

Enfermedad metastásica de la columna vertebral: Fisiopatología de las metástasis vertebrales (Segunda Parte)

Dres. RAMÓN SARACHAGA†, TOMAS RÜDT, DANIEL MARCO, LUIS M. JAPAS (h)*

"El cáncer está siempre constituido biológicamente antes que histológicamente."

Bang**

Resumen: *Presentamos en este capítulo una actualización de los conocimientos acerca de los mecanismos que rigen la producción de metástasis en la columna vertebral.*

Summary: *This chapter presents the updated knowledge on production, localization and distribution of spinal metastasis.*

Han pasado ya casi dos siglos desde que Müller afirmara que eran células los componentes básicos responsables de las denominadas "enfermedades malignas", y desde que Récamier reconociera a estas células como las causantes de la siembra a distancia del tumor primario con formación de colonias¹⁰⁷. Durante muchos años este hecho no fue aceptado, incluso por personalidades de la jerarquía de Rudolf Virchow⁴⁰, pero en 1865 Thiersen consolidó la teoría de Récamier al observar células neoplásicas en el conducto torácico y deducir que esas células alcanzaban los ganglios linfáticos por un mecanismo de "embolismo celular" demostrando que las propias células producían las siembras a distancia¹⁰⁷.

El carácter invasor de los cánceres los lleva a diseminarse a través de los vasos sanguíneos y linfáticos. Las células cancerosas, transportadas así a un sitio alejado del de su origen, tienen la capacidad de implantarse o sembrarse; la siembra se denomina **metástasis**, término acuñado por el mismo Récamier.

* Servicio de Ortopedia y Traumatología, Sanatorio Mitre, Bmé. Mitre 2553, (1039) Capital Federal.

** E. Forgue: "Manual de Patología Externa", 10a ed., Tomo I: 357. Editorial Espasa-Calpe, Madrid, 1941.

Con muy pocas excepciones, todos los cánceres tienen la capacidad de dar metástasis. Esta diseminación es, indiscutiblemente, la consecuencia más temida de las neoplasias y la más grave expresión de su malignidad clínica⁹⁷.

La columna vertebral es uno de los sitios más comunes de localización de metástasis. Estas ocurren mucho más frecuentemente de lo que habitualmente se supone. De hecho, se ha demostrado que su incidencia es tan alta como lo es el compromiso pulmonar y hepático⁶⁰. Enneking las ha encontrado en el 60% de las autopsias realizadas en pacientes cancerosos³⁶. La incidencia pre y postmortem es en muchos casos subestimada, ya que en general se deja de lado el estudio esquelético detallado en las autopsias de rutina⁶⁰.

Además del hígado y los pulmones, el sistema esquelético es otro sitio de elección para las localizaciones secundarias. Es interesante hacer notar que ciertos cánceres comparten la predisposición especial para hacer metástasis óseas, mientras que otros dejan indemnes el esqueleto. En el primer grupo (tumores osteófilos) encontramos los cánceres de mama, pulmón, próstata, tiroides y riñón (hiper nefroma), que son los responsables en conjunto de más del 80% de las metástasis vertebrales^{40,107}. La tasa individual de producción de metástasis varía, sin embargo, para cada tumor.

¿Por qué la columna vertebral es un sitio de compromiso frecuente en comparación con otros sectores esqueléticos de la economía?

¿Por qué incluso puede presentarse extensamente comprometida por lesiones neoplásicas metastásicas mientras otras vísceras (hígado, pulmones, cerebro, etc.) permanecen exentas de ellas?

