreras, *et al* (2018) refiere que:

Desde hace varios años, existen documentadas, aunque de manera infrecuente, regresiones espontáneas de metástasis a distancia no tratadas, después de realizar una ablación térmica del tumor primario. Es lo que se conoce como efecto abscopal y puede ser también un elemento colateral beneficioso que nos encontremos al aplicar HT. (p. 73)

Mediante el uso de la HT se demuestra que puede mejorar y motivar la respuesta inmunitaria antitumoral. Estos comportamientos de las células inmunitarias están relacionados con las HSP (expresión aumentada con la aplicación del calor a las células tumorales). Los efectos expuestos por Contreras *et al* (2018) son:

1. Aumenta la expresión de antígenos tumorales, algunos subtipos de HSP y de MHC en las células presentadoras de antígenos (APC), lo externalizan en la parte exterior de la superficie celular, fomentando el reconocimiento y la activación de los linfocitos T CD4 y CD8, por lo que se favorece la inmunidad celular específica.
2. Promueven la activación y migración de las células inmunes: Las HSP liberadas por células tumorales estresadas o en proceso de muerte, activan células dendríticas y células NK, transformándolas a ellas en células APC
3. Fomenta la liberación de opsonizadores y quimiotáxicos
4. Aumenta la citotoxicidad de las células inmunes contra células diana: las células dendríticas maduras, pueden programar a los linfocitos T CD8 efectores de manera restrictiva a determinados antígenos, limitando los daños colaterales de la sobreactivación inmune a los tejidos normales no tumorales, es decir, reduciendo el daño al tejido sano. (p.68)

Contreras, *et al*, (2018) comienza explicando el mecanismo fisiológico llamado fiebre (calor endógeno). La fiebre es un mecanismo inespecífico que puede actuar como “señal de

peligro” y patrón de reconocimiento de linfocitos efectores, por medio de la liberación de citoquinas inflamatorias como el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) y la interleucina-6 I(L-6). (p. 72)

La aplicación de HT (calor exógeno) tiene el mismo potencial para incrementar la respuesta inmune; la temperatura elevada, aumenta la infiltración del tumor por linfocitos T citotóxicos CD8 y CD4 y el posicionamiento de estos en la periferia del tumor, se comienza a formar complejos Antígeno-Anticuerpo con las APC, y los linfocitos CD8+ naïve (linfocitos que todavía no se ha unido a su antígeno afín) pasan a ser linfocitos CD8+ efectores (unidos a su antígeno afín). (Contreras *et al*, 2018)

Se potencian las funciones de reconocimiento y presentación antigénica por las APC a los linfocitos TCD8. Los factores solubles y citoquinas inflamatorias atraer a macrófagos y células dendríticas (también APC), alrededor de las células tumorales, que migran después a los ganglios linfáticos para la presentación antigénica a los T efectores naïve y para que estos se conviertan en linfocitos T CD8+ efectores, para potenciar la inmunidad tumor específica. (Contreras *et al*, 2018)

Por lo que Lee, *et al* (2018) concluye que: “Los estudios demostraron que la radiosensibilización inducida por hipertermia podría producirse mejorando la inmunogenicidad contra las células tumorales, y que la sensibilización era clínicamente significativa” (p.5)

Esa significancia clínica es la que los autores revisados persiguen para poder concluir que la técnica de HT puede ser contemplada como adyuvante en el tratamiento del cáncer de mama y cérvix.

#### **2.9.4. Técnicas de aplicación:**

Según Contreras, et al (2018) existen tres modalidades diferentes de aplicación de HT. La aplicación de una u otra modalidad depende de la ubicación, profundidad y estadificación del tumor; local, regional y corporal total.

La HT local se aplica en tumores superficiales o en tumores que se encuentran dentro de una cavidad de fácil acceso como es el recto o el esófago. El tamaño del tumor debe ser  $\leq 3$  cm de profundidad y  $\leq 5-6$ cm de diámetro. Así se logra aplicar el calor específicamente en el tumor, dejando el tejido normal sin prácticamente ser afectado. (Contreras, *et al*, 2018, pp. 13-14)

Dentro de la HT local, se divide en local invasiva y local no invasiva. Según López-Espinosa, *et al*, (2018) la local invasiva, se realiza mediante dos técnicas: intraluminal, que

consiste en introducir una antena en una cavidad accesible desde el exterior (recto o esófago) o la técnica intersticial que consiste en introducir la antena en los tejidos más profundos. Por otro lado, la local no invasiva, se divide en capacitativa o radiante.

En la capacitativa se colocan dos electrodos enfrentados en la zona a tratar junto con un bolo de agua acoplado a los electrodos, que entran en contacto con la piel del paciente. La técnica radiante, utiliza energías de frecuencias comprendidas entre 75 y 915MHz junto con un bolo de agua para el acomplamiento electromagnético. Esta última técnica, obtiene una distribución de calor más homogénea hacia el objetivo a tratar. (Ver figura 5) (Fiorentini *et al* (2020).

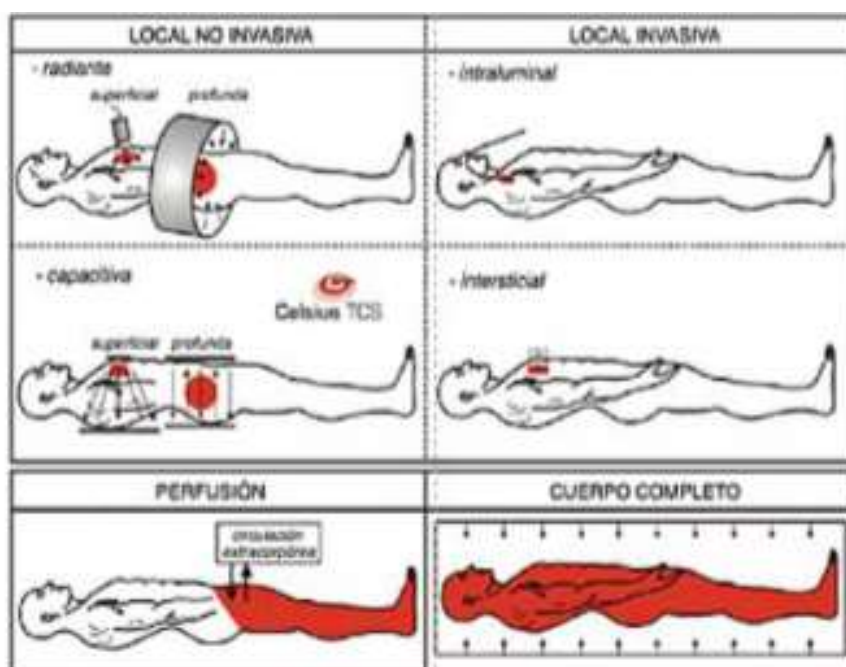


Tabla 2

**Figura 5. Técnicas de administración del calor (López-Espinosa, 2018)**

En lo referente a la HT regional, El Instituto Nacional del Cáncer (2021) expone varios métodos de aplicación en grandes áreas del cuerpo, cavidad corporal, órgano o extremidad. En los tejidos u órganos profundos, se calienta la zona por medio de aplicadores externos, que se colocan alrededor del tejido u órgano a tratar, por medio de técnicas de microondas o radiofrecuencia. Para localizaciones como las extremidades u órganos como hígado o pulmones, el proceso consiste en extraer la sangre del cuerpo del paciente, calentarla y bombearla por perfusión de regreso a la extremidad u órgano a tratar. Por último, para los tumores localizados en

la cavidad peritoneal, se utiliza una técnica llamada Perfusión peritoneal hipertérmica continua (CHPP), en el que consiste en introducir medicamentos contra el cáncer a tratar a través de un líquido y dicho líquido se calienta hasta llegar a alcanzar temperaturas de entre 41.1-42.2°C.

Contreras, *et al*, (2018) añade:

Empleamos este método cuando queremos calentar zonas amplias del cuerpo, volúmenes de gran tamaño, por ejemplo, cavidad abdominal, órganos en particular como el pulmón o extremidades. Generalmente se utiliza en el tratamiento de tumores avanzados situados en la pelvis, abdomen (cuello del útero, próstata, vejiga, colon y carcinomas de ovario) o muslos (sarcomas de tejidos blandos). (p. 14)

La HIPEC, es una técnica utilizada en aquellos pacientes que se les realiza cirugía de resección tumoral primeramente y posteriormente se les aplica esta técnica, ya sea en los días postoperatorios o incluso dentro de la misma cirugía, para así lograr eliminar el tumor residual que pueda quedar después de la cirugía. (Contreras, *et al*, 2018. p. 15).

La HT corporal total va dirigida a aquellos pacientes con tumores metastásicos. Se piensa que la aplicación de calor a nivel corporal puede destruir las células cancerígenas o sensibilizarlas a los medicamentos que se les va a aplicar. Se realiza por medio de cámaras térmicas, mantas de agua caliente o radiadores de infrarrojos, alcanzando temperaturas de 41,6 a 42,2 °C. (Instituto Nacional del Cáncer 2021).

Contreras, *et al*, (2018) añade que debido a la gran exposición corporal a altas temperaturas, es la técnica que más probabilidades tiene de provocar efectos secundarios en el paciente, como diarrea transitoria, náuseas y vómitos, por lo que es necesario un control continuo del paciente, con personal entrenado.

### **2.9.5. Fundamentos de la Hipertermia Terapéutica**

La HT oncológica es un tratamiento relativamente antiguo que a lo largo de los años se ha estado evitando e ignorando, debido a las dificultades que se plantean a la hora de aplicar el calor adecuado en la zona tumoral y en los tejidos circundantes, como también dificultad en la medición precisa de la temperatura y en la falta de protocolos para su uso. (Burchardt, *et al*, 2018, p.596)

Las temperaturas aplicadas, las dosis, el volumen y el tiempo de exposición utilizados en la HT, es importante determinarlas individualmente para cada paciente y llevar un control

estricto de la misma, debido a que si se alcanzan temperaturas superiores a 43 °C, la función cambia a ser ablativa y si no se llegan a las temperaturas mínimas terapéuticas, el tratamiento acaba siendo un fracaso. (Navarro *et al*, 2018, p.16)

Para delimitar el volumen del tumor y teniendo en cuenta las comorbilidades del paciente, el médico encargado del procedimiento realiza estudios de TC o RM para delimitar el volumen del tratamiento (PTV) y los órganos en riesgo (OR), producidos por el aumento de temperatura y asignarles así la dosis de HT y la tolerancia de los órganos. (Navarro, *et al*, 2018, p.16)

La medición de la temperatura se controla por medio de 2 métodos diferentes expuestos por Contreras, *et al*, (2018):

Sea cual sea el proceso de diseño del tratamiento, aunque careciese de imperfecciones, es necesario realizar medidas de temperatura en cada sesión como mínimo en varios puntos de la región involucrada en el tratamiento. Existen dos prácticas habituales para esto: termometría intracavitaria y termometría 3D no invasiva mediante RM. La termometría 3D con RM requiere que el equipo de tratamiento de hipertermia sea compatible con RM para poder introducirse en ella [...].La necesidad de realizar medidas intraluminales directamente en el tumor ha estado cuestionada desde hace muchos años debido al riesgo y morbilidad que supone. (pp. 17-18)

En diferentes ensayos clínicos se ha demostrado tanto “in vivo” como “in vitro” que la respuesta de la HT frente a los tumores, depende en gran medida de las temperaturas aplicadas al tumor. (Navarro *et al*, 2018, p.19)

#### •Magnitudes relacionadas con la temperatura

Para determinar la dosis de HT necesaria en el tratamiento y su distribución en el espacio, es necesario conocer las magnitudes que permiten cuantificar aspectos relacionados con el resultado clínico. (Contreras, *et al*, 2018)

Tras un exhaustivo análisis de las curvas de dosis-respuestas a la hora de aplicar la HT, se logró determinar una medida estandarizada de dosis térmica, CEM43.

La descripción de CEM43 se basa en el efecto citotóxico que tiene la HT sobre las células cancerígenas y tiene como objetivo determinar el tiempo de exposición a una temperatura equivalente a 43°C. (Ladjimi, *et al* 2019). Teniendo en cuenta que la temperatura, al contrario

que la dosis absorbida en radioterapia no refleja un valor acumulado, sino una magnitud instantánea. (Contreras, *et al* 2018, p.33).

CEM43 descrito como minuto equivalente acumulativo a 43 °C, es una herramienta estandarizada que se utiliza para determinar la dosis térmica (Ladjimi, *et al* 2019). Se define como el tiempo durante el cual deben estar sometidas las células cancerígenas a una temperatura determinada, para obtener la misma fracción de clonógenos supervivientes (células cancerígenas que sobreviven al calor) que se observaría con la exposición a 43°C. (Navarro *et al*, 2018, p. 19)

A CEM43, se le añaden unos valores determinados que hacen referencia a las temperaturas que se están aplicando en un momento determinado del tratamiento. Tmin (temperatura mínima), Tmax (temperatura máxima), T50 (temperaturas alcanzadas en el 50% del volumen) y T90 (temperaturas alcanzadas en el 90% del volumen). (Contreras, *et al* 2018, p.33). El indicador T90, se correlaciona con el parámetro clínico, es decir, es el parámetro más relevante para optimizar el tratamiento. (Burchardt, *et al*, 2018, p.596).

Por otro lado, CEM43 no abarca algunos datos clínicos importantes que ayudan a la mejora de los resultados clínicos; aumento de oxigenación por el aumento de perfusión, la activación del sistema inmune o los cambios de pH, ya que CEM43 únicamente tiene en cuenta los efectos apreciados “in vitro”. Por lo que es fuente de controversia y su uso se restringe a la síntesis de las medidas realizadas en los tratamientos. (Contreras, *et al* 2018, p.33)

#### •Magnitudes relacionados con la potencia

La homeostasis, definida como cualquier proceso corporal de autorregulación de la temperatura, logra refrigerar los tejidos a los que se le ha aplicado temperaturas suprafisiológicas, por medio de la perfusión sanguínea. Lo que hace necesario determinar la potencia exacta depositada en cada tratamiento y no la energía total aplicada (lo que pasaría con la RT). (Contreras, *et al*, 2018, p.34)

Navarro, *et al*, (2018) explica: “Esto es debido a que la dosis absorbida impartida por radiaciones ionizantes se transforma en ionizaciones mientras que por radiaciones no ionizantes se transforma en calor, que acaba, en parte, siendo conducido o refrigerado por la sangre”. (p. 20)

Es necesario determinar el balance de las potencias suministrada por el equipo, desalojada por la sangre y conducida hacia otros tejidos. Así nace SAR (siglas en inglés Specific

Absorption Rate) que se refiere al valor de la potencia depositada por unidad de masa, medida en W/kg. (Contreras, *et al*, 2018, p.34).

