

# **Bioética de la irradiación craneal profiláctica. Tercera parte: entrevistas a profesionales**

**Dr. Jorge Norberto Cornejo, Ing. María Beatriz Roble, Prof. Patricia Noemí Roux**

*Gabinete de Desarrollo de Metodologías de Enseñanza (GDME), Facultad de Ingeniería (UBA).  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.*

## **3.1. Entrevistas a profesionales**

Se realizaron 6 (seis) entrevistas a profesionales médicos entre cuya experticia figura la ICP; 5 (cinco) de ellas se efectuaron vía correo electrónico y 1 (una) se realizó en forma personal. Se intentó, además, contactar a otros 7 (siete) profesionales que o bien no respondieron, o bien indicaron que actualmente habían dejado de dedicarse a la ICP.

A todos los entrevistados se les consultó si deseaban que su nombre figurase o si querían permanecer en el anonimato. Como las

respuestas fueron variadas, optamos por resguardar el anonimato de todos ellos. De los 6 (seis) entrevistados, 3 (tres) ejercen su actividad profesional en España; 1 (uno) en la Argentina; 1 (uno) en México, y 1 (uno) en los Estados Unidos.

A todos ellos se les formularon las siguientes preguntas:

- *Desde su punto de vista profesional, ¿cómo evalúa la efectividad de la irradiación craneal profiláctica para prevenir las metástasis cerebrales de cáncer de pulmón?*

- *En su experiencia en el tratamiento con pacientes, ¿ha observado el desarrollo de efectos secundarios tales como pérdida de memoria o daño cognitivo?*

- *¿Considera que la irradiación craneal profiláctica cumple con los estándares mínimos para ser considerada aceptable desde un punto de vista bioético?*

- *En general, ¿cómo es la actitud de sus pacientes al informarles sobre los posibles efectos secundarios del tratamiento?*

- *Cualquier otro comentario que usted desee formular.*

---

*Correspondencia:* Dr. Jorge Norberto Cornejo  
*Correo electrónico:* jcornej@fi.uba.ar

A continuación, transcribimos textualmente las entrevistas y luego efectuamos una lectura de las respuestas, en dos sentidos: primero, desde un punto de vista más técnico, referido a las opiniones sobre la efectividad de la ICP, y segundo, lo más importante para el presente trabajo, una interpretación desde un punto de vista bioético. Finalmente, postulamos algunas conclusiones generales.

### **Entrevista número 1 (profesional de México)**

**1. Desde su punto de vista profesional, ¿cómo evalúa la efectividad de la irradiación craneal profiláctica para prevenir las metástasis cerebrales de cáncer de pulmón?**

La efectividad de la irradiación profiláctica a cráneo (ICP) actualmente es controversial, debido a que los resultados son contradictorios en los estudios aleatorizados en cáncer de pulmón de células pequeñas (CPM) en enfermedad extensa. Debido a que agregar inmunoterapia en pacientes con CPM puede reducir el riesgo de metástasis cerebrales, en estos pacientes el seguimiento con resonancia magnética de cráneo (RMC) podría ser una medida suficiente para no dar ICP y evitar las alteraciones cognitivas asociadas con la radioterapia. Esto será claramente definido en un estudio aleatorio del grupo SWOG, que compara ICP vs. RMC en CPM con enfermedad extensa, que se encuentra en desarrollo. Sin embargo, la tendencia en la mayoría de oncólogos es no aplicar ICP, con excepción de algunos casos que no reciban inmuno o que no puedan tener seguimiento con resonancia de cráneo. En pacientes con cáncer de pulmón no células pequeñas localmente avanzado o con alto riesgo de metástasis no está indicado fuera de un ensayo clínico.

**2. En su experiencia en el tratamiento con pacientes, ¿ha observado el desarrollo de efectos secundarios tales como pérdida de memoria o daño cognitivo?**

En pacientes con CPM con larga sobrevida, tengo pacientes con muy importantes efectos cognitivos. Actualmente se está evaluando la protección al hipocampo o el tratamiento con memantina con resultados muy limítrofes. En

un ensayo clínico realizado por nuestro grupo en pacientes con NSCLC con alto riesgo de desarrollo de metástasis (mutación de EGFR en la mayoría y tratados con inhibidores de EGFR de 1ª y 2ª generación [medicamentos con muy baja penetración a sistema nervioso central] <sup>1</sup>), a 12 meses observamos efectos cognitivos significativos. En los siguientes días enviaremos a publicar la actualización de nuestros resultados en sobrevida, desarrollo de metástasis cerebrales y carcinomatosis meníngea, calidad de vida y cognición.