Cuestiones interesantes, teniendo en cuenta que la invasión a distancia se produce a través de émbolos de células neoplásicas que se desplazan con la corriente sanguínea. Curiosamente Paget, en 1889, criticaba la teoría de la diseminación hematológica de las células cancerosas⁴⁰. El basaba su postura en que, de ser verdadera esa teoría, los tumores deberían sembrarse de una manera indiferenciada en todos los sitios, al azar de la corriente sanguínea. "¿Por qué —sostenía Paget— los pulmones, que son los primeros órganos atravesados por la sangre, que arrastraría las partículas

cancerosas (y que por ello deberían ser un foco predominante de estas embolias) presentan una inmunidad relativa en las metástasis del cáncer de mama? ¿Por qué la localización en los segmentos óseos de la raíz de los miembros, en oposición con la inmunidad del segmento distal tibia-peroné, radio-cúbito?" Según Paget, el proceso de la embolia debía ser "forzosamente imparcial".

La fisiopatología de las lesiones metastásicas de la columna vertebral es, sin duda, un proceso muy complejo y del que aún queda mucho por descubrir. En este capítulo describiremos las causas anatómicas y los mecanismos biológicos que determinan la distribución y evolución de las metástasis esqueléticas vertebrales.

MECANISMOS QUE PARTICIPAN EN LA PROPAGACIÓN DEL CÁNCER

Nos ocuparemos sucesivamente de describir la serie de factores que:

- a) favorecen la eliminación de células neoplásicas del tumor primario a la sangre;
- b) favorecen la distribución y localización de las células cancerosas en la columna vertebral;
- c) favorecen la siembra y el crecimiento de las células neoplásicas en el cuerpo vertebral.

1.1. Factores que favorecen la eliminación de células neoplásicas del tumor primario a la sangre

Pérdida de inhibición por contacto

En un organismo multicelular las células de los distintos tejidos cooperan armónicamente, existiendo entre ellas un alto grado de interdependencia funcional. La interacción funcional puede producirse a distancia mediante la difusión de sustancias o moléculas, pero en la mayoría de los casos ella depende de una acción local que se denomina **contacto celular**²⁹.

Una de las características de las células neoplásicas es la ausencia del fenómeno denominado **inhibición por contacto**, que consiste en la inhibición de la movilidad

celular y de la actividad mitótica cuando las células se ponen en contacto.

La pérdida de la inhibición por contacto es un atributo conocido de la célula cancerosa⁹⁷. Esta propiedad permite su proliferación continua en su lugar de desarrollo, avanzando progresivamente a través de los tejidos normales vecinos y destruyendo e invadiendo sus vasos sanguíneos contiguos.

Esto puede reproducirse experimentalmente en cultivos de células que crecen sobre una superficie de vidrio. Las células que flotan libremente en un medio de cultivo se suelen dividir cada 24 horas. Cuando las mismas se ponen en contacto formando una capa celular, la velocidad de las mitosis decrece hasta la inhibición completa de las divisiones celulares. Este fenómeno puede ponerse en evidencia utilizando la medición de la incorporación de timidina tritiada (H3) como expresión de síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN)²⁹. Esta inhibición depende de señales que se producen cuando dos células se ponen en contacto. Si se colocan células tumorales en las mismas condiciones referidas arriba no se produce inhibición de las mitosis, y las células en cultivo continúan proliferando formando varias capas celulares de distinto espesor. Asimismo evidencian menor adhesividad, tanto entre ellas como con respecto al sustrato de vidrio, siendo su motilidad mucho más pronunciada. Estas características explican por qué los tumores malignos invaden los tejidos vecinos manifestando un crecimiento descontrolado²⁹.

Esta pérdida de la inhibición por contacto puede reproducirse en cultivos de células normales transformadas artificialmente en células cancerosas por virus capaces de inducir cáncer (virus oncogénicos).

Disminución de la cohesión celular

Entre células normales existen habitualmente uniones a nivel de sus membranas plasmáticas cuya función es mantener la adhesión entre ellas. Dichas estructuras permiten a una célula "reconocer" y agregarse a otras semejantes. Las células neoplásicas a menudo no forman uniones intercelulares normales. Asimismo se ha demos-

trado que iones como el Ca^{++} y el Mg^{++} y ciertos glucolípidos y glucoproteínas de la cubierta celular participan en los mecanismos de "reconocimiento" molecular entre las células de un mismo tipo. Esta propiedad que se expresa en la superficie de la célula depende de la información contenida en los genes. Se ha detectado un aumento de cargas eléctricas de repulsión en las células cancerosas. Este aumento de cargas de superficie se relaciona con la producción de una cantidad aumentada de glucoproteínas con cargas negativas. Además, el tejido canceroso posee una concentración de Ca^{++} menor al normal (los iones Ca^{++} brindan un enlace aniónico entre las cargas negativas expuestas de dos membranas celulares contiguas)⁹⁷.

