

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 14, NÚM. 3, MAYO-JUNIO 2015

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

## EDITORIAL

Seguro Popular: hacia la cobertura del paciente oncológico

## ARTÍCULOS ORIGINALES

Prevalencia de receptores androgénicos en el cáncer de mama

Tumores neuroendocrinos: experiencia de 6 años en un centro de tercer nivel

Calidad de vida y control de síntomas en el paciente oncológico

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención

Desregulación de microARN específicos en la progresión del cáncer de páncreas

Programa de medicina y cuidados paliativos

Cuidados paliativos: la opción para el adulto en edad avanzada

Cuidados paliativos: la experiencia en pediatría

## CASOS CLÍNICOS

Atención paliativa en el cáncer de próstata

Carcinoma renal de células claras metastásico a la base de la lengua y al músculo bíceps braquial



**SMeO**  
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



**ELSEVIER**  
[www.elsevier.es](http://www.elsevier.es)



# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

## Mesa directiva 2014 - 2015

**Dra. Laura Torrecillas Torres**  
Presidenta

**Dr. Samuel Rivera Rivera**  
Vicepresidente

**Dr. Fernando Aldaco Sarvide**  
Secretario

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**  
Tesorero

## Vocales

Dr. Antonio Maffuz Aziz  
Dr. Fernando Enrique Mainero Ratchelous  
Dr. Germán Calderillo Ruiz  
Dra. María de Lourdes Vega Vega  
Dr. Enrique Ávila Monteverde

## Coordinador de capítulos

Dr. Armando Fernández Orozco

## Consejeros

Dr. Jorge Martínez Cedillo  
Dr. Rogelio Martínez Macías

## Coordinador editorial

Lic. Ranferi Castellanos Dircio

## Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Peten número 501, Col. Vertiz Narvarte,  
México, D.F., C.P. 03600  
Tel. 5574-1454/6730-2603/5574-0706  
[gamosmeo@prodigy.net.mx](mailto:gamosmeo@prodigy.net.mx)  
[www.smeo.org.mx](http://www.smeo.org.mx)

Dirigida a: Especialistas en oncología  
y miembros de la Sociedad Mexicana de  
Oncología

La SMeO no garantiza, ni directa ni indirectamente, la calidad ni eficacia de ninguno de los productos o servicios descritos en los anuncios u otro material de carácter comercial contenido en este número.



ELSEVIER

## Editado por:

**Masson Doyma México, S.A.**  
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 8,  
Col. Actipan, C.P. 03230,  
Del. Benito Juárez, México D.F.  
Tels. 55 24 10 69, 55 24 49 20

Director General:

Pedro Turbay Garrido

Mayo-Junio 2015, Vol. 14, Núm. 3

## Editor en Jefe

**Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo**

## Coeditora

**Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez**

## Coeditor

**Dr. Gregorio Quintero Beuló**

## Editores asociados

### DR. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos  
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

### DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

### DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI",  
IMSS

### DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD

### DR. AURORA MEDINA SANSÓN

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico  
Gómez"

### DR. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

### DR. ABELARDO MENESES GARCÍA

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

### DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

Coordinador del departamento de Hematología y Oncología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

### DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

### DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

## Comité editorial

### DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Biología Molecular

### DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA

Cabeza y Cuello

### DR. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN

### PENICHE

Casos de Arbitraje Médico

### DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Científico

### DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

### DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

### DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

### DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y Estadística

### DR. SANDRA PÁEZ AGUIRRE

Oncología Pediátrica

### DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

### PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO

### AGUILAR

Psico-Oncología

### DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

### DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

### DR. OSCAR ARRIETA GONZÁLEZ

Tórax y mediastino

### DR. CLAUDIA ARCE SALINAS

Tumores mamaros

### DR. PERLA PÉREZ PÉREZ

Tumores urológicos

### DR. EDUARDO ALEJANDRO PADILLA

### ROSCIANO

Colon, recto, ano, hígado, vías biliares y pán-  
creas. Tubo digestivo

### DR. MICHELLE ALINE VILLAVICENCIO

### QUEJEIRO

Radioterapia

### DR. SILVIA ALLENDE

Cuidados paliativos

### DR. ERIKA RUIZ GARCÍA

Oncología Traslacional

# GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

## Contents

### EDITORIAL

- Seguro Popular: towards cover for the oncology patient 133  
*Gabriel J. O'Shea Cuevas*