#### •Magnitudes relacionadas con el resultado clínico

Con el conocimiento preciso de los niveles de temperatura que se desea aplicar en cada paciente individual, los planes de tratamiento se pueden adaptar en función del efecto de mejora que se espera.

Por lo que Burchardt, *et al*, 2018, refiere lo siguiente:

En el tratamiento de bimodalidad, se puede calcular el efecto de mejora resultante de la adición de HT y optimizar todo el proceso de tratamiento: dosis de RT combinada con medición de temperatura. Para cuantificar el efecto sinérgico del calor y la radiación, se utiliza la relación de mejora térmica (TER). (p. 597)

Para comparar resultados con o sin HT en los estudios se utiliza TER. Se define como la cantidad de crecimiento de radiosensibilidad térmica por fracciones de supervivencia (SF) después de una fracción de radioterapia independiente y combinada con hipertermia. Se utiliza para cuantificar el efecto sinérgico de HT junto con RT. (Burchardt, *et al*, 2018, p.597). Es decir, es el coeficiente entre un determinado efecto al añadir HT y el mismo efecto sin ella. (Navarro *et al*, 2018, p. 20)

#### 2.9.6. Equipamiento

En toda la preparación del tratamiento conjunto es necesario conocer sobre los distintos equipos disponibles y saber cuáles se utilizan con más frecuencia para cáncer de mama y cérvix.

Por eso Montes *et al* (2018) expone:

El cuerpo humano dispone de una serie de mecanismos orientados a la regulación de su temperatura. Ante un incremento externo de la temperatura del tejido, la perfusión sanguínea se encarga de contrarrestar el calor excedente, intentando alcanzar la temperatura ideal. Para alcanzar la temperatura de hipertermia (40 °C – 48 °C) se requiere de una fuente externa que sea capaz de elevar dicha temperatura más allá de su estado ideal y mantenerlo durante el tiempo necesario, centrando el foco de calor sobre los tejidos enfermos. (p.6)

El calor que se aplica en el tratamiento de HT oncológica, proviene de diferentes fuentes de calor, cada una específica para cada tipo de HT y tumor a tratar. Se puede encontrar los

equipos de radiofrecuencia, radiación de infrarrojos, microondas, ultrasonidos, equipos laser, perfusión de agua caliente y nanopartículas, entre otros. (Contreras, *et al*, 2018, p.13)

**•Equipos de radiofrecuencia (RF):**

Los equipos de RF están constituidos por un equipo de antenas dipolo que se colocan en el sitio a tratar, con una frecuencia determinada para cada tejido, normalmente comprendida entre 70-140 MHz. Las antenas se componen de unos bolos de agua a modo de refrigeradores, que evita los calentamientos de los tejidos superficiales (Contreras, *et al* 2018) pero también maximiza la absorción de las ondas y minimiza la reflexión del campo por parte del paciente. (Montes 2018)

Este tipo de equipo de HT, está dirigido sobre todo para las técnicas de HT local profunda. (Contreras, *et al* 2018)

Montes (2018) expone los inconvenientes que conllevan la utilización de estos equipos:

En el caso de los equipos de RF, la profundidad de penetración de la radiación y el volumen de acción están relacionados con la longitud de onda de la señal, obteniendo en la mayoría de los casos un volumen de acción mucho más grande que el volumen del propio tumor. Además, la reflexión, el acoplamiento y la absorción de la señal, junto con la localización del tumor, son diferentes en cada caso, siendo muy complejo conseguir una configuración ideal. (p.8)

**•Equipos de radiación de infrarrojos:**

El equipo está compuesto por una camilla, lámparas, filtros y un habitáculo con aislantes térmicos. Emite una luz, que antes de llegar al cuerpo del paciente pasa por una capa de agua de un determinado espesor para así modificar el espectro de luz que le llega al paciente y evitar que se sobrecalienten las capas superficiales y se calienten a la temperatura correcta las capas más profundas donde se encuentran los capilares. (Contreras, *et al*, 2018)

Gracias a ello se permite estimular el sistema inmunitario del paciente y elevar la temperatura corporal, pero alcanzando valores inferiores a 41.8 °C. Por lo que esta técnica es aplicada en aquellos pacientes que requieren de HT corporal total. Las sesiones habituales aplicadas consisten en 90 minutos de fase de calentamiento y 120 minutos de mantenimiento de la temperatura, donde el paciente se envuelve en un aislante térmico, siempre manteniendo monitorizada la temperatura del paciente por medio de una sonda intrarrectal. (Contreras, *et al* 2018)

**•Equipos de microondas (MW):**

Los equipos de MW trabajan a unas frecuencias centrales de 434MHz y 915MHz. Disponen de unos bolos refrigerantes de agua, lo que les permite llegar a una profundidad de 2,5cm sin dañar al paciente. (Contreras, *et al*, 2018)

**•Equipos de Ultrasonidos (US):**

Los aplicadores de ultrasonido focalizados de alta intensidad (HIFU), están compuestos por un transductor eléctrico que funciona a una frecuencia de 1-10 MHz con intensidades que varían de 1000-10000 W/cm<sup>2</sup>. La profundidad de penetración máxima en el tejido es de 15 cm. (Montes 2018)

En cuanto a los inconvenientes de los dispositivos HIFU se centran, al contrario que los equipos de radiofrecuencia, en los pequeños volúmenes de tumor que pueden abarcar estos equipos, por lo que para intentar abarcar el volumen completo tumoral, es necesario realizar un barrido sobre la zona, lo que implica, que pequeños movimientos del paciente durante la terapia, puedan afectar principalmente de dos formas; dejar partes del tejido sin radiar o radiar tejido sano. (Montes 2018)

**•Equipos Laser:**

El equipo se compone de un láser de baja potencia (0.2-2 W), que suele operar en el rango infrarrojo, es decir, tiene mayor longitud de onda que la luz visible, pero menos que las de microondas. Se puede aplicar de manera directa o a través de fibras ópticas, las cuales permiten llevar a zonas más profundas o de difícil acceso, al contrario pasa con la aplicación directa del láser sobre el cuerpo, que alcanza zonas superficiales o las cavidades accesibles de forma no invasiva. (Montes 2018)

Los inconvenientes que puede conllevar el equipo laser, se centran sobre todo en el diámetro del láser. Según Montes (2018) refiere que:

Por un lado si se quiere realizar un calentamiento del tejido superficial, el spot del láser puede ser mayor o menor que la zona a tratar. En el caso de que el spot sea mayor, también se estarán calentando células que no deberían calentarse, lo que se traduce en una falta de selectividad. En cambio en el caso de que el spot sea menor, se debería hacer un barrido para calentar la zona, siendo muy complejo ajustarse de forma adecuada en el tejido a tratar. (p.8)

### •Equipos de campos electromagnéticos (EM)

Los equipos electromagnéticos consisten en aplicar energía electromagnética (EM) al cuerpo del paciente, ya que los iones y moléculas de los tejidos, cargadas eléctricamente, interactúan con el campo EM originando fricción y colisiones dando lugar a la formación de energía en forma de calor, fenómeno conocido como efecto Joule. La cantidad de energía administrada, junto con la longitud de onda y la duración de la exposición, son los valores a tener en cuenta a la hora de aplicar este método. (Font-Sala, 2018).

Dentro del grupo de los equipos electromagnéticos, se pueden distinguir dos métodos diferentes para la aplicación de calor, cada uno con unas características diferentes, como lo expone Font-Sala (2018):

En la práctica, existen equipos de distintos tipos entre los cuales distinguimos resistivos y capacitivos. Diversos estudios han comparado el efecto de ambos, tanto en tratamientos de hipertermia local como en hipertermia regional. Los resistivos, utilizan frecuencias más altas con longitudes de onda más cortas, ofreciendo mejor distribución del calor en superficie y evitando la aparición de puntos calientes indeseados en el tejido graso. Los capacitivos utilizan frecuencias más bajas y longitudes de onda más larga logrando mayor penetración pero con tendencia a la dispersión del calor. Al mismo tiempo, poseen mayor propensión a la aparición de puntos calientes indeseados. (p. 5)

El inconveniente se produce cuando existen dos tejidos contiguos que conducen la energía de manera muy distinta (como pasa con el tejido adiposo y el músculo) lo que provoca que se creen puntos calientes concretos en los tejidos y no distribuya la energía de manera uniforme, por lo que esto hace necesario disminuir la temperatura y no permite realizar esta técnica en tumores profundos en aquellos pacientes con tejido adiposo >3cm. Utilizando entonces estos equipos en HT local superficial y en algunos casos profundas. (Navarro, *et al*, 2018)

### •Nanopartículas (NPs):

La palabra “nano” en griego hace referencia a la mil millonésima parte de un metro (Montes, 2018), es decir, una unidad de longitud inapreciable a simple vista por el ojo humano, esto hace que conseguir trabajar con nuevas tecnologías que manejen estas medidas supone un

prometedor avance para el mundo de la investigación, con aplicaciones en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades, como dijo (Saha, 2009, citado en Montes, 2018).

La técnica consiste en introducir unas NPs que poseen en su interior unos fármacos anticancerígenos que se liberan por medio de una estimulación térmica, es decir, cuando aumenta la temperatura, se estimulan y liberan el fármaco. Este aumento de la temperatura se da por medio de diferentes mecanismos expuestos anteriormente, de los cuales, los más utilizados son RF, HIFU o equipos láser. (Montes, 2018)

Los dos tipos de NPs más utilizados son las NPs de oro (NPs-Au) y las NPs magnéticas (PNMs). Las NPs-Au, poseen un efecto de Resonancia de Plasmón Superficial (RPS), que les da la capacidad de producir calor, cuando son excitadas por una fuente de luz adecuada y permitir así liberar la sustancia que poseen en su interior, pero también este sistema les permite ajustar la longitud de onda que necesitan para cada tratamiento determinado. Las NPMs están formadas por materiales principalmente ferromagnéticos, como el hierro, níquel, cobalto. (Montes, 2018).

Se han observado mayores inconvenientes en el uso de las NPMs, uno de los cuales fue descrito por (Attaluri et al., 2011), donde explica que para conseguir una potencia calorífica suficiente como para alcanzar las temperaturas de la HT, se necesita mayor concentración de NPMs de las que se necesitaría con las NPs-Au, por lo que es probable, que si no se administran las NPMs suficientes, no lleguen al tejido enfermo. (Citado por Montes, 2018)

## CAPITULO III

### 3. Marco Metodológico

En el siguiente capítulo se explicará la recopilación de la información basada en el tipo de enfoque y sus objetivos respectivos, la elección del diseño de investigación, la elaboración de las fuentes de información, las referencias utilizadas a lo largo de la investigación, las muestras, los criterios de inclusión y exclusión, categoría de análisis, matriz de comprobación, los instrumentos y el proceso de recolección de datos y el análisis de datos.

#### 3.1. Tipo de Enfoque

Se desea realizar una revisión bibliográfica en la cual se describa la aplicación de la técnica de HT oncológica, junto con otras técnicas terapéuticas como RT y/o CT, en el tratamiento de cáncer de mama y de cérvix.

La revisión bibliográfica se basada en el método cualitativo, de acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014), siendo el objetivo del estudio profundizar en significados o experiencias.

#### 3.2. Elección del diseño de investigación.

El método o diseño según Hernández et al. (2014), “Se refiere al plan o estrategia concebida para obtener la información que se desea con el fin de resolver al planteamiento del problema” (p.128)

El diseño de la investigación bajo el enfoque cualitativo, es de tipo investigativa descriptiva narrativa. Se encontró teoría fundamentada en diferentes bibliografías internacionales sobre el uso de HT en cáncer de mama y cérvix. La revisión se limita a la población femenina con cáncer de mama y cérvix, sin limitaciones de edad. Se busca analizar nuevas técnicas terapéuticas, como es el caso de la HT, para conseguir mejores beneficios en el tratamiento del cáncer.

#### 3.3. Elaboración de las fuentes de información

De acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014), las fuentes de información en este apartado, se refieren a los participantes, sujetos, objetos, comunidades, empresas, muestras u otros tipos de datos, que serán parte fundamental para la recolección de los datos, es de quién o quiénes se obtendrán la información para comprender, profundizar o estandarizar el fenómeno de estudio.

La revisión bibliográfica se basa en cuarenta y tres trabajos, todos internacionales. Están compuestos por veinticuatro artículos, siete libros, dos revistas, nueve páginas Web y una tesis doctoral y una tesis de grado. Los años de publicación se encuentran en un intervalo entre 2016 y 2020.

Todos estos trabajos investigativos fueron conseguidos de PUBMED (base de datos de literatura biomédica y de ciencias de la vida.), ELSEVIER (base de datos en Medicina y Ciencias de la Salud), Scielo (Scientific Electronic Library Online), ReseachGate (red profesional para científicos e investigadores), SAGE journals (publica artículos de investigación y revisión originales en un formato de acceso abierto) y Springer Link (es la colección en línea más completa del mundo de revistas científicas, tecnológicas y médicas, libros y obras de referencia) y sitios web como Frontiers in oncology (revista multidisciplinaria llevada por la universidad de Georgetown), SEOR (Sociedad Española Oncológica Radioterápica), SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), AECC (Asociación Española contra el Cáncer), ESMO (European Society for Medical Oncology), Ministerio de Salud de Costa Rica, RMS (revista médica sinérgica; revista de Costa Rica), MDPI (Publisher of Open Access Journals) y American Journal of Case Reports (publicado por International Scientific Literature Inc.)

Con respecto a la información nacional, no se logró encontrar material que hablara sobre hipertermia terapéutica, debido a que dicha técnica no se está empleando por el momento en este tipo de población. Se trata de una población femenina sin limitación de edad, con cáncer de mama y de cérvix, sin ningún otro método de distinción utilizado en este estudio.

Esto quiere decir que la información nacional con respecto a la HT oncológica está aún muy restringida, lo cual significa que será todo un reto la implementación de este tratamiento en los cánceres ginecológicos, más concretamente mama y cérvix.