**3. ¿Considera que la irradiación craneal profiláctica cumple con los estándares mínimos para ser considerada aceptable desde un punto de vista bioético?**

a. Para CPM en pacientes con características muy particulares, podrían ser candidatos, pero solo en ensayos clínicos, como el estudio MAVERICK (del grupo SWOG).

b. En pacientes con EGFR, solo bajo ensayo clínico y países que NO CUENTEN con tratamiento de inhibidores de tercera generación como osimertinib, que en nuestro medio es muy frecuente por los altos costos (América Latina y otras áreas de bajos recursos).

**4. En general, ¿cómo es la actitud de sus pacientes al informarles sobre los posibles efectos secundarios del tratamiento?**

En pacientes con EGFR mutado sin la disponibilidad de osimertinib, les hemos explicado el beneficio observado en reducción de metástasis cerebrales y beneficio en sobrevida con bajos efectos cognitivos aplicando protección al hipocampo (la actualización vamos a publicarla pronto). Si contamos con osimertinib, ningún paciente ingresa a protocolo.

Nosotros participamos en el estudio Maverick y, a pesar que la tendencia es disminuir la aplicación de ICP, es un protocolo que dará claridad en el beneficio o no de la ICP en este grupo de pacientes (CPM extenso).

*No formula ningún otro comentario.*

#### **Análisis:**

- A diferencia de la mayoría de los trabajos publicados, formula algunos reparos acer-

ca de la efectividad de la ICP en la prevención de metástasis cerebrales. En general, tiende a considerar que, salvo en casos muy específicos, no debería utilizarse ICP.

- La inmunoterapia y la imagen por resonancia magnética son útiles para evitar el empleo de la ICP.

- Considera la protección hipocampal, pero los resultados obtenidos son “muy limitados”.

- **Bioética:** los efectos cognitivos que observa a largo plazo, en lugar de ser leves a moderados, como indica la bibliografía, se consideran muy importantes para los pacientes con larga sobrevida. Manifiesta tratar los efectos neurocognitivos con mucho cuidado. Y algo muy importante, que puede analizarse como un ejemplo elemental del Principio de Justicia: si bien se utiliza para el cáncer de pulmón no-microcítico, el caso del Osimertinib es un ejemplo perfectamente aplicable al CPM. Este inhibidor puede evitar la aplicación de ICP, y como tiene una baja penetración en el sistema nervioso central, en principio no produce daño cognitivo. Pero tiene un precio prácticamente inaccesible para América Latina; en la Argentina, Osimertinib es comercializado por el laboratorio Tuteur, con un precio de \$9.298.759 la caja de 30 comprimidos de 80 mg, y por Astrazeneca la caja de 30 comprimidos de 40 mg a \$7.342.959 la misma caja (datos obtenidos el 2 de febrero de 2024 en <https://www.preciosderemedios.com.ar/precios/?pattern=osimertinib>; en la actualidad esta página se encuentra inactiva) Otras consultas en <https://preciosdemedicamentos.com.ar/>. Sirva este ejemplo para ver cómo el precio de un medicamento, además de la cuestión económica en sí misma, impacta finalmente sobre la calidad de vida de un paciente, dado que condiciona el tratamiento, pudiendo generar la necesidad de la aplicación de una técnica, en este caso la ICP, cuya legitimidad desde la bioética puede discutirse. Agreguemos que, en abril de 2022, la justicia santafesina dispuso una medida cautelar según la cual la Obra Social de los Empleados Públicos de la Provincia de

Santa Fe (IAPOS) debió entregarle durante tres meses osimertinib 30 mg a una niña con un tumor cerebral y mutación del gen EGFR.

## **Entrevista número 2 (profesional de España)**

**1. Desde su punto de vista profesional, ¿cómo evalúa la efectividad de la irradiación craneal profiláctica para prevenir las metástasis cerebrales de cáncer de pulmón?**

La eficacia está basada en estudios fase III, en los que no se realiza resonancia magnética de estratificación y, por lo tanto, su eficacia como profilaxis me parece discutible.

**2. En su experiencia en el tratamiento con pacientes, ¿ha observado el desarrollo de efectos secundarios tales como pérdida de memoria o daño cognitivo?**

Sí.

**3. ¿Considera que la irradiación craneal profiláctica cumple con los estándares mínimos para ser considerada aceptable desde un punto de vista bioético?**

Sí, porque se basa en evidencia tipo 1.<sup>2</sup>

**4. En general, ¿cómo es la actitud de sus pacientes al informarles sobre los posibles efectos secundarios del tratamiento?**

Lo entienden y los aceptan.

**5. Cualquier otro comentario que desee realizar.**

A pesar de lo comentado, actualmente, con la técnica de preservación de hipocampos se pueden mejorar los efectos adversos cognitivos.

### **Análisis**

- La brevedad de las respuestas impide realizar un análisis profundo. Critica la evidencia en la que se basa el efecto profiláctico de la ICP.