### ORIGINAL ARTICLES

- Prevalence of androgen receptors in breast cancer 135  
*Claudia Janeth Rodríguez-Silva et al.*
- Neuroendocrine tumours: 6-year experience in a tertiary care centre 141  
*María Guadalupe Villa Grajeda et al.*
- Quality of life and symptom control in the cancer patient 150  
*Celina Castañeda de la Lanza et al.*

### REVIEW ARTICLES

- Human papillomavirus infection in women and its prevention 157  
*Francisco Javier Ochoa Carrillo et al.*
- Dysregulation of specific microRNAs in pancreatic cancer progression 164  
*Luis Tume et al.*
- Medicine and palliative care program 171  
*Celina Castañeda de la Lanza et al.*
- Palliative care: Options for the elderly 176  
*Celina Castañeda de la Lanza et al.*
- Palliative care: The experience in paediatrics 181  
*Celina Castañeda de la Lanza et al.*

### CLINICAL CASES

- Palliative care in prostate cancer 185  
*Agustín Vélez Pérez et al.*
- Clear-cell renal carcinoma metastatic to the base of the tongue and biceps brachii muscle 187  
*Jorge Corona Martínez et al.*

## Contenido

### EDITORIAL

- Seguro Popular: hacia la cobertura del paciente oncológico 133  
*Gabriel J. O'Shea Cuevas*

### ARTÍCULOS ORIGINALES

- Prevalencia de receptores androgénicos en el cáncer de mama 135  
*Claudia Janeth Rodríguez-Silva et al.*
- Tumores neuroendocrinos: experiencia de 6 años en un centro de tercer nivel 141  
*María Guadalupe Villa Grajeda et al.*
- Calidad de vida y control de síntomas en el paciente oncológico 150  
*Celina Castañeda de la Lanza et al.*

### ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención 157  
*Francisco Javier Ochoa Carrillo et al.*
- Desregulación de microARN específicos en la progresión del cáncer de páncreas 164  
*Luis Tume et al.*
- Programa de medicina y cuidados paliativos 171  
*Celina Castañeda de la Lanza et al.*
- Cuidados paliativos: la opción para el adulto en edad avanzada 176  
*Celina Castañeda de la Lanza et al.*
- Cuidados paliativos: la experiencia en pediatría 181  
*Celina Castañeda de la Lanza et al.*

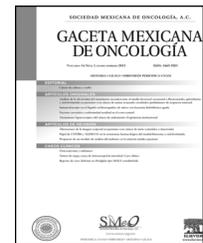
### CASOS CLÍNICOS

- Atención paliativa en el cáncer de próstata 185  
*Agustín Vélez Pérez et al.*
- Carcinoma renal de células claras metastásico a la base de la lengua y al músculo bíceps braquial 187  
*Jorge Corona Martínez et al.*



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



EDITORIAL

## Seguro Popular: hacia la cobertura del paciente oncológico



### Seguro Popular: towards cover for the oncology patient

Con la reforma a la Ley General de Salud realizada en el año 2003, el 1 de enero de 2004 entra en vigor gradualmente en México el esquema denominado Sistema de Protección Social en Salud, conocido como Seguro Popular, cuyo principal objetivo es acercar servicios de salud, mediante aseguramiento médico a la población sin seguridad social.

De acuerdo con la Ley, la protección social en salud es un mecanismo por el cual el Estado garantizará el acceso oportuno, de calidad, sin desembolso en el momento de utilización y sin discriminación a los servicios médico-quirúrgicos, farmacéuticos y hospitalarios que satisfagan de manera integral las necesidades de salud de los afiliados<sup>1</sup>.

Para tal efecto, el Seguro Popular hace uso de la infraestructura sanitaria instalada a nivel nacional, es decir no cuenta con unidades de salud u hospitales propios; la prestación de los servicios de salud, de conformidad con lo expresado en la legislación, corresponde a los gobiernos de las entidades federativas, dentro de sus respectivas circunscripciones territoriales, mediante una cobertura de servicios, que incluye acciones preventivas, curativas y de rehabilitación, en 3 carteras de servicios<sup>2</sup>.