### 3.3.1. Fuentes de información

<b>Documento consultado</b>	<b><i>Título del artículo</i></b>	<b>Autor/es</b>	<b>Año de publicación</b>	<b>Datos para realizar la referencia</b>	<b>Relación con el tema de investigación</b>

			<b>ción</b>		
Artículo Revista médica sinérgica	<i>Actualización de prevención y detección de cáncer de cérvix</i>	Dra. Andrea Solano Mora, Dr. Andrés Solano Castillo y Dra. Catherine Gamboa Ellis	2020	Consideracion es anatómicas y etiológicas del cáncer de cérvix	Etiología y desarrollo del cáncer de cérvix
Artículo. ELSEVIER	<i>Hyperthermia in cervical cancer - current status. Reports of practical oncology and radiotherapy</i>	Burchardt, E Roszak, A	2018	Hipertermia terapéutica en cáncer de cérvix	Uso de la hipertermia terapéutica como tratamiento en cáncer de tipo ginecológico
Artículo PUBMED. Radiation Oncology	<i>A short time interval between radiotherapy and hyperthermia reduces in-field recurrence and mortality in women with advanced cervical cancer</i>	Caspar M. van Leeuwen, Arlene L. Oei1, Kenneth W. T. K. Chin, Johannes Crezee, Arjan Bel , Anneke M. Westermann , Marrije R. Buist, Nicolaas A. P. Franken Lukas J. A. Stalpers and H. Petra Kok	2017	Resultados clínicos del uso de HT para cáncer de cérvix	Muestra de resultados clínicos por medio de ensayos del uso de HT para el tratamiento de cáncer de cérvix
Artículo	<i>Brachytherapy: An Overview for</i>	Cyrus Chargari,	2019	Resultados clínicos de HT	Tipos de HT quese utiliza más

PUBMED Cancer Journal for Clinicians	<i>Clinicians</i>	Eric Deutsch,; Pierre Blanchard, Sebastien Gouy et al.		en cáncer de cervix	comúnmente en cáncer de cervix
Artículo Frontiers in oncology	<i>Integrating Loco-Regional HyperthermiaIn totheCurrentOn cologyPractice: SWOT and TOWS Analyses</i>	Datta, N. R., Kok, H. P., Crezee, H., Gaipl, U. S., &Bodis, S	2020	Eficacia, ventajas y desventajas de la HT	Enumeración de los pro y contras de la técnica
Artículo PUBMED CA CANCER J CLIN 2020;70	<i>Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society</i>	Elizabeth T. H. Fontham, Andrew M. D. Wolf, Timothy R. Church, Ruth Etzioni, et al.	2020	Incidencia de cáncer de cervix en EEUU	Incidencia y mortalidad de cáncer de cervix en distintos países, en este caso en los Estados Unidos
Artículo SAGE journals Integrative Cancer Therapies Volume 19: 1– 13	<i>A Narrative Review of Regional Hyperthermia: Updates From 2010 to 2019</i>	Giammaria Fiorentini, Donatella Sarti, Cosmo Damiano Gadaleta, Marco Ballerini, Caterina Fiorentini, Tommaso Garfagno, Girolamo Ranieri and Stefano Guadagni.	2020	El papel de la HT y la mejora de la efectividad en términos de superviviencia	La HT como tratamiento para cánceres ginecológicos y su efectividad en el sinergismo con RT y/o CT
Artículo	<i>Magnetic</i>	Jose, J.,	2020	Formas de HT	Perspectivas

Springer Link	<i>nanoparticles for hyperthermia in cancer treatment: an emerging tool.</i>	Kumar, R., Harilal, S. et al			futuras en el uso de HT
Artículo Frontiers in oncology	<i>Quo Vadis Oncological Hyperthermia (2020)?</i>	Lee, S. Y., Fiorentini, G., Szasz, A. M., Szigeti, G., Szasz, A., &Minnaar, C. A	2020	Uso de HT	HT como tratamiento en cáncer ginecológico
Artículo PUBMED International journal of oncology	<i>Oncological hyperthermia: The correct dosing in clinical applications</i>	Lee, S. Y., Szigeti, G. P., &Szasz, A. M	2019	Aplicación clínica de HT	HT como tratamiento para el cáncer
Artículo PUBMED Gynecology Obstetrics. FIGO CANCER REPORT 2018	<i>Cancer of the cervix uteri</i>	<u>Neerja Bhatla, Daisuke Aoki, Daya Nand Sharma, Rengaswamy Sankaranarayanan</u>	2018	Anatomía del cuello uterino	Explicación de la anatomía del cuello uterino
Artículo Acta Médica Costarricense, 2017 Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica	<i>Análisis epidemiológico de mujeres con carcinoma epidermoide de cérvix, 2007-2015</i>	Nicole Caro-Porras	2017	Epidemiología de cáncer de cérvix en los años comprendidos entre 2007 y 2015	Incidencia y comportamiento del carcinoma de cérvix en mujeres de Costa Rica
Artículo PUBMED	<i>Hyperthermia and radiotherapy</i>	Suheyyla Aytac Arslan, Nuriye	2017	Resultados clínicos de la HT en el	Resultados clínicos de la HT en el cáncer de

Management 2017 6:4, 117-126	<i>combination for locoregional recurrences of breast cancer: a review</i>	Ozdemir, Mehmet Ali Sendur, Tulay Eren, Huseyin Furkan Ozturk, Ipek Pınar Aral, Ela Delikgoz Soykut & Gonca Altinisik Inan		cáncer de mama	mama basado en ensayos clínicos
Artículo MDPI International journal of Molecular Sciences	<i>Immunogenic Effect of Hyperthermia on Enhancing Radiotherapeutic Efficacy</i>	Sungmin Lee, Beomseok Son, Gaeul Park, Hyunwoo Kim, Hyunkoo Kang, Jaewan Jeon, HyeSook Youn and BuHyun Youn	2018	La HT y sus efectos inmunológicos en el tratamiento del cáncer.	El uso de HT y su sinergismo con las terapias inmunogénicas
Artículo PUBMED Revista Enfermería Docente	<i>Hipertermia: otra terapia del cáncer</i>	López-Espinosa Plaza, A., Mata García, C., & Herruzo Cabrera, I	2018	Terapia para el cáncer con HT	Uso de HT como tratamiento alternativo para el cáncer ginecológico
Artículo Cancers. MDPI	<i>Radiosensitization by Hyperthermia: The Effects of Temperature, Sequence, and Time Interval in</i>	Mei, X., Ten Cate, R., van Leeuwen, C. M., Rodermond, H. M., de Leeuw, L.,	2020	HT combinada con radioterapia	Eficacia de la HT en combinación con radioterapia

	<i>Cervical Cell Lines</i>	Dimitrakopoulou, D., Stalpers, L., Crezee, J., Kok, H. P., Franken, N., & Oei, A. L			
Artículo ResearchGate Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias de Andalucía	<i>Efectividad y seguridad de la hipertermia en combinación con radioterapia y/o quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama, cérvix y recto</i>	Miranda-Romero, Patricia & Viguera Guerra, Isabel & Benot, Soledad	2017	Eficacia del tratamiento de HT	HT como tratamiento coadyuvante para cáncer de tipo ginecológico
Artículo PUBMED International Journal of Hyperthermia	<i>Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses</i>	Niloy R. Datta, Susanne Rogers, Dirk Klingbiel, Silvia Gómez, Emsad Puric & Stephan Bodis	2016	Uso conjunto de radioterapia y quimioterapia con HT	Tendencia actual del uso de HT
Artículo Frontiers in oncology	<i>Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is</i>	Peeken JC, Vaupel P, Combs SE	2017	Evidencia de eficacia del uso de HT	Eficacia del uso actual de HT

	<i>Necessary?</i>				
Artículo <u>ELSEVIER</u>	<i>Hyperthermia: Role and Risk Factor for Cancer Treatment</i>	Sheetal Jhaet al.	2016	Ventajas y desventajas de la técnica	Hipertermia como tratamiento para el cáncer, situación actual del cáncer
Artículo MDPI Nanomaterials	<i>Magnetic Hyperthermia and Radiation Therapy: Radiobiological Principles and Current Practice</i>	Spirou, S. V., Basini, M., Lascialfari, A., Sangregorio, C., & Innocenti, C	2018	Historia del uso de la HT	Evolución de la hipertermia terapéutica
Artículo American Journal of Case Reports	<i>Efficacy of Hyperthermia in Treatment of Recurrent Metastatic Breast Cancer After Long-Term Chemotherapy: A Report of 2 Cases</i>	Hirozumi Sawai, Masaaki Kurimoto, Yuka Suzuki, Yoshimi Yamaguchi, Akemi Murata, Enami Suganuma, Kazuya Yamamoto, Hiromasa Kuzuya, Shuhei Ueno, Shuji Koide, Hajime Koide, Atsushi Kamiya	2020	Resultados de uso de HT junto con otras modalidades de tratamiento para cáncer de mama	Resultados de la HT por radiofrecuencia. Exposición de dos casos clínicos
Artículo PUBMED	<i>A multicenter and omised clinical</i>	Yoko Harima et al	2016	Efectividad la combinación de quimio y	Evaluación del uso de terapia combinada

International Journal of Hyperthermia	<i>trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer</i>			radio con HT	
Libro de texto: Hipertermia oncológica. SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica)	<i>Hipertermia oncológica. Fundamentos y evidencia científica</i>	Contreras, J Navarro, F Herruzo, I	2018	Hipertermia, tipos, evidencia	Definición de la técnica de hipertermia terapéutica
Libro médico. Manual Moderno	<i>Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia</i>	Granados García, M. Rodríguez Martín, A. y Hinojosa Gómez, J	2016	Cáncer de mama y su tratamiento	Definición de cáncer, cáncer de mama y su enfoque terapéutico y su valoración en la práctica clínica
Libro de texto, Williams Ginecología, 3e. McGrawHill	<i>Principios de radioterapia</i>	Hoffman B.L., & Schorge J.O., & Bradshaw K.D., & Halvorson L.M., & Schaffer J.I., & Corton M.M	2017	Tratamiento convencional para el cáncer. Radioterapia	Uso de radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama y/o cérvix
Libro de texto. Harrison	<i>Cáncer de mama</i>	Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser	2018	Definición de cáncer de mama	Epidemiología de cáncer de mama

		S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J			
Libro de texto. Manual de Oncología, 6e	<i>Principios de quimioterapia</i>	Marytere Herrera Martínez; José Luis Aguilar Ponce	2019	Tratamiento convencional para el cáncer. Quimioterapia	Uso de radioterapia para el tratamiento del cáncer de mama y/o cérvix
Libro de Texto DiSaia Creasman	<i>Oncología ginecológica clínica</i>	Philip DiSaia, William Creasman, Robert Mannel, D. Scott McMeekin, David Mutch	2018	Evaluación clínica de la respuesta de tratamiento del cáncer de mama	Diferenciación de respuesta tumoral al tratamiento y respuesta clínica del tratamiento
Libro de texto Robbins	<i>Neoplasia patológica básica</i>	Vinay Kumar, Abul Abbas, Jon Aster	2018	Definición de Neoplasia	Definición de Neoplasia
Revista Física Médica	<i>Hipertermia oncológica profunda conformada provocada por campos electromagnéticos no ionizantes</i>	Félix Navarro Guirado, Jorge Contreras Martínez, Álvaro Flores Sánchez	2018	Tipos de HT	Tendencias actuales y perspectivas futuras de la HT
Revista. Colegio de médicos y cirujanos. Costa Rica.	<i>Consenso nacional de especialistas en cáncer. Situación epidemiológica del cáncer a nivel mundial y en costa rica</i>	Dr Adolfo Ortiz Barboza, Dr Gonzalo Vargas Chacón, Dr. Hermann Barquero Melchor	2016	Cáncer mundial y de Costa Rica	Epidemiología de cáncer a nivel mundial y de Costa Rica
Página Web. SEOM (Sociedad	<i>Cáncer de mama</i>	Dra. Ana Santaballa	2020	Consideraciones diagnósticas y tratamiento	Diagnóstico y tratamiento generales de

Española de Oncología Médica)		Bertrán		de cáncer de mama	cáncer de mama
Página Web. SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica)	<i>Cáncer de cuello uterino</i>	Dra. Luisa Sánchez Lorenzo	2020	Epidemiología del cáncer de cérvix en España	Incidencia, prevalencia y mortalidad de cáncer de cérvix en España
Página Web ESMO (European Society for Medical Oncology)	<i>Cáncer de cérvix</i>	ESMO (European Society for Medical Oncology)	2018	Tipos de Cáncer de cérvix	Tipos de cáncer de cérvix
Página Web National Cancer Institute	<i>Estadísticas del cáncer</i>	National Cancer Institute	2020	Epidemiología del cáncer de mama en EEUU	Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de mama en EEUU
Página Web AECC (Asociación Española contra el Cáncer)	<i>Cáncer de mama</i>	AECC (Asociación Española contra el Cáncer)	2020	Epidemiología del cáncer de mama en España	Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer de mama en España
Página Web. Organización Mundial de la Salud (OMS) International Agency for Research on Cancer	<i>Cancer mundial</i>	Globocan	2020	Epidemiología del cáncer mundial	Incidencia y prevalencia del cáncer de cérvix a nivel mundial

Página Web Registro nacional de tumores	<i>Cáncer de cérvix en Costa Rica</i>	Ministerio de Salud de Costa Rica	2014	Epidemiología de cáncer de cérvix en Costa Rica	Incidencia, prevalencia y mortalidad de cáncer de cérvix en Costa Rica
Página Web Organización Mundial de la Salud (OMS)	<i>Epidemiología del cáncer</i>	Organización Mundial de la Salud (OMS)	2021	Cáncer mundial y su epidemiología	Epidemiología de los tipos de cáncer a nivel mundial en el año 2020
Tesis Doctoral	<i>Diseño y desarrollo de sistemas electrónicos de hipertermia y liberación controlada para aplicaciones bioquímicas y farmacológicas</i>	Roberto Montes Robles	2018	Maquinaria de aplicación de la HT	Equipamientos de la HT, en las diferentes partes del cuerpo y en los diferentes tumores
Tesis de Graduación en veterinaria	<i>Hipertermia oncológica en pequeños animales</i>	Lluís Font Sala	2017-2018	Sinergismo de la HT junto con RT y/o CT	Papel de la HT en el tumor en combinación con CT y/o RT

**Tabla 5.**Fuentes de información. Elaboración propia (2021).

### 3.3.2 Referencias

- Artículo: *Actualización de prevención y detección de cáncer de cérvix*. Revista Médica Sinérgica. Solano, M. *et al* (2020)
- Artículo: “Hyperthermia in cervical cancer – current status” de la revista *Journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*, 23(6), 595–603. Burchardt, E., & Roszak, A. (2018).
- Artículo: *A short time interval between radiotherapy and hyperthermia reduces in-field recurrence and mortality in women with advanced cervical cancer*. Radiation Oncology. Caspar M. *et al* (2017)