- Considera que la protección hipocampal reduce el daño cognitivo.

- **Bioética:** reconoce la existencia de daño cognitivo. Interpretamos la respuesta 3 como que la evidencia demuestra que el daño cog-

nitivo no es significativo, pero realmente no está claro el sentido de la respuesta. La respuesta 4 es algo sorprendente, pero quizás, en forma coherente con las respuestas de este profesional, se haya explicado a los pacientes que los efectos cognitivos son leves. Si esto fuera realmente así, plantea el problema bioético de cuánto una opinión médica basada en metaanálisis, revisiones o ensayos clínicos podría influir en la decisión del paciente de aceptar el tratamiento y firmar el consentimiento informado. Andorno (2014) planteó una duda similar al analizar los principios de la bioética desde un punto de vista jurídico, al afirmar: *“El respeto al principio de autonomía en lo que atañe a la decisión del paciente se contraponen a que el profesional influya deliberadamente sobre la decisión del paciente dada la asimetría de conocimientos y la situación de vulnerabilidad en la que se encuentra el mismo”*. En otras palabras, para tratamientos complejos como este y cuya eficacia libre de efectos secundarios significativos no está totalmente comprobada, ¿de qué forma puede aplicarse el Principio de Autonomía en sentido pleno? Planteamos la pregunta, pero no tenemos la respuesta.

**Entrevista número 3 (profesional de Estados Unidos; MRI es la resonancia magnética nuclear; SCLC es lo que nosotros llamamos CPM; CNS es el sistema nervioso central y utiliza PCI en lugar de ICP)**

**1. From your professional point of view, how do you evaluate the effectiveness of prophylactic cranial irradiation to prevent brain metastases from lung cancer?**

The effectiveness is the prevention of brain metastases from small cell lung cancer. These patients are evaluated with periodic brain MRIs (if not symptomatic) and MRI at the time of symptoms (if applicable).

**2. In your experience treating patients, have you observed the development of side effects such as memory loss or cognitive damage?**

Yes. More importantly, this has been found in controlled studies. It is important to understand that virtually all patients with SCLC (at

least in the US and West) are former or current smokers at the time of diagnosis, median age of 65-70 and therefore frequently have subclinical CNS vascular disease and therefore have a high risk of developing vascular dementia to begin with. PCI likely accelerates this.

**3. Do you consider that prophylactic cranial irradiation meets the minimum standards to be considered acceptable from a bioethical point of view?**

I personally believe that the evidence supporting PCI is weak. There is no question that it will prevent CNS disease. However, whether this results in better or longer life is very doubtful (when compared with close observation with MRI and cranial irradiation when indicated) for limited stage disease. A current randomized study will hopefully provide definitive evidence one way or the other. I do not believe that it is ethical for extensive stage disease.

**4. In general, what is the attitude of your patients when you inform them about the possible side effects of the treatment?**

For patients who are potential candidates I discuss the benefits and risks and refer them to radiation oncology for further discussion. To the best of my knowledge, no patient in this situation has consented to PCI at my institution over the past 5 years.

*No formula ningún otro comentario, pero este profesional envió al autor de este trabajo un paper de su autoría sobre este tema.*

**Análisis:**

- Valora positivamente el empleo de la resonancia magnética en la evaluación de los pacientes, pero cree que la evidencia que respalda la ICP es débil. No hay duda de que evitará el desarrollo de metástasis cerebrales. Sin embargo, es muy dudoso que esto dé como resultado una vida mejor o más larga (en comparación con la observación con resonancia magnética e irradiación craneal cuando esté indicada) para la enfermedad en estadio limitado. Es de esperar que un estudio aleatorio actual proporcione evidencia definitiva en un sentido u otro.

- Afirma haber visto en su práctica el daño

cognitivo y, más importante aún, que el mismo se ha advertido en estudios controlados. Considera que probablemente la ICP acelere patologías cognitivas ya existentes.

- **Bioética:** considera que su aplicación no es ética para la enfermedad en etapa extensa. Interpretamos que en tal caso produce daño cognitivo sin extender la esperanza de vida.

- Para los pacientes que son candidatos potenciales, analiza los beneficios y riesgos y luego los remite a oncología radioterápica para una discusión más detallada. Pero afirma que en los últimos cinco años no conoce a ningún paciente que haya aceptado recibir ICP. Esto es totalmente distinto a lo expresado por el profesional de la entrevista número 2. ¿Es consecuencia de la diferencia en la idiosincrasia de pacientes y/o profesionales latinos y anglosajones? ¿Es una diferencia en la forma en que en un caso y en otro se ha considerado la dignidad humana? ¿O es resultado de una forma diferente de explicar beneficios y riesgos de la técnica en un caso y en otro? No podemos abrir juicio, pero una vez más surge la pregunta de cuál es la autonomía real del paciente en estas circunstancias.