El Catálogo Universal de Servicios de Salud (CAUSES), que incluye 285 intervenciones el cual contempla acciones de salud pública, atención de medicina general/familiar y especialidad, odontología, urgencias, hospitalización y cirugía general<sup>3</sup>.

El Seguro Médico Siglo XXI que cubre 149 enfermedades y se otorga a todos los niños de entre cero a 5 años de edad, protegiéndolos durante esta etapa de la vida y que busca una cobertura universal para sus afiliados<sup>3,4</sup>.

Y 59 enfermedades cubiertas por el Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos (FPCGC), aquellas enfermedades que implican un alto costo en virtud de su grado de complejidad o especialidad y el nivel de frecuencia con que ocurren. Por ejemplo, entre los tipos de cáncer en menores de 18 años cubre tumores del sistema nervioso central, tumores renales, leucemias, tumores hepáticos, tumores óseos, linfomas, tumores del ojo, sarcomas, tumores

germinales, carcinomas e histiocitosis; para mayores de 18 años cubre: cáncer cérvico-uterino, cáncer de mama, cáncer testicular, linfoma no Hodgkin, cáncer de próstata, tumor maligno de ovario (germinal), tumor maligno de colon y recto<sup>3,5</sup>.

De acuerdo con lo que señala el Instituto Nacional de Salud Pública en la «Evaluación externa del Fondo de Protección Contra Gastos Catastróficos del Sistema de Protección Social en Salud 2013» a 10 años de operación, el Fondo ha respondido cubriendo padecimientos de alta complejidad y de costo elevado. Dentro del paquete de intervenciones se encuentran algunas de las enfermedades que constituyen importantes contribuciones a la carga de la enfermedad<sup>6</sup>.

Indudablemente, queda mucho por hacer cuando hablamos de cobertura universal, como uno de los objetivos en materia de salud, pero resulta innegable que el Sistema de Protección Social en Salud ha representado un cambio sustantivo en la historia de la salud en México, por ello en esta edición de la GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA, dedicamos el número a revisión de casos concretos en los que el financiamiento del Sistema de Protección Social en Salud ha sido determinante.

### Referencias

1. Ley General de Salud, Título tercero bis, Capítulo I. Última reforma publicada DOF 04-06-2014.
2. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Protección Social en Salud. Última reforma publicada DOF 17-12-2014.
3. Anexo I, 2015 del Acuerdo de Coordinación para la Ejecución del Sistema de Protección Social en Salud. Disponible en: <http://www.seguro-popular.gob.mx/index.php/servicios/catalogo-universal-de-servicios-de-salud>
4. Acuerdo por el que se emiten las Reglas de Operación del Programa Seguro Médico Siglo XXI para el ejercicio fiscal 2015, DOF 28-Dic-2014. Reglas de Operación de los Programas Sociales para 2015. Secretaría de Salud. Disponible en: <http://www.dof.gob.mx/reglas2015.php>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.05.003>

1665-9201/© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

5. Reglas de Operación del Fideicomiso del Sistema de Protección Social en Salud, agosto 2014. Disponible en: <http://www.repssver.gob.mx/uploads/file/transparencia/Fraccion1/2014/042%20Reglas%20de%20Operacion.pdf>
6. Lozano R, Aracena B, Orozco E, et al. Evaluación externa del Fondo de Protección Contra Gastos Catastróficos del Sistema de Protección Social en Salud 2013. Disponible en: <http://>

[portal.salud.gob.mx/codigos/columnas/evaluacion\\_programas/pdf/IF\\_EESPSS2013.pdf](http://portal.salud.gob.mx/codigos/columnas/evaluacion_programas/pdf/IF_EESPSS2013.pdf)

Gabriel J. O'Shea Cuevas  
*Comisionado Nacional de Protección Social en Salud*  
*Correo electrónico: gabriel.oshea@salud.gob.mx*

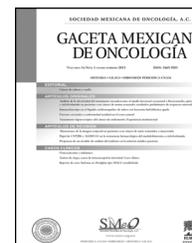


ELSEVIER



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

## Prevalencia de receptores androgénicos en el cáncer de mama



Claudia Janeth Rodríguez-Silva<sup>a,\*</sup>, José Luis González-Vela<sup>a</sup>  
y Ascary Alcides Velázquez-Pacheco<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario José Eleuterio González, Monterrey, N.L., México