- Artículo: *Brachytherapy: An Overview for Clinicians*. Cancer Journal for Clinicians. Chargari, C. *et al* (2019)
- Artículo: “Integrating Loco-Regional Hyperthermia Into the Current Oncology Practice: SWOT and TOWS Analyses” Del sitio web Frontiers in oncology. Datta, N. R *et al* (2020).
- Artículo: *Cervical Cancer Screening for Individuals at Average Risk: 2020 Guideline Update from the American Cancer Society*. CA CANCER J CLIN 2020;70. Elizabeth, T. *et al* (2020)
- Artículo: *A Narrative Review of Regional Hyperthermia: Updates From 2010 to 2019*. Integrative Cancer Therapies Volume 19: 1–13. Fiorentini, G. *et al* (2020)
- Artículo: “Magnetic nanoparticles for hyperthermia in cancer treatment: an emerging tool”. Jose, J., Kumar, R., Harilal, S. *et al.* (2020).
- Artículo “Quo Vadis Oncological Hyperthermia” en el sitio web Frontiers in oncology. Lee, S *et al* (2020)
- Artículo “Oncological hyperthermia: The correct dosing in clinical applications en la revista *International journal of oncology*. Lee, S *et al* (2020).
- Artículo: *Cancer of the cervix uteri*. Gynecology Obstetrics. FIGO CANCER REPORT 2018. Bhatla, N. *et al* (2018)
- Artículo: *Análisis epidemiológico de mujeres con carcinoma epidermoide de cérvix, 2007-2015*. Acta Médica Costarricense, 2017 Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica. Caro-Porras, N. (2017)
- Artículo: *Hyperthermia and radiotherapy combination for locoregional recurrences of breast cancer: a review*. Management 2017 6:4, 117-126. Arslan A.S *et al* (2017)
- Artículo: *Immunogenic Effect of Hyperthermia on Enhancing Radiotherapeutic Efficacy*. International journal of Molecular Sciences. Lee, S *et al* (2018)
- Artículo: “Hipertermia: otra terapia del cáncer”. Recuperado del sitio web Ciberindex. López-Espinosa Plaza, A *et al* (2018)
- Artículo: “Radiosensitization by Hyperthermia: The Effects of Temperature, Sequence, and Time Interval in Cervical Cell Lines”. Mei, X *et al* (2020).

- Artículo: “Efectividad y seguridad de la hipertermia en combinación con radioterapia y/o quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama, cérvix y recto”. Miranda *et al* (2017).
- Artículo “Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses”. De la Revista *International Journal of Hyperthermia*. Niloy R. Datta *et al* (2016)
- Artículo: *Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary?*. *Frontiers in oncology*. Peeken JC, Vaupel P, Combs SE. (2017)
- Artículo “Hyperthermia: Role and Risk Factor for Cancer Treatment”. Sheetal Jha *et al*. (2016).
- Artículo “Magnetic Hyperthermia and Radiation Therapy: Radiobiological Principles and Current Practice”. Spirou, S. *Vet al* (2018).
- Artículo: *Efficacy of Hyperthermia in Treatment of Recurrent Metastatic Breast Cancer After Long-Term Chemotherapy: A Report of 2 Cases*. *American Journal of Case Reports*. Sawai, H. *et al* (2020)
- Artículo “A multicentre randomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer” de la revista *International Journal of Hyperthermia*. Yoko Harima *et al* (2016).
- Libro de texto: Hipertermia oncológica. SEOR (Sociedad Española de Oncología Radioterápica). *Hipertermia oncológica. Fundamentos y evidencia científica*. Contreras *et al* (2018)
- Libro de texto: *Tratamiento del cáncer: oncología médica, quirúrgica y radioterapia. Manual Moderno*. Granados, M. *et al* (2016)
- Libro de texto: *Principios de radioterapia*. Williams Ginecología, 3e. McGrawHill. Hoffman B.L. *et al* (2017)
- Libro de texto: *Cáncer de mama. Harrison*. Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J (2018)
- Libro de texto: *Principios de quimioterapia*. Manual de Oncología, 6e. Herrera, M. *et al* (2019)
- Libro de texto: *Oncología ginecológica clínica*. DiSaia Creasman. DiSaia, P. *et al* (2018)

- Libro de texto: *Neoplasia patológica básica*. Robbins. Vinay Kumar, Abul Abbas, Jon Aster (2018)
- Revista médica: Revista Física Médica “*Hipertermia oncológica profunda conformada provocada por campos electromagnéticos no ionizantes*”. Navarro *et al.* (2017).
- Revista: Consenso nacional de especialistas en cáncer. *Situación epidemiológica del cáncer a nivel mundial y en costa rica*. Colegio de Médicos y Cirujanos de Costa Rica. Ortiz, A. *et al* (2016)
- Página Web: SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). *Cáncer de mama*. Dra. Ana Santaballa Bertrán (2020)
- Página Web: SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica). *Cáncer de cuello uterino*. Dra. Luisa Sánchez Lorenzo (2020)
- Página Web: ESMO (European Society for Medical Oncology). *Cáncer de cervix*. (2018)
- Página Web: National Cancer Institute. *Estadísticas del cancer*. (2020)
- Página Web: AECC (Asociación Española contra el Cáncer). *Cáncer de mama*. (2020)
- Página Web: OMS (Organización mundial de la salud). International Agency for Research on Cancer. *Cáncer mundial*. Globocan. (2020)
- Página Web: Registro Nacional de Tumores. *Epidemiología del cáncer* Ministerio de salud de Costa Rica.. (2014)
- Página Web: OMS (Organización mundial de la salud). *Epidemiología del cáncer*. (2021)
- Tesis de Grado: *Hipertermia oncológica en pequeños animales*. Font-Sala, L (2017-2018)
- Tesis Doctoral: *Diseño y desarrollo de sistemas electrónicos de hipertermia y liberación controlada para aplicaciones bioquímicas y farmacológicas*. Montes (2018)

### 3.4. Muestra

De acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014), la muestra “es la población del cual se recolectan los datos” (p. 173)

La investigación se orientó en base a muestras diversas que provienen de diferentes países como Japón, China, España, Alemania, Polonia, República de Corea del Sur y Estados Unidos y diferentes estadios de los cánceres de mama y cervix. La mayor parte de las referencias bibliográficas fueron de tipos teóricas y conceptuales buscando la confirmativa de que la

implantación de HT junto con otros métodos terapéuticos (RT y/o CT) van a mejorar la supervivencia en mujeres con cánceres de mama y cérvix.

Se considera conveniente la revisión bibliográfica sobre dicho tema, para que sea implementada la HT, en el sistema de salud de los países latinoamericanos, incluyendo Costa Rica, y así obtener beneficios superiores en el tratamiento de cáncer de cérvix y mama.

Por lo que este trabajo se orientó al muestreo cualitativo, bajo las revisiones bibliográficas por medio de cuarenta y tres bases informativas diferentes, en la cual los objetivos planteados eran describir, identificar, indagar y definir la hipertermia oncológica terapéutica y su aplicación en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama y cérvix.

### **3.5. Criterios de inclusión y exclusión**

De acuerdo con Hernández, Fernández y Baptista (2014), para toda investigación es importante definir quiénes serán parte del estudio, se hace definiendo la muestra y estableciendo que características es necesario que tenga la muestra para responder al planteamiento de investigación. Se entenderá como inclusión a las características que debe tener la población u objeto para considerarse un participante del estudio, en caso contrario, exclusión son aquellas características que impidan ser parte de los participantes de la investigación.

#### **3.5.1. Criterios de inclusión**

Con respecto a los criterios de inclusión, se incluyeron fuentes y referencias bibliográficas que cumplieran con lo siguiente:

- Se encuentra información publicada en diferentes zonas del mundo. Europa, como España, Alemania y Polonia. En Asia, en países como República de Corea del Sur y Japón y en América, en EEUU
- Se utiliza información comprendida entre los años 2016 y 2021
- Se incluye información publicadas en idioma inglés y español.
- El trabajo se centra en la población femenina con cánceres ginecológicos como mama y cérvix, sin delimitar un intervalo de edad.
- Los tratamientos evaluados han sido HT, RT y CT.
- Se incluye tanto fortalezas como debilidades del uso de la hipertermia terapéutica en cáncer de mama y cérvix
- Se busca aumentar la eficacia, seguridad y eficiencia de las técnicas terapéuticas.

- Utilizar dicha revisión como una herramienta para aceptar la hipertermia terapéutica como un tratamiento innovador, eficaz y seguro.

Busca demostrar que los tratamientos innovadores pueden servir como nuevos tratamientos para diferentes enfermedades, en este caso, para el cáncer de mama y cérvix, como también que sirvan de complemento en aquellos tratamientos más conservadores.

### 3.5.2. Criterios de exclusión

Con respecto a los criterios de exclusión, las características que se dejaron por fuera para el estudio son las siguientes:

- No se encontraron artículos sobre hipertermia terapéutica oncológica en países latinoamericanos como Costa Rica, Panamá, Nicaragua, Honduras, entre otros.

- Se excluyeron aquella información que fueron publicados antes del 2016.

- Se excluyeron información en todo aquel idioma que no fuera inglés o español.

- Se excluye la población masculina, y dentro de la población femenina se excluyó a todas ellas que no tenían cánceres de mama y cérvix

- Los tratamientos excluidos fueron tratamientos paliativos y las cirugías utilizadas en cáncer de mama y cérvix, así como cualquier otro tipo de tratamientos que no fueran HT.

- Se excluyó hablar sobre el uso de este tratamiento en otro tipo de cánceres que no fueran de mama y cérvix.

- Se excluyeron los procesos hipertérmicos fisiológicos que sufre el cuerpo en situaciones de estrés.

### 3.6. Categoría de Análisis

Según Hernández et al. (2014): En el caso de las categorías de análisis, las cuales se derivan del contenido de cada objetivo específico, se realiza una definición conceptual, a la luz de la línea teórica que se ha asumido para la acción investigativa.

Dicha revisión bibliográfica se basa en una categoría cualitativa por revisiones bibliográficas para comprobar si tiene eficacia el uso de HT en combinación con RT y/o CT.

La hipertermia aumenta la supervivencia en las mujeres con cánceres de mama y cérvix, aumentando la sensibilidad de las células tumorales frente a la RT y/o CT. Esto se consigue por medio del aumento de la concentración de oxígeno en las células tumorales e inhibir la angiogénesis a través de cinco mecanismos; el primero se da por el aumento de la temperatura corporal a mayor de 40°C lo que va a provocar la desnaturalización de las proteínas celulares,

que provoca alteración en la membrana y del citoesqueleto, así como en las proteínas que se encargan de la reparación del ADN.

El segundo mecanismo consiste en aumentar la perfusión y oxigenación sanguínea por lo que hace que los tratamientos coadyuvantes como RT y/o CT tengan más efectos sobre las células. También la hipertermia tiene un papel directo sobre las células, por medio de una acción citotóxica consigue la apoptosis de las células tumorales sin dañar a las células sanas. En cuarto lugar, actúa sobre el sistema inmunitario, generando las HSPs que son proteínas citoprotectoras, es decir, defienden a las células ante cualquier estímulo externo agresivo, protección dada a las células sanas y por otro lado, el sistema inmune activa a las APC (activando las células dendríticas) y se promueve la activación de células NK, macrófagos y citocinas, por ejemplo la IL-6, que actúa facilitando la expresión de moléculas de adhesión como la ICAM-I.

Por lo tanto, la HT definida como la elevación de la temperatura (39-43°C) de manera artificial por medio de fuentes externas para destruir el tejido cancerígeno, confirma que debe complementarse con RT y CT, debido a que la RT forma radicales libres, que dañan el ADN de las células tumorales, la hipertermia obstaculiza su reparación y potencia la acción de la CT.

### 3.7. Matriz codificación: Investigaciones con Enfoque Cualitativo

Objetivo	Categoría de análisis	Subcategoría	Definición conceptual	Instrumento	Ítem
Definir que es la HT y su uso en el cáncer ginecológico	Describir si la aplicación de la HT es efectiva en mujeres con cáncer de mama y cérvix	La hipertermia aumenta la concentración de oxígeno en las células tumorales e inhibe la angiogénesis, lo que les hace más susceptible a la RT y/o CT	La hipertermia terapéutica es un tratamiento que consiste en elevar la temperatura corporal a 39-43°C de forma artificial	“Hipertermia: otra terapia del cáncer”. Recuperado del sitio web Ciberindex. López-Espinosa Plaza, A <i>et al</i> (2018)  Libro “Hipertermia oncológica. Fundamentos y evidencia científica”. Contreras J, <i>et</i>	A

				<i>al</i> (2018)	
Explicar las diferentes técnicas de aplicación de calor y su sinergismo con la RT, CT e inmunoterapia.	Describir las técnicas de aplicar el calor y su efectividad en conjunto con la RT y/o CT	Existen distintos tipos de HT; local, regional y corporal y todas ellas se pueden complementar con RT y/o CT para aumentar su efectividad	La HT local se refiere a la aplicación de calor en una zona pequeña concreta del cuerpo, la HT regional, se refiere cuando se aplica a una zona más grande del cuerpo y la HT corporal, se aplica en todo el cuerpo. La utilización de HT junto con RT y CT, hace de radiosensibilizador y quimiosensibilizador , respectivamente.	<p><i>Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary?.</i> Frontiers in oncology. Peeken JC, Vaupel P, Combs SE. (2017)</p> <p>“Hipertermia: otra terapia del cáncer”. Recuperado del sitio web Ciberindex. López-Espinosa Plaza, A <i>et al</i> (2018)</p> <p><i>Immunogenic Effect of Hyperthermia on Enhancing Radiotherapeutic Efficacy.</i> International journal of Molecular Sciences. Lee, S <i>et al</i> (2018)</p> <p><i>Hipertermia oncológica en pequeños animales.</i> Font-Sala, L (2017-2018)</p>	<b>B</b>

				<p><i>A Narrative Review of Regional Hyperthermia: Updates From 2010 to 2019.</i> Integrative Cancer Therapies Volume 19: 1–13. Fiorentini, G. <i>et al</i> (2020)</p> <p>“Hipertermia oncológica. Fundamentos y evidencia científica”. Contreras J, <i>et al</i> (2018)</p>	
<p>Describir el mecanismo de acción de la HT.</p>	<p>Analizar el mecanismo de acción de la HT en cánceres ginecológicos de mama y cérvix</p>	<p>La radioterapia forma radicales libres, que dañan el ADN de las células tumorales. La hipertermia obstaculiza su reparación. Potencia la acción de la quimioterapia ya que la HT afecta a las células hipóxicas y enacidosis.</p>	<p>La radioterapia tiene por objetivo el inducir daño al ADN en las células tumorales y que la cantidad de dosis sea menor en tejidos normales y la HT impide la reparación de dicho ADN.</p>	<p>“Hipertermia: otra terapia del cáncer”. Recuperado del sitio web Ciberindex. López-Espinosa Plaza, A <i>et al</i> (2018)</p> <p><i>Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary?</i>. Frontiers in oncology. Peeken JC, Vaupel P, Combs SE.</p>	<b>C</b>