Todos estos cambios, y sin duda otros más aún no completamente caracterizados, producen como resultado una disminución de la adhesividad intercelular, y ayudan a comprender la embolia tumoral.

Trastornos en la comunicación intercelular

Ya hemos hecho mención de la presencia, entre células normales, de uniones entre sus membranas por las que establecen comunicación. Como varias moléculas pueden difundir fácilmente a través de ellas, constituyen un medio excelente para la diseminación de señales que controlan el crecimiento y la diferenciación celular. Resulta sumamente interesante el hecho de falta de acoplamiento entre ciertas células cancerosas y su incapacidad para comunicarse con células normales. Se presume que aquéllas tienen un defecto genético que interrumpe el paso de moléculas que controlan el crecimiento. Estos agentes reguladores no podrían ser transferidos entre las células cancerosas, carentes de comunicaciones intercelulares²⁹.

1.2. Factores que favorecen la distribución y localización de las células cancerosas en la columna vertebral

La distribución predominante de las metástasis en la columna se halla facilitada por la existencia de una red vascular venosa vertebral, descrita por primera vez por Gilbert Breschet en 1828 y completamente estudiada, investigada y caracterizada por Batson en 1940, quien le atribu-

yó un papel principal como responsable de dicha distribución^{9,10}.

Batson, luego de realizar minuciosos estudios anatómicos de disección (muy escasos y de resultados controvertidos hasta su época), demostró la presencia de un sistema vascular venoso raquídeo de paredes muy delgadas, que con frecuencia se colapsa en los cadáveres. Inyectando una sustancia de contraste viscosa en la vena dorsal del pene, y colocando al cadáver en posición de Trendelenburg, observó que dicha sustancia se distribuía inicialmente en el plexo venoso prostático y luego lo hacía en las venas sacras, ilíacas y de la columna vertebral lumbar, guardando una distribución similar a la de las metástasis del cáncer de próstata. Asimismo, el contraste llenaba varias venas intercostales, así como también venas de los huesos pelvianos. Incrementando el volumen de líquido inyectado vio como el material llegaba a distribuirse incluso a nivel de la cavidad craneana y, para su asombro, a lo largo de las venas femorales, sin atravesar en ningún momento el tejido pulmonar.

Si el contraste era inyectado en una vena mamaria, éste aparecía distribuido en las clavículas, las venas intercostales, la epífisis proximal del húmero, la columna cervical y los senos venosos longitudinal superior y transversal del cráneo. Del mismo modo, la sustancia de contraste se extendía dentro de la vena cava superior y las venas bronquiales posteriores^{9,10}.

Batson extendió sus descubrimientos al área de la experimentación animal en monos vivos. Luego de inyectar la sustancia de contraste en la vena dorsal del pene, observó cómo se producía el relleno de la vena cava inferior. Al realizar el mismo experimento, aplicando simultáneamente una compresión moderada sobre el abdomen del mono, vio cómo la sustancia de contraste se dirigía al sistema venoso raquídeo "bypasseando" al sistema venoso cava inferior^{9,10}.

En 1951, Coman y De Long aportaron nuevas evidencias experimentales al papel que cumple el sistema venoso vertebral en la distribución de las metástasis. Inyectaron células neoplásicas en la vena femoral de ratas, con y sin aplicación simultánea de compresión abdominal, investigando *a posteriori* el patrón de distribución de las metástasis. Sobre 14 animales en los

que se aplicó presión abdominal, el 86 %²⁷ tenía metástasis vertebrales, y tan sólo el 14%¹⁰ tenía metástasis pulmonares. De las ratas a las que no se les aplicó compresión abdominal, el 100% desarrolló metástasis pulmonares, y tan sólo un animal presentó metástasis vertebrales²⁷.