<sup>b</sup> Departamento de Radio-Oncología, Hospital Universitario José Eleuterio González, Monterrey, N.L., México

Recibido el 9 de marzo de 2015; aceptado el 5 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 10 de septiembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Receptores androgénicos;  
Cáncer de mama;  
Receptores de estrógenos;  
Triple negativo

### Resumen

**Objetivo:** Determinar la frecuencia y el valor predictivo y/o pronóstico de la positividad a los receptores androgénicos (RA) en mujeres con cáncer de mama tratadas quirúrgicamente en el Hospital Universitario «José Eleuterio González» durante el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2009.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, abierto y longitudinal. Se incluyeron mujeres con cáncer de mama tratadas quirúrgicamente en el Hospital José Eleuterio González durante el periodo de 2006 a 2009, de quienes se contara con expediente completo y una muestra viable en patología para realizar la determinación de RA. Para la estadística descriptiva se utilizó el programa informático SPSS versión 13.0, la prueba de la  $\chi^2$  y la prueba exacta de Fisher.

**Resultados:** Se analizaron 256 pacientes, de las cuales solo 15 satisficieron los criterios de inclusión. Se encontró positividad a RA en el 86.7% de los casos ( $n=13$ ) y negatividad en el 13.3% ( $n=2$ ). En el grupo con positividad a los RA con neoadyuvancia ( $n=8$ ), se obtuvo una respuesta patológica completa en el 12.5% de los casos ( $n=1$ ). La supervivencia global en la totalidad de la muestra fue de 65.87 meses, en el grupo con RA positivos fue de 63.23 meses y en el grupo con RA negativos, de 83 meses. La recurrencia global fue del 13.3%, con RA positivos+, fue del 7.7% y en el grupo con RA negativos del 50%.

**Conclusiones:** El presente estudio muestra la alta prevalencia de positividad a los RA en una población del noreste de México.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia: Francisco I. Madero Pte. y Av. Gonzalitos s/n. Col. Mitras Centro, C.P. 64460, Monterrey, N.L., México. Tel.: +81 83 338111.

Correo electrónico: [claudia.rodriguez.md@gmail.com](mailto:claudia.rodriguez.md@gmail.com) (C.J. Rodríguez-Silva).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.05.001>

1665-9201/© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**KEYWORDS**

Androgen receptors;  
Breast cancer;  
Oestrogen receptors;  
Triple negative

**Prevalence of androgen receptors in breast cancer****Abstract**

**Objective:** To determine the prevalence and prognostic value of positive androgen receptors (AR) in women with breast cancer who were surgically treated at the University Hospital «José Eleuterio González» during the period from January 2006 to December 2009.

**Material and methods:** A retrospective, descriptive, observational, open label, longitudinal study was conducted. Women with breast cancer, surgically treated at the José Eleuterio González Hospital during the period from 2006 to 2009 were included. The patients included had to have complete clinical records available and a viable specimen in pathology for AR determination. For descriptive statistics, the SPSS software version 13.0 was used, as well as the chi-squared and Fisher exact tests.

**Results:** Of the 256 patients analysed, only 15 met the inclusion criteria. Positive AR were found in 86.7% of the cases (n = 13), and were negative in 13.3% (n = 2). In the AR-positive group with neo-adjuvant therapy (n = 8), a complete pathological response was obtained in 12.5% of the cases (n = 1). Overall survival for the entire sample was 65.87 months; 63.23 months in the AR-positive group and 83 months the AR-negative group. Overall recurrence rate was 13.3%; in the AR-positive group it was 7.7% and in the AR-negative group, 50%.

**Conclusions:** This study shows the high prevalence of positive AR in a population of North-eastern Mexico.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

A pesar de los avances en la detección temprana y las mejoras en el tratamiento, el cáncer de mama continúa siendo la primera causa de muerte en mujeres en México. Entre el arsenal terapéutico con que se cuenta, la hormonoterapia es fundamental, pero no es efectiva en pacientes que no expresan receptores hormonales, constituyendo este grupo entre un 25 y un 30% del total de los casos de cáncer de mama<sup>1</sup>.