				(2017)  “Integrating Loco-Regional Hyperthermia Into the Current Oncology Practice: SWOT and TOWS Analyses” Del sitio web Frontiers in oncology. Datta, N. R <i>et al</i> (2020).  “Radiosensitization by Hyperthermia: The Effects of Temperature, Sequence, and Time Interval in Cervical Cell Lines”. Mei, X <i>et al</i> (2020).	
Mostrar los resultados del uso de HT en cáncer de mama y cérvix mediante un análisis de las fortalezas del tratamiento, las oportunidades clínicas y las limitaciones de la aplicación de	Analizar las técnicas por medio del análisis de las fortalezas, las oportunidades y las limitaciones del tratamiento de HT	Se describen los beneficios que aporta, como potente radiosensibilizador y quimiosensibilizador. También explica sus limitaciones como técnica terapéutica, como la incertidumbre de la adecuada	Se exponen varios ensayos clínicos donde se muestran los beneficios del uso de HT junto con RT/CT pero también muestran las debilidades de la técnica.	“Radiosensitization by Hyperthermia: The Effects of Temperature, Sequence, and Time Interval in Cervical Cell Lines”. Mei, X <i>et al</i> (2020).  “Integrating Loco-Regional Hyperthermia Into the Current	<b>-D</b>

la técnica.		distribución de la temperatura.		<p>Oncology Practice: SWOT and TOWS Analyses” Del sitio web Frontiers in oncology. Datta, N. R <i>et al</i> (2020).</p> <p>“Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses”. De la Revista <i>International Journal of Hyperthermia</i>. Niloy R. Datta <i>et al</i> (2016)</p> <p>“Hyperthermia in cervical cancer – current status” de la revista <i>Journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Onc</i></p>	
-------------	--	---------------------------------	--	---	--

				<p><i>ology, 23(6), 595–603.</i>Burchardt, E., &amp;Roszak, A. (2018).</p> <p><i>Brachytherapy : An Overview for Clinicians.</i> Cancer Journal for Clinicians. Chargari, C. <i>et al</i> (2019)</p> <p><i>Family Medicine Program in Iran: SWOT Analysis and TOWS Matrix Model.</i> Iran J Public Health, Vol. 48, No.6, Jun 2019, pp.1140-1148. Dargahi, H, <i>et al</i> (2019)</p> <p><i>Brachytherapy : An Overview for Clinicians.</i> Cancer Journal for Clinicians. Chargari, C. <i>et al</i> (2019)</p> <p>Artículo: <i>Family Medicine Program in Iran: SWOT Analysis and TOWS Matrix Model.</i> Iran J Public Health, Vol. 48, No.6, Jun 2019,</p>	
--	--	--	--	--	--

				<p>pp.1140-1148. Dargahi, H, <i>et al</i> (2019)</p> <p><i>A short time interval between radiotherapy and hyperthermia reduces in-field recurrence and mortality in women with advanced cervical cancer.</i> Radiation Oncology. Caspar M. <i>et al</i> (2017)</p> <p><i>Hyperthermia and radiotherapy combination for locoregional recurrences of breast cancer: a review.</i> Management 2017 6:4, 117-126. Arslan A.S <i>et al</i> (2017)</p>	
--	--	--	--	--	--

**Tabla 6.**Matriz codificación: Investigaciones con Enfoque Cualitativo. Elaboración propia (2021).

### 3.8. Instrumentos

- Grupos de enfoques de pacientes con cáncer de mama y cérvix.
- Análisis de instrumentos de revisiones bibliográficas de PUBMED (base de datos de literatura biomédica y de ciencias de la vida.), ELSEVIER (base de datos en Medicina y Ciencias de la Salud), Scielo (Scientific Electronic Library Online), ReseachGate (red profesional para científicos e investigadores), SAGE journals (publica artículos de investigación y revisión originales en un formato de acceso abierto) y Springer Link (es la colección en línea más completa del mundo de revistas científicas, tecnológicas y médicas, libros y obras de referencia) y sitios web como Frontiers in oncology (revista multidisciplinaria llevada por la universidad de Georgetown), SEOR (Sociedad Española Oncológica Radioterápica), SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), AECC (Asociación Española contra el Cáncer), ESMO (European Society for Medical Oncology), Ministerio de Salud de Costa Rica, RMS (revista médica sinérgica; revista de Costa Rica), MDPI (Publisher of Open Access Journals) y American Journal of Case Reports (publicado por International Scientific Literature Inc.)

### 3.9. Procedimiento recolección de datos

- PUBMED (Base de datos de literatura biomédica y de ciencias de la vida)
- ELSEVIER (Base de datos en Medicina y Ciencias de la Salud)
- Scielo (Scientific Electronic Library Online)
- ReseachGate (red profesional para científicos e investigadores)
- SAGE journals (publica artículos de investigación y revisión originales en un formato de acceso abierto)
- Springer Link (es la colección en línea más completa del mundo de revistas científicas, tecnológicas y médicas, libros y obras de referencia)
- Frontiers in Oncology (Revista multidisciplinada, llevada por la universidad de Georgetown)
- SEOR (Sociedad Española Oncológica Radioterápica)
- SEOM (Sociedad Española de Oncología Médica), Ministerio de Salud de Costa Rica
- AECC (Asociación Española contra el Cáncer)
- ESMO (European Society for Medical Oncology)
- Ministerio de Salud de Costa Rica
- RMS (revista médica sinérgica; revista de Costa Rica)

- MDPI (Publisher of Open Access Journals)
- American Journal of Case Reports (publicado por International Scientific Literature Inc.).

### **3.10. Análisis de datos**

En los apartados anteriores se denota de donde se recolectó la información y se describió cual es el análisis de datos para el siguiente trabajo de investigación. En la cual, el análisis de datos, se hace bajo un esquema de tipo investigativa descriptiva narrativa rabdomizado.

## CAPITULO IV

### 4. Resultados

La hipertermia terapéutica como se ha mencionado anteriormente en esta revisión, ha experimentado a lo largo del tiempo modificaciones que la posicionan como una técnica efectiva adyuvante de las terapias convencionales.

Diversos autores califican la gran cantidad de beneficios terapéuticos que tiene la HT como un aliado para la quimio y radioterapia, generando mejores resultados en la respuesta global al tratamiento.

Una forma bastante sencilla de entender los resultados recolectados en esta revisión es describir las fortalezas del tratamiento, las oportunidades clínicas y cuáles son las principales limitaciones de la aplicación de la técnica

#### **4.1. Fortalezas del tratamiento, oportunidades clínicas y limitaciones del uso de HT**

Al analizar el uso del tratamiento médico es importante tener un panorama amplio que oriente a entender cuáles son las fortalezas o ventajas, así como las limitaciones o desventajas que se puedan enfrentar en su implementación. En este apartado se resume la evidencia clínica obtenida de la bibliografía consultada referente al uso de HT en cáncer de cérvix y mama.

##### **4.1.1. Fortalezas del tratamiento de HT**

###### **•Potente radiosensibilizador, quimiosensibilizador**

Datta *et al* (2020) menciona que, la HT moderada es una modalidad terapéutica única en oncología, con múltiples formas de acción. La vasodilatación fisiológica después de la TH mejora la perfusión tumoral y la oxigenación de las células hipóxicas en particular, haciéndolas radiosensibles. Además, las diferencias morfológicas entre la vasculatura normal y tumoral (red capilar gruesa, alargada, dilatada y tortuosa con flexión redundante) permiten que los tumores retengan el calor a través de un efecto de "trampa de calor" mientras que el calor se elimina de los tejidos normales a través de la vasodilatación. un efecto de "disipador de calor" .

Esta disipación de calor diferencial proporciona una protección natural selectiva para las estructuras normales de la radiosensibilización inducida por HT. Por tanto, la radiosensibilización inducida por HT, la citotoxicidad hipóxica en microambientes privados y la inhibición de la reparación del daño del ADN son radiobiológicamente análogas a los atributos de la radiación de alta transferencia de energía lineal (LET) que es la energía depositada por unidad de longitud de recorrido de la radiación

De acuerdo con Datta *et al* (2020):

Los fotones tienen perfiles de dosis de profundidad similares a los de los neutrones, pero exhiben características de LET bajas. Los tejidos normales irradiados con fotones de bajo LET se libran de la radiosensibilización térmica a través del efecto de "disipación de calor". Sin embargo, el fenómeno de la "trampa de calor" da como resultado la termorradioradiosensibilización selectiva de los tumores, lo que permite que los fotones de LET bajos adquieran características de LET altas similares a las de los neutrones. Por lo tanto, la termorradioradioterapia con fotones (HTRT) podría mejorar los resultados terapéuticos sin morbilidad adicional. (p.8)

Al igual que con la RT, la sensibilización térmica de muchos agentes de CT está mediada por su interferencia con la reparación del ADN. La HT con CT inflige una amplia gama de daños en el ADN, incluidos enlaces cruzados de hebras y roturas de ADN de hebras simples y bicatenarias. La reparación de estos daños podría involucrar reparación por escisión, recombinación homóloga, NHEJ estándar y alt-NHEJ. Se sabe que la HT inhibe estas vías de reparación, aunque se debate su influencia en la inhibición de la reparación del NHEJ, especialmente en las vías alternativas de reparación del NHEJ.

El efecto inhibitorio de la HT sobre el daño del ADN inducido por CT podría amplificarse aún más cuando se usa RT al mismo tiempo que CT. Por lo tanto, se ha informado que un enfoque de trimodalidad, utilizando HT junto con RT / CT / CTRT, da resultados favorables en neoplasias malignas (Datta *et al*, 2020)

HT en 39-45 ° C podría provocar una respuesta inmune antitumoral mediante una multitud de mecanismos, y distintas temperaturas mejoradas tienen distintas propiedades inmunomoduladoras que idealmente se complementan entre sí. Estos incluyen potenciar la expresión superficial de la proteína A relacionada con el MHC de clase I (MICA), HSP y / o exosomas; activar células NK, células TCD8 + y DC; y aumentar el tráfico de células inmunitarias entre el tumor y los órganos linfoides.

- **Mejores resultados clínicos con la utilización de HT: Ensayos clínicos y metaanálisis**

### **Hipertermia en cáncer de cérvix**

Se ha mencionado que la hipertermia a 39-43 C es un potente sensibilizador de células hipóxicas y tiene la capacidad de inhibir la reparación del daño del ADN, sensibilizar las células de la fase "S" y sinergizar la acción de la quimio y radioterapia

La TH con RT y / o CT en varios sitios tumorales se ha investigado en varios ensayos clínicos. Revisiones sistemáticas y los metanálisis han informado resultados positivos con HT. RC global del 54,9% con HTRT frente al 39,8% con RT sola (diferencia de riesgo = 0,15, IC del 95%: 0,11-0,20,  $p < 0,001$ ). (Datta *et al*,2020)

El tratamiento estándar para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado (LACC) es la radioterapia combinada con quimioterapia semanal basada en cisplatino (Inhibidor de la síntesis de ADN), La termorradioterapia, es decir, la radioterapia combinada con hipertermia, es una alternativa bien establecida para los pacientes con una contraindicación para la quimioterapia y proporciona una SG similar. (Van Leeuwen *et al*, 2017).

En el ensayo holandés de hipertermia profunda (DDHT) , un grupo de pacientes tratados en 1990-1996 se caracterizó por un tumor grande > 60 mm de diámetro, es decir, muy avanzado localmente, estado funcional de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 0 o I , edad media 51 años, niveles de hemoglobina (Hgb) tanto <y> 7 mmol / L. Resultados notables de SG del 27% frente al 54%, control local mejorado (CL) del 41% al 61% en el seguimiento de tres años de los pacientes tratados con hipertermia añadida a la radioterapia también se confirmaron en 12 años de seguimiento: SG del 20% frente al 37% y CL del 37% frente al 56%, respectivamente. No se demostró ninguna diferencia estadísticamente significativa en la toxicidad entre los grupos con HT y sin HT.

Los investigadores holandeses también analizaron un grupo de pacientes de los años siguientes. Un grupo de 378 pacientes incluidos en ese estudio se encontraban en peor estado según la escala de la OMS (OMS 0-OMS III) y tenían tumores de mayor tamaño (diámetro medio de 9 cm frente a 7,6 cm en el DDHT). La CL, que es la primera condición para la recuperación y uno de los criterios de valoración principales en ese estudio, fue del 53% después de 5 años, lo que confirma los resultados beneficiosos del tratamiento con HT añadida a RT. La SG a cinco años fue del 40% en todo el grupo de estudio. Es importante destacar que se encontró

que el tratamiento no causaba toxicidad temprana o tardía adicional que pudiera surgir de la HT. En ambos estudios, los pacientes podrían tener ganglios linfáticos positivos en las pruebas diagnósticas.

Investigadores de Japón informaron los resultados de un estudio de 40 pacientes con LACC (solo FIGO IIIB) tratados con RT o RT + HT. Observaron una diferencia en 3yrOS 48% para RT y 58% para RTHT, pero no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, observaron una mejora significativa en CL y RC 50% y 49% para RT en comparación con 80% y 80% para RT + HT, respectivamente. La toxicidad no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento.

Vasanthan y col. de India informaron los resultados de un estudio multicéntrico en 110 pacientes con CC en estadio FIGO IIB-IVA. No se observaron diferencias significativas tanto en CL como en SG. La calidad de la HT (HT intravaginal parcial) descrita en este trabajo no se informó ni se explicó suficientemente. La calidad de la HT probablemente desempeñó un papel importante e influyó en los resultados de la RT + HT en este ensayo.

La posición de la TH como método para mejorar en gran medida los resultados de la RT en el cáncer de cuello uterino fue reforzada por el análisis de la base de datos Cochrane. Confirmó un papel complementario de HT en combinación con RT. La RT suplementada con HT da como resultado una RC significativamente mayor desde el punto de vista estadístico con un riesgo relativo de 0,56, una menor recidiva local (LR) con un Hazard Ratio (HR) de 0,48 y una mejor SG con una HR de 0,67. No se encontró toxicidad adicional. Si bien muchos estudios incluidos en el análisis procedían de un solo centro, los pacientes de FIGO IIIB eran mayoría en cada uno de ellos.