#### **Entrevista número 4 (profesional de España)**

**1. Desde su punto de vista profesional, ¿cómo evalúa la efectividad de la irradiación craneal profiláctica para prevenir las metástasis cerebrales de cáncer de pulmón?**

En cuanto a la profilaxis y su eficacia he de seguir los artículos publicados al respecto para poder valorar su eficacia. De lo que puedo hablar más es de cuando hay metástasis cerebrales; tras ser tratadas, sí constato de primera mano su eficacia en la resolución o atenuación de las mismas.

**2. En su experiencia en el tratamiento con pacientes, ¿ha observado el desarrollo de efectos secundarios tales como pérdida de memoria o daño cognitivo?**

Por supuesto, en un alto porcentaje y de gran intensidad; en muchos de ellos, que además suelen llevar muchas veces quimio previa, agrava el asunto. U hoy en día, que hay diferentes técnicas de radioterapia focal fracciona-

da, radiocirugía, etc., previas. Ese es el factor limitante de su indicación. Dos pacientes muy cercanos, en la profilaxis, no desarrollaron metástasis y aumentaron considerablemente la supervivencia, en CPM, pero la demencia invalidante hizo que los años que vivieron no tuvieran calidad de vida alguna para ellos y sus familiares.

**3. ¿Considera que la irradiación craneal profiláctica cumple con los estándares mínimos para ser considerada aceptable desde un punto de vista bioético?**

Conocemos sus efectos y eficacia. Hemos de valorar el balance terapéutico con los pacientes; si es así, cumpliría con la ética. Otra cosa es que creo que no se habla claramente con los pacientes del riesgo de toxicidad real.

**4. En general, ¿cómo es la actitud de sus pacientes al informarles sobre los posibles efectos secundarios del tratamiento?**

Si eres sincero y extenso se suelen preocupar mucho, si pasas por encima su riesgo no le dan mucha importancia y depositan la decisión en tu mano; enfoque paternalista mediterráneo y no anglosajón en la relación médico-paciente de mi entorno.

*No realiza ningún otro comentario.*

#### **Análisis:**

- Respecto del valor profiláctico de la ICP, respeta el contenido general de la bibliografía. Constata en forma directa el valor de la irradiación craneal cuando está demostrada la presencia de metástasis cerebrales.

- **Bioética:** las respuestas de este profesional son muy interesantes. Parece ser el que tiene mayor interés en la problemática bioética y el que encara la cuestión desde un punto de vista plenamente humano. Esto se advierte en:

- a) Considera el daño cognitivo más frecuente y de mayor intensidad que lo que suele mencionar la bibliografía.

- b) Relata dos casos en los que la ICP fue efectiva previniendo metástasis, pero el daño cognitivo fue tal que degradó la calidad de vida de los pacientes y de sus familias. Es la

única entrevista en la que fue considerado el entorno familiar de los pacientes. Se advierte aquí una preocupación explícita por la dignidad humana.

- c) Plantea la problemática de la comunicación, que habíamos mencionado como una cuestión bioética que afecta a la radioterapia en forma general. Y de aquí surge el tema del consentimiento informado.

- d) En relación con este último, pone en duda su efectividad en lo relativo a una información certera del paciente. Nótese la diferencia con lo expresado en la entrevista número 3. No abrimos juicio sobre la honestidad o el valor de ambas respuestas, solo resaltamos su diferencia. En cualquier caso, queda claro que, para una técnica como esta, compleja y de efectos colaterales discutibles, la aplicación del Principio de Autonomía es, cuando menos, confusa.

### **Entrevista número 5 (profesional de España)**

#### ***1. Desde su punto de vista profesional, ¿cómo evalúa la efectividad de la irradiación craneal profiláctica para prevenir las metástasis cerebrales de cáncer de pulmón?***

La ICP confiere un beneficio para la supervivencia global (SG) en pacientes con CPM en enfermedad limitada (CPM-LD) y se considera el tratamiento estándar para esa enfermedad. Sin embargo, el papel de la ICP no está tan bien definido en los pacientes con CPM en estadios I-II, que tienen un riesgo menor de desarrollar metástasis cerebrales, o en los mayores de 70 años o en pacientes frágiles. En estos casos, la evaluación del riesgo debe individualizarse y la toma de decisiones debe compartirse con los pacientes.