La vía de señalización androgénica desempeña un papel vital en la homeostasis de la mama, inhibiendo los efectos proliferativos de la vía estrogénica y actuando como promotor de crecimiento tumoral independiente del estrógeno y de manera sinérgica<sup>2</sup>. Los receptores androgénicos (RA) ejercen un efecto antiestrogénico, con influencia inhibitoria del crecimiento en el tejido mamario normal y en el tejido tumoral con positividad a los receptores de estrógenos (RE)<sup>3</sup>. En el grupo de pacientes con tumores RE-negativos (RE-) facilita el crecimiento tumoral dependiente de andrógenos y actúa como oncogén<sup>4</sup>.

Se estima que los RA se encuentran expresados en el 60-70% de todos los tumores mamarios malignos, específicamente en el 65-95% de los tumores RE-positivos (RE+), en el 10-60% de los RE-, y en el 9-35% del grupo de triple negativos<sup>2,5-7</sup>. No existe ningún parámetro internacional para reportar la expresión de los RA, pero normalmente se establece la positividad si el porcentaje de tinción por inmunohistoquímica de las células es superior al 10%, aunque se puede dividir por el porcentaje de positividad, como propusieron Secreto et al. en 2012: negativos con 0%, pobremente positivos con 1-30%, moderadamente positivos con 31-60% y altamente positivos con más del 61%<sup>8</sup>.

Desde finales de la década de los ochenta se ha investigado el bloqueo androgénico como terapéutica para el cáncer de mama. Tomando en consideración que los andrógenos producen el crecimiento de células tumorales en la mama, sería razonable utilizar terapia antiandrogénica para bloquear la producción de los mismos. En general, el grueso de los estudios ha demostrado una estabilización o regresión de la enfermedad en un 20-25%. Para tal efecto, se han utilizado medicamentos como flutamida, bicalutamida, enobosarm y enzalutamida, entre otros<sup>7</sup>. El Hospital Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, en un estudio fase II con 436 pacientes, utilizando bicalutamida en cáncer de mama metastásico con RA+, encontró positividad a RA en el 12% y un beneficio clínico del 19%, principalmente enfermedad estable<sup>9</sup>. En un estudio fase II, enobosarm demostró un beneficio clínico del 20% en forma de enfermedad estable<sup>10</sup>.

Además del potencial impacto en el tratamiento del cáncer de mama, los RA tienen un valor pronóstico y/o predictivo favorable para las pacientes RA+, como se evidencia en los siguientes estudios. Agoff et al., en 2003, encontraron una asociación del estado RA+/RE- con pacientes de edad más avanzada, estado posmenopáusico, mayor grado y tamaño tumoral y sobreexpresión de HER2/neu y mejores índices de supervivencia en el grupo de pacientes RA+<sup>11</sup>. En la cohorte del Nurse's Health Study de 1,467 pacientes se concluyó que el estado RA+ se asoció a un mejor pronóstico en mujeres RE+<sup>12</sup>. Un metaanálisis belga con 6,525 pacientes demostró que la positividad a RA confiere un valor pronóstico positivo, con menor riesgo de recurrencia y un índice superior de supervivencia global (SG), con un riesgo relativo de 0.65 y 0.60, respectivamente, en el grupo de mujeres con RE+<sup>13</sup>. Un estudio coreano de 931 pacientes encontró una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 88% y

**Tabla 1** Características de la muestra

Característica	Población global	Población con positividad a RA	Población con negatividad a RA
Edad, años	49.5	48.8	54.5
Menarquia, años	13.1	13.1	13
Edad de primer embarazo, años	26.8	27.1	25
Tamaño tumoral, cm	3.9	3.9	4
IMC	27.4	27	30

IMC: índice de masa corporal; RA: receptores androgénicos.

una SG a 5 años del 93% en el grupo con RA+, a diferencia del 83% de supervivencia libre de enfermedad y 90% de SG en el grupo con RA-, con una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de mujeres con RE+, mas no así en el grupo con RE-<sup>14,15</sup>. Un estudio canadiense, mediante una revisión sistemática y metaanálisis que incluyó a 7,693 pacientes, encontró expresión de RA+ en el 60%, la cual estuvo asociada a mejores índices de SG y supervivencia libre de enfermedad sin importar el estado de RE<sup>16</sup>.