En el estudio realizado por Lee et al (2017), la tasa de respuesta general (RC + PR + SD / PD) al tratamiento fue significativamente mayor en el grupo que se sometió a quimioterapia combinada con electrohipertermia modulada 72% vs 40% de QT sola. La cantidad de pacientes seleccionados fueron: CT(n=20) y el otro grupo QT mas electrohipertermia (n=18). En ambos grupos no se observó mejoría en la supervivencia.

En lo referente al tratamiento, la combinación de radioterapia y quimioterapia con cisplatino ha sido la base de tratamiento de los cánceres ginecológicos, pero con los avances de la medicina, se ha logrado introducir nuevos tratamientos que sustituyen o ayudan a los ya implantados, como es el caso de la HT oncológica.

Según Xionge *et al* (2020) sugiere que este tratamiento se puede utilizar en aquellas mujeres que tienen contraindicado el uso de CT, ya que la supervivencia después de la radioterapia diaria más hipertermia es similar a la de la quimioradioterapia en el cáncer de cérvix. (pp. 1-2)

En cuanto a la reducción de los títulos de VPH, Burchardt *et al* (2018) mencionan que es un predictor de supervivencia y la retención de la infección conduce a un crecimiento del cáncer. A rasgos generales, se ha demostrado que en las células cancerígenas expuestas a temperaturas de 42°C, se comienza a degradar una proteína E6 (oncoproteína E6) que se conecta a p53 (proteína supresora de tumores) y media su degradación. Por lo que se puede deducir, que la neutralización de la proteína E6 resulta un método de tratamiento para eliminar las células cancerígenas positivas de VPH. (p. 596)

Los tipos de HT más comunes que se utilizan en cáncer de cérvix son la HT local y regional. El primero se utiliza para tumores de hasta 5-6cm de diámetro y actualmente se combina más comúnmente con braquiterapia intersticial (forma específica de radioterapia que consiste en colocar fuentes radiactivas selladas directamente dentro o cerca del tumor, directamente o mediante catéteres. Se utiliza en tumores que requieren una alta dosis de radiación. (Chargari, *et al*, 2019). La HT regional se utiliza en aquellos tumores más extensos, por ejemplo, cuando se desea tratar la región de la pelvis. (Burchardt *et al* 2018, p.596)

VPH es un conocido agente etiopatológico del cáncer de cuello uterino. En las líneas celulares de cáncer de cuello uterino positivas para el VPH, la HT activa las vías apoptóticas dependientes de p53. Una combinación de HT y RT en el cáncer de cuello uterino positivo al VPH, que restauran las vías apoptóticas en el cáncer de cuello uterino positivo al VPH, podría constituir una alternativa viable a la CTRT. (Datta, 2020)

### **Hipertermia en cáncer de mama**

Para pacientes con cáncer de mama localmente avanzado y / o recurrente, Nagata *et al* (2021) menciona que en el tratamiento de este tipo de cáncer se utilizan muchos enfoques multidisciplinarios, que incluyen terapia hormonal , irradiación, cirugía, quimioterapia y tratamiento de diana molecular . Sin embargo, los pacientes con cáncer de mama avanzado que reciben tratamientos estándar periódicos prolongados pueden volverse refractarios a muchos de ellos, lo que limita la aplicación de estas modalidades terapéuticas. Como resultado, puede ser

difícil o imposible continuar con la terapia curativa. En caso de metástasis generalizadas, el riesgo es aún mayor.

Arslan *et al* (2017) menciona

En el estudio antes mencionado la supervivencia fue escasa, <10% a los 2 años, lo que se atribuyó al estadio metastásico avanzado de los pacientes. La toxicidad relacionada con HT se observó en un 30% en el brazo combinado frente al 0% en el brazo de RT solo; de lo contrario, estuvo bien equilibrado entre los dos. (p.34)

En una revisión sistemática y meta análisisse incluyeron un total de 1483 pacientes en el conjunto de estudios de un solo brazo y 627 en los estudios de dos brazos ( estudios aleatorizados o no aleatorizados) De estos 627 pacientes, 318 pertenecían al brazo de RT sola y 309 al brazo de HTRT. Por tanto un total de 1792 pacientes fueron tratados con HTRT y evaluados en el meta-análisis.

La HT fue administrada mayoritariamente por microondas o radiofrecuencia de 8 a 2450 MHz. En la mayoría de los centros la HT fue aplicada tras la RT (76,5%). En la mayoría de los estudios se impartieron una media de dos sesiones semanales de HT, y se alcanzó una Ta media de 42,5oC. La dosis media de RT administrada fue de 38,2 Gy (rango 24-60) a una dosis por fracción que varía desde 1,8 a 4 Gy.

La mayoría de los estudios expresan los resultados de respuesta completa en términos del número de pacientes (23 de los 34 estudios incluidos), sin embargo, 11 estudios expresan la respuesta completa en términos del número de lesiones.

La tasa de respuesta completa global del tratamiento con HTRT en los 26 estudios de un único brazo fue del 62% . En los estudios de dos brazos, fue de un 38% en el brazo de RT sola vs. 60,1% en el de HTRT.

Cada día se investigan nuevas técnicas y procedimientos para conseguir diagnósticos precoces, junto con un tratamiento seguro y eficaz. En los últimos años se ha ido descubriendo que la HT puede ayudar a conseguir estos objetivos. (Villalobos, 2018, p.11). Hay evidencias sostenidas por medio de ensayos clínicos que demuestran un beneficio significativo con la combinación de HT junto con RT en cáncer de mama locorregional y recurrente. (Peeken, *et al*, 2017, p.4)

Peeken, *et al* (2017) añade: “Dado que hoy en día la mayoría de los pacientes reciben RT en la situación primaria, la TH puede ayudar a mejorar los efectos de la reirradiación en el

escenario de recurrencia, especialmente porque en algunas situaciones clínicas solo se pueden prescribir dosis reducidas de radiación”. (p.4)

Como lo menciona la cita anterior a pesar de que la RT es el tratamiento utilizado de primera línea, en escenarios como las recurrencias de cáncer de mama, es necesario recurrir a técnicas adyuvantes como es la HT para ayudar a potenciar efectos.

Sawai *et al*, 2020 expresa que: “Se cree que la hipertermia es el quinto tratamiento médico más común después de la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia y la terapia biológica, y juega un papel importante en el tratamiento integral de los tumores malignos.”. (p. 2)

A continuación se exponen dos casos clínicos de dos pacientes que se sometieron a los tratamientos convencionales y posteriormente a la HT. Estos casos fueron publicados por Sawai, *et al* (2020) en la Revista “America Journal of Case Reports” del artículo “Eficacia de la hipertermia en el tratamiento del cáncer de mama metastásico recidivante después de la quimioterapia a largo plazo: informe de 2 casos”

Caso 1:

Mujer de 41 años diagnosticada de cáncer de mama derecha en estadio IIA (T2N0M0), en 1993. Se sometió a una mastectomía con disección de los ganglios linfáticos axilares. En los análisis patológicos se concluyó que la paciente tenía un adenocarcinoma papilotubular, con receptor de estrógeno (ER) y receptor de progesterona (PgR) positivo y receptor del factor de crecimiento epitelial humano tipo 2 (HER2) negativo, por lo que recibió Tamoxifeno oral (fármaco antiestrógeno, 20 mg/día) como terapia hormonal adyuvante posoperatoria.

En 2010, se le encontraron metástasis hepáticas del cáncer de mama, por lo que recibe terapia hormonal con Anastrozol oral (inhibidor de aromatasa, 1 mg/día) complementando con quimioterapia: 4 ciclos de Docetaxel hidrato IV 75 mg/m<sup>2</sup>/día + Ciclofosfamida hidrato IV de 600 mg/m<sup>2</sup>/día cada 3 semanas, seguido de 4 ciclos de Epirrubicina hidrocloreuro IV 60mg/m<sup>2</sup>/día + Ciclofosfamida hidrato IV 500mg/m<sup>2</sup>/día.

En el 2014 se vieron metástasis ósea en la tercera vértebra lumbar, recibió radioterapia de intensidad modulada (39 Gy/13 Fr) con tomoterapia para la 3<sup>a</sup> metástasis lumbar. Se administró Tamoxifeno oral seguido de Anastrozol oral como terapia hormonal adyuvante

En 2018, se encontró recurrencia en el hígado en un sitio que era diferente de la lesión metastásica hepática previa, fue tratada con Palbociclib VO (inhibidor de CDK4/6) 125mg/día por 21 días consecutivos con 7 días de con Letrozol VO (inhibidores de aromatasa) 2.5mg/día

por 28 días consecutivos. Pero 2 meses después el nivel del marcador tumoral CEA/CA15-3 estaba elevado, por lo que la terapia hormonal se cambió a Medroxiprogesterona oral (progestin 1200mg/día) pero el efecto antitumoral era pobre.

Por lo que 1 mes después la paciente recibió Mesilato de eribulina IV 1.4mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 cada 3 semanas por 8 meses como quimioterapia y mostró cierta disminución de los marcadores tumorales, pero ninguna reducción de la metástasis hepática.

La gammagrafía ósea en junio de 2019 no mostró una acumulación anormal aparente en la tercera vértebra lumbar y no se observaron más metástasis óseas a partir de entonces.

En noviembre de 2019, la paciente se negó a continuar con la quimioterapia por la falta de disminución de los marcadores tumorales y por la persistencia de ES como debilidad, fatiga y caída del cabello.

La paciente solicitó HT por radiofrecuencia.

♣ Una vez a la semana con 40 min de irradiación con equipo de calentamiento capacitivo de RF de 8 MHz, incrementando poco a poco hasta que aparecieron ES como dolor, posteriormente se disminuyó la frecuencia y desapareció el dolor y se volvió a incrementar la frecuencia.

♣ La paciente en total recibió 30 ciclos de HT por RF y una TC reveló una reducción de metástasis hepática y los marcadores tumorales disminuyeron gradualmente después del inicio de la hipertermia por RF y permanecieron bajos. A partir de entonces, no tuvo evidencia de metástasis o recurrencia del tumor.

## Caso 2

Mujer de 42 años con cáncer de mama izquierda IIB (T2N1M0), adenocarcinoma papilotubular y carcinoma escirro, con receptor de estrógeno (ER) y de progesterona (PgR) positivo y receptor del factor de crecimiento epitelial humano tipo 2 (HER2) negativo. En 2007 se sometió a cuadrantectomía con disección de los ganglios linfáticos axilares, pero que acabó convirtiéndose en una mastectomía radical modificada por obtener márgenes quirúrgicos positivos.

Posterior a esta cirugía recibió quimioterapia, 6 ciclos de Clorhidrato de epirrubicina IV 60mg/m<sup>2</sup>/día junto con Ciclofosfamida hidrato IV 500mg/m<sup>2</sup>/día, cada 3 semanas seguidas de dos ciclos de Paclitaxel IV 80mg/m<sup>2</sup> los días 1, 8 y 15 cada 4 semanas hasta febrero de 2008. A

todo esto, simultáneamente se administró Tamoxifeno junto con Anastrozol, como terapia hormonal adyuvante.

La paciente tuvo dos recidivas locales de la pared torácica, una a los 3 años y 8 meses después de la cirugía y la otra a los 4 años y 4 meses, se le volvió a realizar cirugía junto con terapia hormonal con Anastrozol.

Después de 2 años y 5 meses, un TC reveló metástasis hepática, por lo que fue tratada con Fulvestrant (IM 500mg/cuerpo los días 1, 15 y 29 y posteriormente cada 28 días). Seis meses después el TC reveló de nuevo metástasis pulmonares múltiples bilaterales, metástasis ósea en la sexta costilla y además de la metástasis hepática agrandada, por lo que estas fueron tratadas con CT oral S-1 (profármaco oral de 5-fluorouracilo 100mg/día dos veces al día por 28 días consecutivos seguida de 14 días de descanso).

Con este tratamiento, dos años y 1 mes después se logró eliminar las metástasis hepáticas, pulmonares y óseas.

6 meses de quedar libre de enfermedad, se le diagnosticó diseminación pleural izquierda. Por lo que la quimioterapia S-1 se cambió con Mesilato de eribulina por 20 meses, lo que se logró eliminar la metástasis de nuevo, pero 1 año y 3 meses después de quedar libre de enfermedad, el TC mostró nuevamente una sombra nodular en la división linguar del pulmón izquierdo. Por lo que de nuevo la quimioterapia se cambió a Paclitaxel IV 90mg/m<sup>2</sup> los días 1,8 y 15 y Bevacizumab (factor de crecimiento endotelial vascular) IV 10mg/kg los días 1 y 15 cada 4 semanas, todo ello por 6 ciclos, sin resultado positivo.

Debido a los resultados, se consideró cambiar de nuevo la CT a Gemcitabina IV 1250mg/m<sup>2</sup> los días 1 y 8 cada 3 semanas, pero se suspendió en seguida debido a ES que incluían malestar general y falta de apetito severo.

Por lo que se decidió combinar otro ciclo diferente de CT junto con HT por RF:

♣CT: Capecitabina oral combinada y Ciclofosfamida hidrato 100mg/día por 14 días consecutivos, seguido de un descanso de 7 días

♣HT por RF: una vez a la semana con 40 minutos de irradiación con equipo de calentamiento capacitativo de RF de 8 MHZ.

♣El TC después de recibir 25 ciclos de HT por RF sin ED notables reveló la desaparición de la metástasis pulmonar como también los marcadores tumorales CEA y CA15-3. A partir de entonces no hubo evidencia de metástasis o recurrencia del tumor.

Con estos dos casos clínicos se demostró que cuando los tratamientos convencionales no obtienen los resultados que se esperan, es importante la implementación de nuevos métodos terapéuticos que ayuden a obtener dichos resultados, como es el caso de la HT.

#### **4.1.2. Oportunidades clínicas de la HT**

- **Ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos en fase III**

La evidencia actual de varios ensayos clínicos aleatorizados y metanálisis debería fomentar un mayor número de ensayos clínicos aleatorizados de fase III bien diseñados con tamaños de muestra adecuados y una selección adecuada de pacientes para evaluar criterios de valoración lógicos. Estos deben realizarse principalmente en el entorno curativo, y especialmente en grupos de pacientes donde el resultado con los enfoques convencionales sigue siendo insatisfactorio y con énfasis en explotar la radiosensibilización selectiva del tumor para obtener un beneficio clínico en los criterios de valoración clave de supervivencia, preservación funcional y de órganos, calidad de vida, cumplimiento, perfiles de toxicidad y rentabilidad.