En 2007, un ensayo de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) demostró que la ICP mejoraba la SG en pacientes con CPM enfermedad extensa (CPM-ED); así pues, la ICP se convirtió en el tratamiento estándar en el contexto del CPM-ED durante varios años. Sin embargo, un ensayo aleatorizado realizado en 2017 en Japón demostró que

la ICP no aumentaba la SG de los pacientes con CPM-ED. En este ensayo, a diferencia del anterior, el estadio de la enfermedad y el estado del sistema nervioso central (SNC) de cada paciente se evaluaron de forma basal mediante resonancia magnética (RM) cerebral; a continuación, los pacientes sin metástasis cerebrales se asignaron aleatoriamente a ICP u observación. Se les realizó una RM cerebral cada tres meses. El estudio se interrumpió prematuramente por inutilidad. No obstante, ambos estudios mostraron una reducción de la incidencia de metástasis cerebrales.

Un análisis de consenso realizado por trece expertos de la Sociedad Europea de Oncología Radioterápica (ESTRO) y la Asociación Internacional para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) recomienda la ICP en pacientes seleccionados y que su uso se restrinja principalmente a pacientes en buen estado físico y no ancianos, que hayan respondido a la quimioterapia.

El ensayo fase III, SWOG S1827 (MAVERICK) (NCT04155034) se está llevando a cabo actualmente en pacientes con CPM-LD y CPM-ED para determinar si la SG con vigilancia por RM sola es inferior a la vigilancia por RM más ICP con o sin protección del hipocampo. La técnica de radioterapia se elige a discreción del paciente y del clínico. También la EORTC está realizando un estudio similar.

#### ***2. En su experiencia en el tratamiento con pacientes, ¿ha observado el desarrollo de efectos secundarios tales como pérdida de memoria o daño cognitivo?***

El daño neurocognitivo en estos pacientes es multifactorial, es decir, existen diversos factores que se asocian a un aumento de las alteraciones cognitivas, como la administración de una dosis diaria de radioterapia craneal mayor de 3 Gy, el aumento de la dosis total de radioterapia, el empleo de quimioterapia, pero también factores dependientes del paciente (edad, exposición crónica al tabaco, diabetes, depresión...) o de la propia enfermedad (micrometástasis no diagnosticadas, síndromes paraneoplásicos).

En la práctica clínica diaria, antes de administrar la ICP, al informar a los pacientes de los potenciales riesgos y preguntarles específicamente por la memoria, en muchos casos ya refieren alteraciones en la memoria a corto plazo, posiblemente debido a uno o varios de los factores que acabo de mencionar.

Hay que destacar que en estudios “antiguos” no se hacía evaluación basal con RM cerebral ni estudios neurocognitivos antes de indicar la ICP, por lo que podía haber tanto M1 SNC<sup>3</sup> como alteraciones cognitivas no diagnosticadas antes de la radioterapia craneal.

En estudios preclínicos y clínicos se ha demostrado que, dentro de las alteraciones neurocognitivas, existe un efecto selectivo de la radioterapia holocraneal sobre la memoria, ya que la irradiación produce una pérdida de la neurogénesis del hipocampo, existiendo una relación dosis-respuesta entre la dosis de radiación en hipocampo y el riesgo de empeoramiento de la memoria y el aprendizaje. Teniendo en cuenta que el riesgo de metástasis en el hipocampo es muy bajo en estos pacientes, en el ensayo fase III PREMER, aleatorizamos a los pacientes a recibir ICP con vs. sin protección del hipocampo para prevenir la repercusión en la memoria.

### ***3. ¿Considera que la irradiación craneal profiláctica cumple con los estándares mínimos para ser considerada aceptable desde un punto de vista bioético?***

PREMER demuestra que, en pacientes con cáncer de pulmón de célula pequeña candidatos a ICP, administrar la ICP con protección del hipocampo consigue reducir las alteraciones en la memoria y el aprendizaje, sin con ello producir cambios en la supervivencia global ni en la incidencia de metástasis cerebrales, lo que lo convierte en un tratamiento seguro.

Hemos observado que la pérdida de memoria es cuatro veces menor en los pacientes con protección del hipocampo durante la radioterapia profiláctica craneal comparado con aquellos en los que no se protegió. Esta preservación de la memoria además se observa también a largo plazo, ya que se siguió a los pacientes hasta los dos años del fin del tratamiento.

Recientemente, el estudio americano fase II/III NRG C0003 ha demostrado también el beneficio de la ICP-con protección del hipocampo.

La ICP con protección del hipocampo forma parte del tratamiento estándar en CPM. Por tanto, la respuesta sería que tenemos un tratamiento que reduce la incidencia de M1 en SNC, aumenta la supervivencia en pacientes con enfermedad limitada, con datos contradictorios en enfermedad extensa y que además lo hace manteniendo la calidad de vida del paciente al minimizar el impacto en la memoria. Creo que sí podemos decir que es ético administrarlo a nuestros pacientes.

### ***4. En general, ¿cómo es la actitud de sus pacientes al informarles sobre los posibles efectos secundarios del tratamiento?***

El problema es la falta de información. Hay datos de que las principales causas de rechazo a recibir ICP es miedo por parte del paciente a la toxicidad neurocognitiva y falta de derivación de los otros especialistas médicos por miedo a la toxicidad.