Dichos autores trabajaron también en el estudio en detalle de la anatomía vascular venosa de las ratas y de sus relaciones anatómicas, encontrando una correspondencia total con el patrón vascular venoso del ser humano.

ANATOMIA VASCULAR ARTERIAL DEL RAQUIS

La irrigación arterial procede, como hemos dicho más arriba, de ramas de la arteria aorta.

Las arterias intercostales son doce a cada lado. La primera ocupa el primer espacio intercostal y la duodécima transcurre por debajo de la duodécima costilla, con el nervio intercostal correspondiente. Las dos o tres primeras arterias intercostales proceden de la arteria intercostal superior, rama de la subclavia, mientras que la aorta origina a todas las demás. Estas últimas, llamadas intercostales aórticas, nacen habitualmente de la cara posterior de la aorta, a dos o tres milímetros una de otra, y se alojan profundamente en los canales transversales de los cuerpos vertebrales, pasando por detrás de la cadena simpática y de la pleura. Situada la aorta torácica a la izquierda de la línea media, las intercostales derechas son por lógica más largas que las izquierdas. A partir del séptimo espacio intervertebral la aorta se medializa y la diferencia de longitud entre las arterias intercostales se hace menos significativa.

Las intercostales derechas cruzan sucesivamente en su recorrido el esófago, el conducto torácico, la vena ácigos mayor y la cadena simpática derecha. Las arterias intercostales izquierdas sólo cruzan el cordón simpático correspondiente y la vena ácigos menor. La cadena ganglionar simpática está situada por delante de las intercostales.

Este es un punto de reparo anatómico de importancia dentro de la técnica operatoria, pues toda vez que se procede a ligar una arteria intercostal, dicha ligadura debe

hacerse por fuera de la línea de la cadena simpática, ya que de no precederse así se corre el riesgo que el muñón del origen de la intercostal se retraiga hasta la pared aórtica, haciéndose imposible su ligadura.

Una vez que la arteria intercostal llega al agujero de conjunción vertebral se divide en dos ramas, anterior y posterior. La rama posterior se dirige hacia atrás y se divide en dos ramos, un ramo espinal o vértebromedular (que penetra por el agujero de conjunción y llega al conducto raquídeo para irrigar al cuerpo vertebral, a la médula espinal y sus meninges), y un ramo dorsal musculocutáneo (para los músculos espinales, ligamentos amarillos y tejido celular subcutáneo adyacente). La rama anterior de la arteria intercostal es la arteria intercostal propiamente dicha, mucho más voluminosa que la rama posterior.

Las arterias lumbares son análogas a las intercostales aórticas, y nacen aisladamente de la cara posterior de la aorta abdominal. Desde aquí se dirigen horizontalmente a los espacios que dejan entre sí las apófisis transversas y terminan exactamente como las intercostales, dando cada una de ellas dos ramas terminales. Existen cinco arterias lumbares, pudiendo la quinta lumbar nacer de la arteria sacra media.

La distribución de las arterias lumbares es la misma que la de las intercostales. Luego de pasar por debajo de los arcos del psoas, llegan delante de los agujeros de conjunción y se dividen en dos ramas: la posterior o dorsoespinal y la anterior o abdominal, que se conducen en forma análoga a las ramas de las arterias intercostales.

La rama dorsoespinal, tanto de las lumbares como de las intercostales, se introduce en el agujero de conjunción y da ramas que intervienen en la formación de la red arterial que irriga la médula espinal y las meninges que la recubren. La arteria principal es, sin dudas, la arteria medular anterior, que transcurre en forma longitudinal en estrechísima relación con el ligamento vertebral común posterior y, por ende, con el cuerpo vertebral.