- **Desarrollo tecnológico y aseguramiento de la calidad**

Los recientes avances en el diseño de sistemas proporcionan un control de tratamiento adecuado para garantizar un calentamiento eficaz. El aseguramiento de la calidad, la termometría no invasiva y la planificación del tratamiento ofrecen una oportunidad para mejorar aún más la administración del tratamiento en términos de temperatura tumoral alcanzada, optimización de la sinergia con RT y CT concurrentes y facilidad de operación. Además, se desarrollan técnicas para el calentamiento altamente dirigido, como HT suave por ultrasonido que activa la administración local de TC y, por lo tanto, proporciona una respuesta quimioablativa dirigida

#### **4.1.3. Limitaciones del uso de HT**

- **Incertidumbre en la distribución real de la temperatura en 3D**

La temperatura registrada por las sondas de termometría solo representan una parte pequeña de la temperatura administrada en la región objetivo. Sin embargo, las relaciones entre la dosis y el efecto informadas confirman que la termometría mínimamente invasiva es indicativa de la dosis térmica para los tumores pélvico (Datta, *et al*, 2020)

- **Garantía de calidad inadecuada para la hipertermia en los primeros ensayos clínicos**

La garantía de calidad es importante en la práctica clínica. Sin embargo, los estudios especialmente anteriores carecían de un tamaño de muestra adecuado, criterios estrictos de

selección de pacientes, criterios de valoración adecuados, adherencia estricta a los protocolos de tratamiento o garantía de calidad. Incluso algunos ensayos realizados por los principales grupos de colaboración sufrieron estas debilidades.

Se pueden pasar por alto estas deficiencias en la tecnología de calefacción y el control de la temperatura e interpretar inadvertidamente los resultados negativos de los estudios débiles como una demostración de la falta de beneficios de la TH

Por lo tanto, es obligatorio garantizar el uso de equipos modernos, garantía de calidad y control de la temperatura en todos los estudios futuros de HTA para poder evaluar el verdadero potencial terapéutico de la HTA. Estos requisitos también se destacan en las directrices de garantía de calidad publicadas recientemente por ESHO (European Society of Hyperthermic Oncology) (Datta, *et al*, 2020).

#### •Precaución y más investigación

Burchardt *et al* (2017) indican que en el tratamiento de la recurrencia regional y el CC metastásico después de la RTCT, la TH con quimioterapia requiere precaución y más investigación. Posiblemente esto se relacione con la disminución de flujo sanguíneo a los órganos causados por los cambios vasculares provocados por la RT.

#### •Estudios de baja calidad metodológica

Según Miranda-Romero *et al* (2017), los resultados y las conclusiones con respecto a los estudios de hipertermia en cáncer de mama deben ser tomados con cautelas, ya que algunos de los estudios incluidos son de baja calidad metodológica.

Lo mismo sucede en la revisión de Hipertermia en cáncer de cérvix, los autores no mencionan si excluyeron artículos y cuáles fueron los motivos de esa exclusión y tampoco se brinda información sobre la calidad de los que si se incluyeron.

#### •Planificación de los tratamientos

Para ambos tipos de cáncer es importante que se realice el cálculo adecuado en las planificaciones, Miranda-Romero *et al* (2017) dice que aunque el objetivo final de la HT es exponer los tejidos a temperaturas terapéuticas por un tiempo determinado, la variación de la perfusión sanguínea con la temperatura y la complejidad de modelar la respuesta homeostática hace que la predicción de la temperatura alcanzada tenga valores de incertidumbre mayores del 20%. (p.39)

## 4.2. Discusión

Como se ha planteado a lo largo de esta revisión, la HT funciona como un potente sensibilizador de células hipóxicas, también tiene la capacidad de inhibir la reparación del ADN, además de sensibilizar las células en la fase “S” y sinergizar la acción citotóxica de algunos fármacos (Datta, *et al*, 2016).

En diferentes estudios clínicos y metaanálisis que se han mencionado anteriormente, se habla que la HT puede ayudar a mejorar la eficacia de las estrategias del tratamiento convencional.

A continuación se discuten los resultados sobre la combinación de hipertermia terapéutica con los tratamientos convencionales.

En cuanto a la HT en cáncer de cérvix Lee *et al* (2017) menciona que, la cirugía, la quimioterapia, la radioterapia o una combinación de estas modalidades sigue siendo la opción de tratamiento principal para el cáncer de cuello uterino invasivo. Sin embargo, después de la cirugía y la radioterapia posoperatoria, la quimiorradioterapia concurrente primaria definitiva o la radioterapia sola da como resultado el desarrollo de enfermedad pélvica recurrente en hasta el 40% de los pacientes. Con la excepción de la cirugía de rescate como opción de tratamiento para ciertos pacientes.

En aplicación de HT con radioterapia, Datta *et al* (2016) resume un metanálisis realizado por Cochrane de ensayos aleatorizados de HTRT frente a RT sola, indicaron que la HT junto a la RT podría proporcionar mejoras clínicas con resultados relevantes, especialmente en cáncer de cérvix en estadio IIIB (extensión a la pared pelviana y/o hidronefrosis, o un riñón no funcionando)

Los resultados prometedores de la técnica los evalúan Burchardt y Roszak (2018) donde la RT junto a HT da como resultado una RC significativamente mayor desde el punto de vista estadístico con un riesgo relativo de 0,56, una menor recurrencia local (LR) con un Hazard Ratio (HR) de 0,48 y una mejor SG con una HR de 0,67. No se encontró toxicidad adicional. En su mayoría eran pacientes en estadio FIGO IIIB.

Estos mismos autores hacen referencia a la publicación de un estudio prospectivo multicéntrico aleatorizado sobre los efectos de la TH añadida a la radioterapia (RT) en los cánceres pélvicos en The Lancet 2000, este estudio marcó un gran avance en los resultados del tratamiento de LACC. El método se consideró particularmente prometedor. En el tratamiento de

LACC. Sin embargo, hasta la fecha, la HT sigue siendo un tema controvertido de debate.

Por lo que algunos autores como Herruzo y Paz (2018) describen que a pesar de haber evidencia disponible con un número aceptable de estudios clínicos positivos y bien diseñados, respecto al beneficio de la combinación de tratamiento con RT e HT, principalmente en tumores como recurrencias cutáneas de cáncer de mama y cáncer de cérvix, son muy pocos los centros clínicos que aplican esta modalidad de tratamiento.

Como se mencionó en el apartado de resultados algunos autores concuerdan que existe mejoría en la RC completa, para pensar que la técnica de combinar HT es efectiva se examinaron los estudios RT sola vs. HTRT y los intervalos calculados a partir de la muestra poseen un IC del 95%, donde el valor de  $p$  debe ser  $< 0,05$  para rechazar la hipótesis nula de esta revisión. (Mejia y Villarroya, 2021)

Sin embargo Burchardt *et al* (2018) analiza los hallazgos obtenidos en el estudio japonés donde se encontró una tendencia hacia mejores resultados del tratamiento, pero sin un valor  $p$  estadísticamente significativo. En el análisis de regresión logística, en este caso los autores mencionan que los criterios de inclusión fueron muy restrictivos dejando a un lado pacientes con variables asociadas a una menor tasa de supervivencia ( $Hb < 10$  mg/dl y metástasis en ganglios linfáticos paraaórticos).

Los resultados de la aplicación de RT más HT, va a depender de una serie de factores, como la temperatura aplicada al tumor, las dosis de radiación, el intervalo de tiempo entre una y otra y el tipo de VPH que hay en dicho tumor.

En un estudio realizado por Xionge *et al* (2020) determinaron:

1. Dosis más alta de radiación ionizante se correlaciona con una menor supervivencia celular.
2. Las células tratadas a una temperatura más alta mostraron una fracción de supervivencia más baja.
3. La supervivencia de las células cancerígenas disminuyen después de los tratamientos con un intervalo de tiempo más corto entre dos terapias.
4. Los tumores VPH negativos mostraron una supervivencia más baja que los tumores VPH positivas a dosis más bajas de radiación ionizante.
5. La utilización de HT junto con RT dio como resultado una fracción de supervivencia celular más baja en comparación con la radiación ionizante solamente.

6. El orden de aplicación de la radiación ionizante y la hipertermia no tuvo diferencias en cuanto a la fracción de supervivencia.
7. Una temperatura más alta y una dosis más alta de radiación ionizante dieron como resultado una fracción de supervivencia más baja en comparación con una temperatura más baja o una dosis más baja de radiación ionizante. (p.3)

Con respecto a la combinación de HTQT, Lee *et al* (2017), comenta que el cisplatino ha surgido como el fármaco único más activo para el tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica y ningún otro fármaco citotóxico estándar se ha asociado de manera consistente con tasas de respuesta objetiva de  $\geq 25\%$ . Sin embargo, para los pacientes que experimentan una recaída después de la radioterapia definitiva, el cisplatino tiene solo un efecto menor.

Este mismo autor comenta un estudio donde la tasa de respuesta completa al cisplatino en pacientes con metástasis a distancia fue del 53% con una tasa de respuesta general del 73%, mientras que no se observaron respuestas y solo 7 respuestas parciales (21%) entre 33 pacientes con recurrencia pélvica localizada. Por lo que el autor afirma que la aplicación de HT local profunda junto con el cisplatino resulta ser una opción atractiva para pacientes con CC recurrente.

La perspectiva es que ante un aumento de la temperatura producida por la HT, puede aumentar el flujo sanguíneo generando de esa manera una respuesta homeostática, por lo que la potenciación del cisplatino en los órganos diana intensifica la respuesta al tratamiento, esto mejora la velocidad de reacción y como objetivo final la muerte de las células tumorales.

La supervivencia global de los pacientes tratados con quimioterapia sola en comparación con los sometidos a CT combinada con los grupos mEHT (electrohipertermia modulada). La CT combinada con mEHT no aumentó significativamente la tasa de supervivencia global ( $P = 0,235$ ). (Lee *et al*, 2017).

Aunque en cáncer cérvix la balanza de resultados se inclina hacia lo positivo, en cáncer de mama aún no hay un criterio claro si una paciente se vería beneficiada con la combinación de esta técnica y las terapias convencionales, una de las limitaciones que encontraron los autores revisados es que se incluyeron estudios de baja calidad metodológica (no se restringen solo estudios clínicos aleatorizados), por lo que los resultados se ven puestos en tela de duda y el análisis de ellos debe hacerse con cautela.

Para Peeken *et al* (2017), la mayoría de pacientes reciben como tratamiento primario la RT, donde la HT puede ayudar a mejorar los efectos de reirradiación en el escenario de recurrencia, principalmente porque hay situaciones en las que solo se pueden administrar dosis bajas de radiación.

En el estudio realizado por Datta *et al* (2016) la RC fue mayor en la HTRT que en la RT sola (63,4 vs. 60,2 /  $p < 0,001$ ), sin embargo no hubo diferencia en la SG ya que muchas de las pacientes estaban en etapa de metástasis avanzada. En resumen, existe evidencia sostenida que demuestra el valor de la TH adjunto en el cáncer de mama locorregional y recurrente como tratamiento definitivo o adyuvante.

AETSA (2018), analizaron que en ninguna de las variables comparadas ( HT antes o después de la RT, número de sesiones, temperatura media) se encontró una diferencia significativa, aunque, según los autores, el poder para detectarlas fue bajo, también concluyeron que con dosis moderadas de RT e HT se podría esperar una mejora de la respuesta completa en un 22% comparado con RT sola, sin añadir morbilidad significativa. Parte del reto hacia la aceptación de la HT es definir criterios de los pacientes, así como las dosis óptimas de RT.

## CAPITULO V

### 5.1. Conclusiones

Cada año miles de mujeres son diagnosticadas con algún cáncer ginecológico y de estas, muchas morirán a causa de ellos. El tratamiento convencional de los cánceres ginecológicos comprende cirugía, RT y CT, ideales para aquellos cánceres diagnosticados en etapas tempranas de la enfermedad, pero se vuelve todo un reto el tratamiento en etapas más avanzadas, de ahí nace la necesidad de ofrecer nuevas técnicas de tratamiento, como lo es la HT oncológica.

La HT oncológica definida como la elevación de la temperatura tumoral de manera artificial y controlada por encima del nivel fisiológico, entre 39 y 43°C, sin superar el límite de tolerancia de los tejidos vecinos al tumor. Es una técnica complementaria, utilizada junto RT y/o CT.

El mecanismo por el cual se consiguen unos resultados significativos en la aplicación de HTRTCT, son; la HT actúa como un quimio/radio sensibilizador, actúa como vasodilatador reduciendo la hipoxia de las células tumorales aumentando la perfusión sanguínea y por ende, la oxigenación, inhibe la angiogénesis por medio de la desnaturalización de proteínas, entre ellas las que se encargan de reparar el ADN. También se produce una acción citotóxica directa sobre el cáncer, los tejidos tumorales calentados a 43°C sufren apoptosis, mientras que los tejidos normales de alrededor, perfundidos adecuadamente, pueden ser enfriados. La HT también actúa como un estimulador del sistema inmunitario, produciendo las proteínas llamadas HSPs (proteínas de choque térmico) responsables de la protección de las células sanas frente al daño inducido por calor, activación de las células presentadoras de antígeno, cambios en la población y el tráfico de linfocitos y se promueve la activación de células NK (natural killers).

Es por todo lo mencionado que se concluye que el tratamiento de los cánceres de cérvix en los distintos ensayos clínicos expuestos anteriormente en el apartado de resultados, muestran que la HT junto con RT y/o CT, se ha considerado un tratamiento con resultados positivos en cuanto a la respuesta completa y a la supervivencia global, en la utilización de HT junto con RT y/o CT en aquellas pacientes con LACC. Por lo que se puede afirmar que el tratamiento combinado de HTRTCT en pacientes con LACC, siempre que se utilice un equipo de calefacción adecuado y un método correcto de tratamiento, ofrece mejores resultados clínicos.

Por otro lado, es importante señalar el grado de toxicidad que se obtuvieron en el tratamiento con HT, todos los ensayos clínicos analizados reportan que no se obtuvieron datos importantes de toxicidad temprana o tardía adicional que pudiera surgir de la HT.

Con respecto al tratamiento de cáncer de mama, existen algunos ensayos clínicos que se dirigen a favor de la aplicación conjunta de HT junto con RT y/o CT, pero la mayoría muestra una falta de respuesta favorable y se dejan ver muchas limitaciones en los estudios, como en la selección de pacientes y en la determinación de las dosis aplicadas de HT.