A esto se une que es difícil que un paciente de entrada entienda que le vamos a hacer una irradiación holocraneal para prevenir, es algo que como he mencionado les asusta. La mayoría ha recibido previamente quimio y radioterapia del tórax, así que la tolerancia que hayan tenido previamente es un factor importante.

Por eso es muy importante explicarles e informarles los beneficios y los riesgos y, en la mayoría de los casos, al menos en mi experiencia, deciden recibir la ICP y más actualmente, que protegemos el hipocampo.

### ***5. Cualquier otro comentario que usted desee formular.***

El seguimiento rutinario por RM cerebral cada tres meses podría tener un impacto socioeconómico considerable, y puede no ser factible en la práctica clínica en la mayor parte del mundo. Por ejemplo, la disponibilidad de RM en Europa es limitada en comparación con otras naciones como Japón. En 2019, Japón tenía la mayor densidad de unidades de RM del mundo. Más de 55 unidades de este tipo estaban disponibles por cada mi-

llón de habitantes de su población. Estados Unidos y Alemania le seguían con tasas de alrededor de 35 por cada millón de habitantes. En comparación con estos países, Israel y Hungría, por ejemplo, tienen alrededor de 5 unidades de RM por cada millón. En segundo lugar, muchos pacientes que se someten a RM pueden tener experiencias adversas debido a la ansiedad, la claustrofobia, la incomodidad física relacionada con permanecer inmóvil y en posición supina durante un período de tiempo relativamente prolongado, la mala tolerancia al ruido de la prueba, o los retrasos relacionados con la programación de la RM, que son indeseables tanto desde la perspectiva de la experiencia del paciente como del coste.

Se ha realizado un análisis de coste-efectividad comparando la vigilancia mediante RM sola con la ICP para el CPM-ED. En el escenario clásico, la ICP no fue coste-efectiva en comparación con la vigilancia por RM sola, debido al impacto de la ICP en el deterioro de la neurocognición, según se estimó a partir de las pruebas disponibles. En un análisis hipotético, cuando todos los pacientes reciben ICP con protección del hipocampo, los resultados del modelo se vuelven casi coste-efectivos con la ICP, debido a la presunta menor tasa de deterioro cognitivo.<sup>4</sup> El ensayo MAVERICK en curso podría confirmarlo.

#### **Análisis:**

- Considera que la ICP, bajo ciertas especificaciones, es el tratamiento profiláctico estándar en esta patología.

- Considera de gran valor la protección hipocampal y el seguimiento con resonancia magnética.

- Ha observado efectos neurocognitivos, que se reducen con el empleo de los recursos previamente mencionados.

- **Bioética:** hace una referencia tácita al Principio de Autonomía, cuando menciona que la irradiación se decide conjuntamente entre el paciente y el clínico. Hay una segunda referencia al mismo principio cuando plantea que, para ciertos casos, "la decisión debe compartirse con el paciente".

- Sostiene una postura optimista, motivada por los resultados que brinda la protección hipocampal. Su actitud frente a la información del paciente (y tácitamente a la firma del consentimiento) es inversa a la del profesional de la entrevista número cuatro. Considera que, si se les brinda a los pacientes toda la información necesaria, aceptarán la ICP. E introduce un nuevo factor: falta de información en otros profesionales que, por ello, no efectúan las derivaciones a la ICP.

- Contrasta la mejora en la toxicidad cognitiva cuando se efectúa seguimiento con RM y cuando se aplica protección hipocampal. Dicho análisis es de tipo económico, aun cuando menciona la incomodidad de algunos pacientes al someterse a RM. Una alternativa que no menciona sería desarrollar más la RM en los distintos países, y/o mejorar los resonadores abiertos, que reducen las incomodidades referidas. Desde un punto de vista puramente económico, es claro que la protección hipocampal es superior. El autor de este trabajo debe confesar que lo sorprendió este análisis económico de costo/rendimiento, que no fue solicitado, dado que hubiera esperado un análisis de tipo riesgo/beneficio centrado en el paciente.

- La cuestión de la baja disponibilidad de equipos de resonancia magnética nos indica que las consideraciones bioéticas nunca pueden ser independientes del contexto socio-político-económico en el que estas se desarrollan, dado que un incremento en el presupuesto para salud dirigido al desarrollo de la RM en un país determinado podría reducir el daño cognitivo en ICP, lo cual modificaría el análisis bioético de la cuestión.