También se ha analizado la expresión de los RA y su relación con la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Un estudio en mujeres de la India demostró que las mujeres RA+ presentaron mejores respuestas a la quimioterapia neoadyuvante en comparación con mujeres RA-<sup>17</sup>. Estudios del MD Anderson Cancer Center demostraron que las pacientes con cáncer de mama del subtipo RA luminal presentaban las tasas más bajas de respuestas patológicas completas<sup>18</sup>. En Europa, el estudio GeparTrio encontró que el estado RA- confiere una tasa más elevada de respuesta patológica completa, pero que el grupo con RA+ experimentaba mejores índices de supervivencia si no se obtenía dicha respuesta patológica completa<sup>19</sup>.

La expresión de los RA tiene implicaciones importantes en el pronóstico y el tratamiento del cáncer de mama y se pretende validar la adición de su determinación al panel estándar junto con los RE, receptores de progesterona y el HER2/neu. En nuestro país no contamos con estadísticas que permitan conocer la prevalencia de RA en las mujeres mexicanas y tampoco conocemos las implicaciones predictivas o pronósticas que de dichos receptores se derivan. Como dice la literatura, la expresión de los RA en las pacientes con cáncer de mama mejora la SG. Es por esto que el objetivo del presente estudio consistió en determinar la frecuencia y el valor predictivo y/o pronóstico de la positividad a los RA en mujeres con cáncer de mama tratadas quirúrgicamente en el Hospital Universitario José Eleuterio González durante el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2009.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo, observacional, abierto y longitudinal, con el objetivo de determinar la prevalencia y el valor predictivo y/o pronóstico de la positividad a los RA en mujeres con cáncer de mama tratadas en el Hospital Universitario «José Eleuterio González».

Se incluyeron mujeres mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de mama que habían sido sometidas a tratamiento quirúrgico en el Hospital Universitario José Eleuterio González durante el periodo del 2006 al 2009, de

las cuales se contará con un expediente completo y una muestra viable en patología para la determinación de los RA. Para efectos del presente estudio, el resultado de la determinación de RA se expresó en porcentajes y se definió como positivo un valor superior o igual al 10% de células teñidas (núcleos celulares inmunorreactivos).

Para la estadística descriptiva de las variables sociodemográficas se utilizó el programa informático SPSS, versión 13.0. Asimismo, se realizó la prueba de la  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher para correlacionar la positividad a los RA con la respuesta al tratamiento y con la SG.

## Resultados

La muestra incluyó a 256 pacientes, de las cuales únicamente 15 satisficieron los criterios de inclusión; el resto se excluyó por no contar con acceso al expediente clínico o a una muestra viable en patología para realizar la determinación de los RA.

Se realizó el análisis de las 15 pacientes que cumplieron con todos los requisitos establecidos. El total de las pacientes fue del género femenino y la mayoría eran originarias del estado de Nuevo León (73%). En cuanto a características clínicas, la mayoría correspondió al tipo histológico de adenocarcinoma en un 80% y con positividad al receptor de HER2/neu en el 26% (n = 4). La muestra contó con una mayoría de pacientes en etapas tempranas, un 66.7%, y con un 33.3% en etapas avanzadas.

En lo concerniente a factores de riesgo para cáncer de mama, solo un 26% de las pacientes tenía antecedentes heredofamiliares en primer o segundo grado. Además, el 67% de la muestra se encontraba en la menopausia y el 47% eran nulíparas.

Se aplicó la escala de Gail para determinar el riesgo de desarrollo de cáncer en estas mujeres, obteniendo como resultado un 20% de la población con bajo riesgo y un 80% con alto riesgo. En cuanto al manejo terapéutico de las pacientes, se les proporcionó quimioterapia neoadyuvante en el 53.3% de los casos (n = 8). El resto de las características de las pacientes, tanto de forma global como relacionada con la positividad o negatividad a RA, se presentan en las tablas 1-3.

En cuanto a los resultados, en esta muestra se encontró positividad a los RA en el 86.7% de los casos (n = 13) y negatividad en el 13.3% (n = 2). Por otro lado, en lo que se refiere a la respuesta al tratamiento, en el grupo con RA+ tratado con neoadyuvancia (n = 8), se obtuvo una respuesta patológica completa en el 12.5% de los casos (n = 1).