De igual modo si es cierto, que existen ciertas debilidades y limitaciones en esta técnica que no hay que dejar pasar por alto. En cuanto a las debilidades, la incertidumbre de que la temperatura aplicada en la región del tumor, sea la temperatura real que se registra por las sondas de termometría y que la garantía de calidad en los primeros ensayos clínicos que se hicieron para dicha técnica, no fueron las más adecuadas, esto propicia a un ambiente de rechazo para la técnica de HT e interpretar los resultados negativos de los estudios débiles como una demostración de la falta de beneficios de la TH, por lo que se hace necesario crear unas directrices de garantía de calidad.

En cuanto a las limitaciones, existen varios estudios publicados que se caracterizan por tener baja calidad metodológica y por otro lado, la predicción de la temperatura alcanzada tenga valores de incertidumbre mayores del 20%, por la respuesta homeostática del cuerpo al aplicar calor.

En la respuesta a la pregunta planteada, si existen mejorías significativas en los resultados de las pacientes con cáncer de mama y cérvix a las cuales se les administra HT junto con el tratamiento convencional, se concluye que para el tratamiento de cáncer de cérvix se han visto resultados más favorables que para el tratamiento de cáncer de mama, por lo que hace necesario más ensayos clínicos en cáncer de mama, para obtener resultados más prometedores.

## **5.2 Recomendaciones:**

La importancia de esta revisión bibliográfica sobre el uso de HT junto con RT y/o CT como tratamiento para cánceres ginecológicos de mama y cérvix, radica en que aunque la HT es un tratamiento antiguo, hasta hace unos años no se le ha estado dando la importancia necesaria para ser analizado e investigado. De hecho, cabe destacar, que en muchos países latinoamericanos, todavía es un tema desconocido o rechazados por la sociedad médica. Por todo ello, se recomienda que se comiencen a realizar investigaciones en países latinoamericanos, incluido Costa Rica.

Por otro lado, en aquellos países donde se han comenzado las investigaciones y la sociedad médica ha ido aceptando este tratamiento como una opción terapéutica, se propone la

creación de guías o protocolos de uso de los distintos equipos de HT, para así lograr una unificación en cuanto al método de aplicación del tratamiento, siempre por supuesto, teniendo en cuenta las características personales de cada individuo y del propio tumor.

Se recomienda que investigadores futuros de la HT en tratamientos oncológicos, comprendan y analicen las limitaciones y errores de las investigaciones pasadas, para así no volver a cometer los mismos errores y los datos sean más fiables.

### 5.3. Referencias Bibliográficas

- Aytac Arslan, Suheyyla & Ozdemir, Nuriye & Sendur, Mehmet & Eren, Tülay & Ozturk, Huseyin & Aral, Ipek & Soykut, Ela & İnan, Gonca. (2018). Hyperthermia and radiotherapy combination for locoregional recurrences of breast cancer: a review. *Breast Cancer Management*. 6. 10.2217/bmt-2017-0011.
- Bhatla, N., Aoki, D., Sharma, D. N., & Sankaranarayanan, R. (2018). Cancer of the cervix uteri. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 143 Suppl 2, 22–36.  
<https://doi.org/10.1002/ijgo.12611>
- Burchardt, E., & Roszak, A. (2018). Hyperthermia in cervical cancer - current status. *Reports of practical oncology and radiotherapy: journal of Greatpoland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*, 23(6), 595–603.  
<https://doi.org/10.1016/j.rpor.2018.05.006>
- Cancer, I. N. (2020, Setiembre 25). *NIH*. Retrieved from NIH:  
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
- cáncer, A. e. (19, octubre 2020). *aecc*. Retrieved from aecc: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-mama>
- Caro-Porras, Nicole. (2017). Análisis epidemiológico de mujeres con carcinoma epidermoide de cérvix, 2007-2015. *Acta Médica Costarricense*, 59(1), 22-27. Retrieved July 12, 2021, from [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022017000100022&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022017000100022&lng=en&tlng=es).
- Chargari, C., Deutsch, E., Blanchard, P., Gouy, S., Martelli, H., Guérin, F., Dumas, I., Bossi, A., Morice, P., Viswanathan, A. N., & Haie-Meder, C. (2019). Brachytherapy: An overview for clinicians. *CA: a cancer journal for clinicians*, 69(5), 386–401.  
<https://doi.org/10.3322/caac.21578>
- Contreras J, *et al* (2018) Hipertermia oncológica. Fundamentos y evidencia científica. ISBN: 978-84-09-05871-6 Depósito legal: CO - 2018 Obra registrada en SafeCreative.
- Dargahi, H., Darrudi, A., & Zalvand, R. (2019). Family Medicine Program in Iran: SWOT Analysis and TOWS Matrix Model. *Iranian journal of public health*, 48(6), 1140–1148.

- Datta, N. R., Kok, H. P., Crezee, H., Gaipl, U. S., & Bodis, S. (2020). *Integrating Loco-Regional Hyperthermia Into the Current Oncology Practice: SWOT and TOWS Analyses*. *Frontiers in oncology*, 10, 819. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00819>
- Datta, N. R., Rogers, S., Klingbiel, D., Gómez, S., Puric, E., & Bodis, S. (2016). Hyperthermia and radiotherapy with or without chemotherapy in locally advanced cervical cancer: a systematic review with conventional and network meta-analyses. *International journal of hyperthermia : the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 32(7), 809–821. <https://doi.org/10.1080/02656736.2016.1195924>
- DiSaia. (2018). *Oncología ginecológica clínica*. Barcelona: Elsevier.p.610-615
- Eelco de Bree & Dimosthenis Michelakis (2020) *An overview and update of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer*, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 21:12, 1479-1492, DOI: [10.1080/14656566.2020.1766024](https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1766024)
- Fiorentini, G., Sarti, D., Gadaleta, C. D., Ballerini, M., Fiorentini, C., Garfagno, T., Ranieri, G., & Guadagni, S. (2020). A Narrative Review of Regional Hyperthermia: Updates From 2010 to 2019. *Integrative cancer therapies*, 19, 1534735420932648. <https://doi.org/10.1177/1534735420932648>
- Fontham, E., Wolf, A., Church, T. R., Etzioni, R., Flowers, C. R., Herzig, A., Guerra, C. E., Oeffinger, K. C., Shih, Y. T., Walter, L. C., Kim, J. J., Andrews, K. S., DeSantis, C. E., Fedewa, S. A., Manassaram-Baptiste, D., Saslow, D., Wender, R. C., & Smith, R. A. (2020). Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *CA: a cancer journal for clinicians*, 70(5), 321–346. <https://doi.org/10.3322/caac.21628>
- García, Hinojosa, & Arrieta. (2020). *Tratamiento del Cáncer. Oncología Médica, Quirúrgica y Radioterapia*. Mexico: Manual Moderno.
- Globocan. (2020, enero 2). *gco*. Retrieved from *gco*: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
- Hayes D.F., & Lippman M.E. (2018). Cáncer de mama. Jameson J, & Fauci A.S., & Kasper D.L., & Hauser S.L., & Longo D.L., & Loscalzo J(Eds.), *Harrison. Principios de*

*Medicina Interna, 20e.* McGraw

Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2461&sectionid=20364454>

- Hoffman B.L., & Schorge J.O., & Bradshaw K.D., & Halvorson L.M., & Schaffer J.I., & Corton M.M.(Eds.), (2017). Principios de radioterapia. *Williams Ginecología, 3e.* McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=2162&sectionid=165579466>
- Jose, J., Kumar, R., Harilal, S., Mathew, G. E., Parambi, D., Prabhu, A., Uddin, M. S., Aleya, L., Kim, H., & Mathew, B. (2020). Magnetic nanoparticles for hyperthermia in cancer treatment: an emerging tool. *Environmental science and pollution research international*, 27(16), 19214–19225. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-07231-2>
- Kumar, V., Abbas, & Aster. (2018). *Robbins. Patología humana* (10 ed.). Barcelona: Elsevier.
- Lee, S. Y., Fiorentini, G., Szasz, A. M., Szigeti, G., Szasz, A., & Minnaar, C. A. (2020). *Quo Vadis Oncological Hyperthermia (2020)?*. *Frontiers in oncology*, 10, 1690. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01690>
- Lee, S. Y., Szigeti, G. P., & Szasz, A. M. (2019). Oncological hyperthermia: The correct dosing in clinical applications. *International journal of oncology*, 54(2), 627–643. <https://doi.org/10.3892/ijco.2018.4645>
- Lee, S. Y., Lee, N. R., Cho, D. H., & Kim, J. S. (2017). Treatment outcome analysis of chemotherapy combined with modulated electro-hyperthermia compared with chemotherapy alone for recurrent cervical cancer, following irradiation. *Oncology letters*, 14(1), 73–78. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6117>
- Lee, S., Son, B., Park, G., Kim, H., Kang, H., Jeon, J., Youn, H., & Youn, B. (2018). Immunogenic Effect of Hyperthermia on Enhancing Radiotherapeutic Efficacy. *International journal of molecular sciences*, 19(9), 2795. <https://doi.org/10.3390/ijms19092795>
- van Leeuwen, C. M., Oei, A. L., Chin, K., Crezee, J., Bel, A., Westermann, A. M., Buist, M. R., Franken, N., Stalpers, L., & Kok, H. P. (2017). A short time interval between radiotherapy and hyperthermia reduces in-field recurrence and mortality in women with

- advanced cervical cancer. *Radiation oncology (London, England)*, 12(1), 75.  
<https://doi.org/10.1186/s13014-017-0813-0>
- López-Espinosa Plaza, A., Mata García, C., & Herruzo Cabrera, I. (2018). *Hipertermia: otra terapia del cáncer*. *Enfermería Docente*, (110), 11-17. Recuperado a partir de <http://ciberindex.com/c/ed/110011ed>
- Martínez M, & Ponce J (2018). Principios de quimioterapia. Herrera-Gómez Á, & Ñamendys-Silva S.A., & Meneses-García A (Eds.), *Manual de Oncología, 6e*. McGraw Hill. <https://accessmedicina.mhmedical.com/Content.aspx?bookid=2306&sectionid=180361772>
- Mei, X., Ten Cate, R., van Leeuwen, C. M., Rodermond, H. M., de Leeuw, L., Dimitrakopoulou, D., Stalpers, L., Crezee, J., Kok, H. P., Franken, N., & Oei, A. L. (2020). *Radiosensitization by Hyperthermia: The Effects of Temperature, Sequence, and Time Interval in Cervical Cell Lines*. *Cancers*, 12(3), 582.  
<https://doi.org/10.3390/cancers12030582>
- Miranda-Romero, Patricia & Viguera Guerra, Isabel & Benot, Soledad. (2017). Efectividad y seguridad de la hipertermia en combinación con radioterapia y/o quimioterapia en el tratamiento del cáncer de mama, cérvix y recto. 10.13140/RG.2.2.21161.90727.
- 2014, B. E. (2014). *Ministerio de salud*. Retrieved from ministeriodesalud:  
<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores/boletines-de-mortalidad-de-cancer/2789-boletin-de-mortalidad-por-cancer-2014/file>
- Montes, R. (2019, marzo 3). rDiseño y desarrollo de sistemas electrónicos de hipertermia y liberación controlada para aplicaciones bioquímicas y farmacológicas. *Universidad politecnica de Valencia*. Retrieved from riunet:  
<https://riunet.upv.es/handle/10251/101285>
- Navarro Félix, Jorge Contreras Martínez, Álvaro Flores Sánchez (2017). *Hipertermia oncológica profunda conformada provocada por campos electromagnéticos no ionizantes*. *Rev Fis Med* 2018;19(1):11-44
- Oncology, E. S. (2018, Marzo 5). *ESMO*. Retrieved from ESMO:  
<https://www.esmo.org/content/download/6673/115548/1/ES-Cancer-de-Cuello-Uterino-Guia-para-Pacientes.pdf>

- Peeken, J. C., Vaupel, P., & Combs, S. E. (2017). Integrating Hyperthermia into Modern Radiation Oncology: What Evidence Is Necessary?. *Frontiers in oncology*, 7, 132. <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00132>
- Renee A. Cowan, Roisin E. O’Cearbhaill, Oliver Zivanovic & Dennis S. Chi (2017) *Current status and future prospects of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) clinical trials in ovarian cancer*, *International Journal of Hyperthermia*, 33:5, 548-553, DOI: 10.1080/02656736.2017.1283066
- Salud, O. M. (2021, febrero 1). *who*. Retrieved from who: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Sanchez, L. (2020, Febrero 3). *Sociedad española de oncología médica*. Retrieved from seom: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix>
- Santaballa, A. (2020, Febrero 7). *Sociedad Española de Oncología Médica*. Retrieved from SEOM: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama>
- Sawai, H., Kurimoto, M., Suzuki, Y., Yamaguchi, Y., Murata, A., Suganuma, E., Yamamoto, K., Kuzuya, H., Ueno, S., Koide, S., Koide, H., & Kamiya, A. (2020). Efficacy of Hyperthermia in Treatment of Recurrent Metastatic Breast Cancer After Long-Term Chemotherapy: A Report of 2 Cases. *The American journal of case reports*, 21, e926647. <https://doi.org/10.12659/AJCR.926647>
- Sheetal Jha et al. (2016). Hyperthermia: Role and Risk Factor for Cancer Treatment. *Achievements in the Life Sciences* Volume 10, Issue 2, December 2016, pages 161-167
- Solano Mora, A., Solano Castillo, A. ., & Gamboa Ellis, C. . (2020). Actualización de prevención y detección de cáncer de cérvix. *Revista Médica Sinergia*, 5(3), e395. <https://doi.org/10.31434/rms.v5i3.395>
- Spirou, S. V., Basini, M., Lascialfari, A., Sangregorio, C., & Innocenti, C. (2018). *Magnetic Hyperthermia and Radiation Therapy: Radiobiological Principles and Current Practice* †. *Nanomaterials* (Basel, Switzerland), 8(6), 401. <https://doi.org/10.3390/nano8060401>
- Van Drie et al. (2018). *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer*. *NEngl J Med* 2018; 378: 230-240 DOI: 10.1056 / NEJMoa1708618
- Vargas, & et al. (2016). *Consenso Costarricense sobre Prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario*. San Jose: Colegio de Medicos y Cirujanos

Yoko Harima *et al* (2016) *A multicentrerandomised clinical trial of chemoradiotherapy plus hyperthermia versus chemoradiotherapy alone in patients with locally advanced cervical cancer*, *International Journal of Hyperthermia*, 32:7, 801-808, DOI: 10.1080/02656736.2016.1213430