#### **Entrevista número 6 (profesional de Argentina, entrevista realizada en forma presencial)**

**1. Desde su punto de vista profesional, ¿cómo evalúa la efectividad de la irradiación craneal profiláctica para prevenir las metástasis cerebrales de cáncer de pulmón?**

La aplicación de la ICP es básicamente una decisión de sobrevida. Hace diez años, cuando no se contaba con inmunoterapia, la ICP era el tratamiento indicado. Pero, actualmente, se

prefiere no aplicarla. La protección del hipocampo puede reducir el deterioro cognitivo, pero como el CPM presenta micrometástasis dispersas en todo el cerebro, presenta el problema de que, al no irradiarse el hipocampo, puedan presentarse metástasis allí.

**2. En su experiencia en el tratamiento con pacientes, ¿ha observado el desarrollo de efectos secundarios tales como pérdida de memoria o daño cognitivo?**

Por debajo de 6 Gy no se observa daño cognitivo, pero sobre 9 Gy hay daño cognitivo importante. Los tratamientos de rescate, aplicados cuando los síntomas empeoran no mejoran mucho la situación.

**3. ¿Considera que la irradiación craneal profiláctica cumple con los estándares mínimos para ser considerada aceptable desde un punto de vista bioético?**

A veces existe un choque entre los planteamientos teóricos de la bioética y la realidad en el tratamiento de un paciente (relata el caso de un paciente, profesor universitario, que fue tratado con ICP, y años después se encontraba sin daño cognitivo y en pleno uso de sus facultades intelectuales). Pero de cualquier forma la ICP hoy se practica poco.

**4. En general, ¿cómo es la actitud de sus pacientes al informarles sobre los posibles efectos secundarios del tratamiento?**

Curiosamente, les preocupa la caída del cabello, que en estos casos puede ser definitiva. Respecto del daño cognitivo, es variable. Depende de la edad del paciente, de si tiene hijos pequeños, o si es un padre o madre que tiene que decidir sobre el tratamiento de un hijo. La situación más dramática se presenta cuando hay un diagnóstico de recaída.

**5. Cualquier otro comentario que desee realizar.**

Algunas investigaciones sobre el tema están demasiado sesgadas. Por ejemplo, se postula utilizar, en lugar de ICP, corticoides. Pero a veces se nota en las investigaciones un sesgo, motivado por cuestiones económicas, que tiende a "favorecer" el empleo de corticoides.

**Análisis:**

- A diferencia de otros profesionales y de parte de la bibliografía, considera que la ICP hoy no es el tratamiento de elección, que sí lo era hace unos diez años, pero que hoy se prefiere la inmunoterapia. En general, las respuestas de esta entrevistada manifiestan aristas distintas a las anteriormente planteadas.

- Manifiesta dudas acerca del real valor de la protección hipocampal.

- **Bioética:** ha observado daño cognitivo, en algunos casos severo. Pero considera que existe una distancia entre las nociones de la bioética y la realidad médica. Es uno de los pocos entrevistados que relató en forma concreta la historia de un paciente. Pero, como, en su opinión, la ICP se practica poco y tiende progresivamente a practicarse menos, la ICP no plantea un problema muy significativo.

- Considera que la actitud de los pacientes frente a la información de daño cognitivo no es tan severa como lo informaron otros entrevistados.

- Plantea una observación muy importante: el sesgo en las investigaciones, que conforma todo un problema bioético en sí mismo. No tenemos herramientas para profundizar en esta cuestión, pero la consideramos muy relevante, porque el resultado de las investigaciones condiciona la práctica médica que necesariamente estará basada en ellas. Aquí se generan conflictos con el Principio de Justicia.

- Esa distancia entre la bioética y la realidad, planteada por la profesional, en nuestra opinión genera la necesidad de la realización de actividades conjuntas, congresos o seminarios, entre profesionales que trabajan en técnicas médicas o biomédicas controversiales y profesionales de la bioética.

**3.2. Análisis**

Se presenta una tabla que sintetiza los aspectos centrales de las entrevistas:

Hay discrepancias entre el uso de la ICP como medida profiláctica; algunos la conside-

ran viable acompañada de protección del hipocampo, otros prefieren el seguimiento con RMN condicionado a la disponibilidad y otros

tratamientos con medicación de costos muy elevados, lo que genera situaciones en contraste con el Principio de Justicia.

**Tabla 1.** Cuadro comparativo de las entrevistas a profesionales.

Profesional	Valor de la ICP previniendo metástasis	Observación de efectos	Valoración bioética	Actitud de los pacientes	Otros comentarios
1	Discutible.	Observa efectos importantes.	Válida solo en ensayos clínicos.	Respuesta poco clara.	No formula.
2	Positiva.	Observa efectos.	Cumple con las normas bioéticas.	Lo entienden y lo aceptan.	Mejoran los resultados con protección hipocampal.
3	Tiene un fundamento débil.	Observa efectos importantes.	En general, no cumple con los requisitos bioéticos.	Rechazan la aplicación de la terapia.	No formula.
4	Positiva.	Observa efectos importantes.	Depende de las circunstancias.	Se angustian si son bien informados.	No formula.
5	En los casos en que corresponda, es el tratamiento estándar.	Observa efectos, de origen multicausal.	Cumple con los principios de la bioética.	El rechazo se produce por incorrecta información al paciente o por deficiente preparación del médico.	Realiza un análisis económico de tipo coste/beneficio.
6	Relativo; hoy la ICP se practica poco.	Observa efectos importantes.	Conflicto entre la bioética y la "realidad".	Variable.	El sesgo en las investigaciones.