**Tabla 2** Características de las 13 pacientes RA+

Edad, años	Estadio clínico	RE	RP	HER2/neu	Manejo médico	Recurrencia	Supervivencia global
55	IIIC	+	—	—	QT/HT	No	61 meses
45	IV <sup>a</sup>	+	+	—	QT/HT	Progresión	SLP 23 meses
40	IIB	+	+	—	QT/HT	No	29 meses
33	IIIC	+	—	—	QT/HT	No	78 meses
22	IIIA	+	+	+	QT/HT	No	69 meses
38	IIIA	—	—	+	QT	No	71 meses
52	IIA	—	—	—	QT	sí	66 meses
57	IIB	+	+	—	QT/HT	No	67 meses
63	IIA	+	—	—	HT	No	70 meses
58	IIA	+	+	—	HT	No	83 meses
62	IIB	+	+	—	QT/HT	No	66 meses
64	II	+	+	+	QT/HT	No	68 meses
45	II	+	—	—	QT/HT	No	71 meses

HT: hormonoterapia; QT: quimioterapia; RA: receptores androgénicos; RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona; SLP: supervivencia libre de progresión; (+) positividad; (—) negatividad.

<sup>a</sup> Metástasis óseas.

**Tabla 3** Características de las pacientes RA—

Edad, años	Estadio clínico	RE	RP	HER2/neu	Manejo médico	Recurrencia	Supervivencia global
59	IIB	+	+	—	QT/HT	No	70 meses
50	IIA	—	—	+	QT	Sí	96 meses

HT: hormonoterapia; QT: quimioterapia; RA: receptores androgénicos; RE: receptores de estrógenos; RP: receptores de progesterona; (+) positividad; (—) negatividad.

**Tabla 4** Supervivencia global y recurrencia

Característica	Población global	Población RA+	Población RA—
Supervivencia global	65.9 meses	63.2 meses	83 meses
Recurrencia global	13.3%	7.7%	50%

RA: receptores de andrógenos; RP: receptores de progesterona; (+) positividad; (—) negatividad.

Asimismo, el índice de recurrencia y la SG de la muestra en su totalidad y la obtenida en los grupos RA+ y RA— se presentan en la tabla 2. El resto de las características de las pacientes con positividad a los RA se muestran en la tabla 4.

El resto de las características de las pacientes RA+ se presentan en la tabla 5, en tanto que en la tabla 6 se observa la relación por etapa clínica y estado de RA. No se

evidenció ninguna asociación con significación estadística entre el grupo con positividad a los receptores de andrógenos y el estado de los RE ( $p=0.371$ ), el estado de los receptores de HER2/neu ( $p=0.476$ ) o el estadio de la enfermedad ( $p=0.524$ ). Se encontró una correlación negativa significativa entre la edad al momento del diagnóstico y el tamaño tumoral ( $r: -0.539$ ,  $p=0.039$ ).

## Discusión

La prevalencia de positividad a los RA en esta muestra fue del 86.7%, lo cual es superior a la cifra reportada hasta el momento en la literatura, la cual oscila entre un 60% y un 80%. Específicamente, en el grupo triple negativo fue del 7.7%, lo cual es inferior a la cifra reportada del 9-35%, pero similar en el grupo con receptores hormonales positivos con un 84.6%, correspondiendo a las cifras reportadas de entre un 65 y un 95%. No se evidenció ninguna asociación estadísticamente significativa entre la positividad a RA y

**Tabla 5** Características de receptores de andrógenos

	RA+, %
RE positivos	84.6
RP positivos	53.8
HER2/neu positivo	23.1
Triple negativo	7.7
Estadio temprano I y II/Estadio avanzado III y IV	61.5/38.5

RA: receptores de andrógenos; RP: receptores de progesterona; (+) positividad.

**Tabla 6** Relación del estadio clínico con los RA

Estadio clínico	Todos n = 15 (%)	RA+ n = 13 (%)	RA- n = 2
IIA	4 (27)	3	1
IIB	6 (40)	5	1
IIIA	2 (13)	2	0
IIIB	0	0	0
IIIC	2 (13)	2	0
IV	1 (7)	1	0

RA: receptores de andrógenos; (+) positividad; (-) negatividad.

la SG o la respuesta al tratamiento. Se obtuvo una tasa de respuesta patológica completa del 12.5%, similar a las tasas reportadas del 10-30%.

El grupo RA+ en esta muestra presentó un índice de recurrencia más bajo que el grupo RA- (7.7% vs. 50%), pero una tasa inferior de SG (63.2 meses vs. 83 meses).