ANATOMIA DEL SISTEMA VENOSO VERTEBRAL

El sistema venoso raquídeo está formado

por una red de venas longitudinales, sin válvulas, que corre paralela a la columna vertebral, y una extensa malla anastomótica conformada por el sistema venoso de cada vértebra, en extensa relación con el sistema venoso pelviano, torácico y craneal¹¹⁶.

Este sistema venoso vertebral corresponde al sistema de irrigación arterial del raquis, representado a nivel cervical por ramas de la arteria vertebral, a nivel torácico por ramas de las arterias intercostales y a nivel lumbar y sacro por ramas de las arterias lumbares y sacra lateral, respectivamente. Entregan al sistema de las venas cavas la sangre venosa de la columna vertebral, así como también la de los músculos paravertebrales, médula espinal y meninges. Las venas del raquis cabalgan sobre los sistemas cava superior e inferior, sirviéndoles de vía anastomótica, pudiendo suplirlos en caso necesario. Siguiendo a Testut, el sistema venoso del raquis comprende:

1. Un plexo intrarraquídeo, contenido dentro del conducto vertebral.
2. Un plexo extrarraquídeo, que rodea por fuera a la vértebra.
3. Troncos colectores, que reúnen la sangre de los plexos intra y extrarraquídeos y la drenan al sistema de las venas cavas.

Los troncos colectores son: las venas lumbares ascendentes, íliolumbares, sacras lateral y media en el abdomen; las venas ácigos en el tórax; las venas vertebral y yugular posterior en el cuello.

Las venas lumbares acompañan a las arterias homónimas, existiendo una vena por cada arteria. Cada vena se forma por dos afluentes: uno abdominal (que procede de la pared del abdomen) y otro dorsal (que recoge la sangre procedente de los músculos de los canales lumbares y de los plexos intra y extrarraquídeos). Cada vena lumbar desemboca separadamente en la cara posterior de la vena cava inferior, luego de atravesar los arcos de inserción del músculo psoas. A menudo, las venas lumbares están anastomosadas entre sí, estableciendo conexiones vasculares plexiformes en sentido vertical. En su conjunto, estas anastomosis longitudinales tendidas entre las diferentes venas lumbares constituyen a cada lado de la columna vertebral un tronco verti-

cal claramente diferenciado que, por razón de su dirección, se designa con el nombre de vena lumbar ascendente.

Las venas lumbares ascendentes se comunican extensamente por abajo con las venas íliolumbares, tributarias de la vena ilíaca interna, y por arriba con el origen de las venas ácigos, tributarias de la vena cava superior. De este modo, queda establecida la larga anastomosis entre la vena cava superior y las venas ilíacas, susceptible de suplir en caso necesario a la vena cava inferior.

Las venas íliolumbares terminan, como dijimos, en las venas ilíacas internas. Reciben gruesas venas intrarraquídeas de los dos últimos agujeros de conjunción lumbares y se anastomosan con el extremo inferior de la vena lumbar ascendente y con la vena circunfleja ilíaca (rama de la ilíaca externa).

La vena ácigos mayor, tributaria de la vena cava superior, recibe a los siguientes afluentes: las últimas ocho o nueve venas intercostales derechas (que ofrecen anastomosis con las venas mamarias interna y externa); las venas mediastínicas, y entre ellas la vena bronquial derecha (que se anastomosa con las venas pulmonares); las venas hemiacigos superior e inferior (o ácigos menor), formadas a partir de las venas intercostales izquierdas. La hemiacigos superior recibe anastomosis con la vena bronquial izquierda.

Aun cuando la anatomía vascular es un componente esencial en la propagación del cáncer hasta el hueso, ésta no puede explicar totalmente la distribución selectiva de toda metástasis vertebral. La anatomía circulatoria no siempre pronostica distribución de la metástasis, y el hueso, que recibe tan sólo un 5% a un 10% del gasto cardíaco, constituye la localización secundaria más frecuente, si tomamos en cuenta los criterios de flujo sanguíneo (compárese en relación el elevado flujo sanguíneo, por ejemplo, de los pulmones o del hígado). Esto implica que el simple pasaje de células tumorales a través de un órgano no garantiza que se formen allí focos metastásicos.