Desde un punto de vista bioético, surgen algunas cuestiones a discutir respecto del Principio de Autonomía. El respeto a dicho principio en lo que atañe a la decisión del paciente puede entrar en conflicto con el del beneficio que el profesional considera en el caso particular que está tratando. Esto se puede traducir en la mayor o menor cantidad de datos que el profesional le proporciona al paciente, tal como surge de la entrevista número cuatro. El principio de autonomía está condicionado a la actitud que adopte el profesional: si la de priorizar la aplicación del tratamiento o la de explicar los riesgos de la terapéutica a utilizar.

Los profesionales entrevistados de extracción latina parecieran tener una actitud más paternalista e inducen a los pacientes a la toma de decisión del tratamiento que ellos preferirían aplicar. Por su parte, el profesional de extracción anglosajona pareciera presentar los pros y los contras de manera más neutral

y con la necesaria intervención de otros especialistas. Ahora bien, aun cuando el entrevistado número cuatro es de extracción latina concuerda en muchos aspectos con lo manifestado por el médico anglosajón. Por lo que, en este caso, puede inferirse que la diferencia de visión tiene más que ver con el conocimiento del tema clínico y el velar por la dignidad humana que con la procedencia.

En la entrevista número 6, pareciera que existe una "confianza" en el médico, que busca trasmitirla al paciente. Nuevamente, hay una decisión subyacente en el médico de sesgar el tipo de información que otorga al paciente respecto del deterioro cognitivo, dependiendo de su concepción sobre la utilidad terapéutica de la ICP.

Finalmente, y en forma independiente de cualquier principio bioético que se considere, no pueden obviarse las cuestiones socio-políticas. Hemos visto cómo las decisiones en ma-

teria de política sanitaria condicionan el posible tratamiento a seguir, y la mirada bioética sobre este. La pregunta que entonces surge, y que ameritaría una profunda investigación, es: ¿Las políticas de salud en la Argentina toman en consideración la dignidad humana, entendida como algo intrínseco a nuestra condición de seres humanos?

## Referencias

1. Se denomina EGFR a una proteína que se encuentra en la superficie de algunas células y que se une al factor de crecimiento epidérmico. La proteína EGFR participa en las vías de señalización celular que controlan la multiplicación y supervivencia de las células. A veces, las mutaciones en el gen EGFR hacen que se produzca una cantidad mayor a la normal de proteínas EGFR en algunos tipos de células cancerosas, lo que hace que estas células se multipliquen más rápido. Los “inhibidores” a los que se refiere son los “inhibidores de puestos de control inmunitarios”, con estas características: una parte importante del sistema inmunitario es su capacidad de evitar atacar a las células normales en el cuerpo. Para hacer esto, utiliza “puntos de control” que son proteínas en las células inmunes que necesitan ser activadas (o desactivadas) para iniciar una respuesta inmune. En ocasiones, las células cancerosas usan estos puestos de

control para evitar ser atacadas por el sistema inmunitario. Pero los medicamentos referidos como inhibidores de puestos de control inmunitarios tienen como blanco a estas proteínas, ayudando a restaurar la respuesta inmune contra las células cancerosas (Marín *et al.*, 2017). [Nota de los autores]

2. Entendemos que debe referirse a evidencia de tipo 1+, definida como: metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.

3. M1 SNC es el “receptor muscarínico M1”, una molécula asociada con el aprendizaje y la memoria, pero también en trastornos neurocognitivos. [Nota de los autores]

4. El texto original de las respuestas aclaraba: ratio coste-efectividad incremental: \$ 129.307 dólares por año de vida ajustado por calidad ganado; lo hemos suprimido por no tener significado para la Argentina.

## Bibliografía

Andorno, R. (2014). Principios bioéticos, dignidad y autonomía. Disponible en: <https://bioetica.colmed5.org.ar/wp-content/uploads/2019/11/Principios-Bio%C3%A9ticos-dignidad-y-autonom%C3%ADa-Roberto-Andorno.pdf>. [Acceso: junio de 2024].

Marín A, Renner A, Itriago L y Álvarez M. Metástasis cerebrales: una mirada biológica y clínica. Revista médica de la clínica Condes. 2017; 28(3):437-49.