Resulta así evidente que la presencia de una vía vascular de diseminación celular es un elemento primordial, pero no excluyente, para la elevada incidencia de siembras vertebrales del carcinoma prostático frente a la muy reducida incidencia de le-

siones similares en los carcinomas de vejiga, útero u ovario. La posibilidad de desarrollo de una metástasis vertebral obedece, por alguna razón, a condiciones propias de la célula neoplásica y a factores locales del tejido óseo a colonizar, favorables o no según la estirpe celular cancerosa en cuestión.

1.3. Factores que favorecen la siembra y el crecimiento de la célula cancerosa

La vía utilizada por los tumores malignos para metastatizar en la columna vertebral es la sanguínea (arterial o venosa). ¿En qué lugar comienza la invasión metastásica del eje vertebral? Es indudable que en la mayoría de los casos las lesiones metastásicas asientan a nivel de los cuerpos vertebrales, en pleno centro óseo de la columna, descartándose el pretendido origen a partir de una colonización meníngea primitiva⁴⁰. Los émbolos celulares de un carcinoma que se localizan en la médula ósea de un determinado cuerpo vertebral no necesariamente sobreviven y proliferan. Sólo los que encuentran las condiciones locales favorables para mantener su viabilidad tienden a multiplicarse y llenar, tarde o temprano, el espacio medular intertrabecular. Tal cual lo demostraron Coman y De Long, existe una estrecha relación entre número de células embolizadas y desarrollo de metástasis²⁷. Dicho de otro modo, las células neoplásicas deben llegar en suficiente número a embolizar la médula ósea, de manera que al menos alguna de ellas sobreviva y prolifere.

Para que se desarrolle la metástasis, la célula tumoral transportada por la sangre debe adherirse a los pequeños vasos de un órgano, extravasarse y crecer dentro del tejido de aquel órgano. Aun cuando el diagrama de metástasis se encuentra influenciado por la anatomía vascular, en definitiva estará determinado por las propiedades del tejido óseo y de la propia célula tumoral. El destino de la célula tumoral dependerá, entonces, de las propiedades del órgano en el que se encuentre alojada, de las propiedades de la misma célula y de la interacción entre ambas. La hipótesis sobre la susceptibilidad individual de cada órgano es aplicable al sistema esquelético.

Las metástasis óseas se encuentran casi

invariablemente en la médula roja⁴⁰, y los huesos a menudo involucrados son aquellos ricos en médula roja¹¹³ (vértebra, pelvis, costilla, esternón, extremidad proximal de húmero y fémur). En casos de distribución patológica de la médula roja, los focos de metástasis siguen el patrón alterado de aquélla. La susceptibilidad de la médula roja a ser invadida se debe a aspectos hemodinámicos y microanatómicos de su vascularización.

La vascularización de la médula ósea está dada por ramas de las arterias nutricias, metafisarias y epifisarias, y es única en dos aspectos¹³: a diferencia de la transición gradual que se observa en la mayoría de los órganos, los vasos medulares son más pequeños, de paredes más delgadas, que gradualmente se ramifican en sinusoides medulares y capilares corticales de una sola capa celular; en segundo lugar, los sinusoides medulares están compuestos por células endoteliales sostenidas por finas fibras reticulares, careciendo de una membrana basal que como sustancia de cementación recubre los bordes de las células endoteliales típicas. Estos bordes se encuentran aquí en cambio separados por hiatos amorfos de sesenta angstroms entre barras terminales. Estos cambios determinan que las paredes vasculares de la médula ósea sean fácilmente penetrables por las células tumorales.

Otra teoría complementaria referente a la susceptibilidad de un órgano a ser colonizado por células neoplásicas involucra el concepto de **quimiotaxis**, que implica la migración de células hacia un gradiente de concentración incrementado de cierta sustancia. Las células responden a los estímulos quimiotácticos con hinchazón e hiperadherencia. Los factores que podrían actuar en el tejido óseo como quimiotácticos son sustancias derivadas del hueso en resorción. En 1979, Orr y colaboradores describieron un producto de hueso en resorción que resultó quimiotáctico para una determinada estirpe de células neoplásicas (las células del carcinoma de Walker)⁸⁶. Esta sustancia de peso molecular 6000 es quimiotáctica para aquellas células tumorales que habitualmente provocan metástasis en hueso. Este factor sería producido por los osteoclastos, o bien ser uno de los componentes de la matriz. La matriz ósea está compuesta fundamentalmente por colágeno del tipo 1 y sales cálcicas. El colá-

geno tipo 1 y los productos de degradación del mismo son quimiotácticos para las células carcinomatosas del tumor de Walker y para las células neoplásicas del tumor de mama de la mujer.

El mecanismo de acción quimiotáctica del colágeno no es claro, pero el aumento de la adherencia celular y de la movilidad que produce podrían ser los determinantes de la extravasación y localización de las células tumorales en el hueso.

En condiciones normales del proceso de remodelación ósea ocurre resorción del hueso y, en teoría, liberación de fragmentos de colágeno. Dicha resorción se incrementa por acción de las células tumorales sobre el tejido óseo, por destrucción directa y por la producción de un factor estimulador de la resorción ósea.

El resultado de la invasión ósea por un tumor sería entonces la activación de los osteoblastos (en respuesta a la lisis) y de los osteoclastos (por estimulación directa), con este último efecto osteoclástico predominante en la mayor parte de los tumores. Esta activación celular es producida por sustancias elaboradas por las células neoplásicas. Galasko, utilizando células tumorales (del carcinoma de células escamosas VX2), *in vitro* mostró su capacidad de estimular la proliferación osteoclástica a través de filtros de Millipore, lo que sugiere la producción de sustancias por el tumor⁴⁴.

En estadios avanzados de la metástasis los osteoclastos desaparecen y las células tumorales reabsorben directamente al hueso. Aun cuando no hay evidencias en humanos al respecto, los estudios experimentales refuerzan esta suposición, pues células humanas del cáncer de mama reabsorben *in vitro* hueso, en el que previamente se eliminaron los osteoclastos mediante radiación ultravioleta; asimismo, células tumorales del osteosarcoma reabsorben calcio de hueso desvitalizado por acción del calor.

Se han postulado otras sustancias como factores de difusión tumoral, tales como las prostaglandinas y el factor activador de osteoclastos. Algunos tumores producen hormona paratiroidea y factor estimulador de osteoclastos, pero el papel de estas sustancias en la facilitación de las metástasis aún no se conoce. El factor activador de osteoclastos funciona induciendo a los osteoclastos a elaborar colagenasa y prostaglandina E.

La prostaglandina E estimula directamente la resorción ósea osteoclástica, produciendo de este modo la facilitación de la metástasis. Varios tumores osteofílicos y osteolíticos secretan prostaglandinas (por ejemplo el cáncer de mama humano). La actividad osteolítica de estos tumores puede reducirse experimentalmente por la adición de inhibidores de las prostaglandinas, como la indometacina y el ácido acetilsalicílico, confirmando el papel que juega la prostaglandina en los mecanismos de resorción ósea. Un estudio interesante realizado al respecto por Powles y colaboradores⁹² inyectando células tumorales en la aorta abdominal de ratas, mostró que cuando las células eran inyectadas se desarrollaban focos metastásicos en el tejido

esquelético. Si previamente los animales eran medicados con aspirina e indometacina, no se desarrollaban metástasis esqueléticas. La evidencia indica que las prostaglandinas favorecen el desarrollo metastásico de células neoplásicas en el hueso por inducción de la resorción osteoclástica, liberándose sustancias quimiotácticas y favoreciéndose de este modo la expansión del tumor.

BIBLIOGRAFÍA

Ver Cuarta Parte de este trabajo.