Si se comparan los datos obtenidos en esta muestra con los datos reportados en un estudio retrospectivo de este mismo centro oncológico (observación no publicada), se observa una SG más prolongada en todos los pacientes de 65.9 meses vs. 51.3 meses (estudio actual vs. estudio previo) y una tasa de recurrencia inferior del 13.3% vs. 15% (estudio actual vs. previo).

Estos mismos datos de SG por grupos RA+ vs. RA- son similares a los reportes en la literatura. Park et al., en 2011, reportaron una SG a 5 años del 93% en RA+ vs. 90% en RA-, en tanto que en el presente estudio fue del 84.6% vs. 100%, respectivamente.

No se encontró ninguna asociación entre la expresión de los RA y la edad, el grado nuclear, el estado hormonal, el estado del HER2/neu y/o la etapa clínica.

## Conclusiones

En conclusión, el presente estudio muestra la alta prevalencia de positividad a los RA en una población del noreste de México. Es importante continuar los esfuerzos para caracterizar a esta población, ampliando el tamaño de la muestra para determinar su valor pronóstico y predictivo. Asimismo, esto ayudaría a beneficiar con tratamientos hormonales a este grupo de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

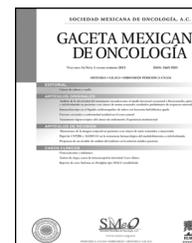
## Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento al Departamento de Patología del Hospital Universitario José Eleuterio González por su apoyo en esta labor.

## Referencias

1. Yu Q, Niu Y, Zhang JZ, et al. Expression of androgen receptor in breast cancer and its significance as a prognostic factor. *Ann Oncol.* 2011;22:1288-94.
2. Nahleh Z. Androgen receptor as a target for the treatment of hormone receptor-negative breast cancer: An uncharted territory. *Future Oncol.* 2008;4:15-21.
3. Wong YC, Xie B. The role of androgen in mammary carcinogenesis. *Ital J Anat Embryol.* 2001;106 Suppl 1:111-25.
4. Hickey TE, Robinson JLL, Carroll JS, et al. Minireview: The androgen receptor in breast tissues: Growth inhibitor, tumor suppressor, oncogene? *Mol Endocrinol.* 2012;26:1252-67.
5. Min N, Chen Y, Lim E, et al. Targeting androgen receptor in estrogen receptor-negative breast cancer. *Cancer Cell.* 2011;12:119-31.
6. Niemerier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, et al. Androgen receptor in breast cancer: Expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol.* 2010;23:205-12.
7. Gucalp A, Tolane SM, Isakoff SJ, et al. TBCRC 011 targeting the androgen receptor (AR) for the treatment of AR+/ER-/PR- metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2011;29 Suppl 15:122.
8. Secreto G, Venturelli E, Meneghini E, et al. Androgen receptors and serum testosterone levels identify different subsets of postmenopausal breast cancers. *BMC Cancer.* 2012;12:599.
9. Gucalp A, Tolane S, Isakoff S, et al. Targeting the androgen receptor (AR) in women with AR+ ER-/PR- metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol.* 2012;30 Suppl 15:1006.
10. Overmoyer B, Sanz-Altamira P, Taylor R, et al. Enobosarm: A targeted therapy for metastatic, androgen receptor positive, breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32 Suppl 15:568.
11. Agoff N, Swanson PE, Linden H, et al., Hawes SE, Lawton TJ. Androgen receptor expression in estrogen receptor. Negative breast cancer. *Am J Clin Pathol.* 2003;120:725-31.
12. Hu R, Dawood S, Holmes M, et al. Androgen receptor expression and breast cancer survival in postmenopausal women. *Clin Cancer Res.* 2011;17:1867.
13. Bozovic-Spasojevic I, Zardavas D, Azambuja E, et al. The prognostic role of androgen receptor in early-stage breast cancer patients: A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31 Suppl 15:528.
14. Park S, Koo JS, Kim MS, et al. Androgen receptor expression is significantly associated with better outcomes in estrogen receptor-positive breast cancers. *Ann Oncol.* 2011;22:1755-62.
15. Cha YJ, Jung WH, Koo JS. The clinicopathologic features of molecular apocrine breast cancer. *Korean J Pathol.* 2012;46:169-76.
16. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, de Gouveia P, et al. Androgen receptor expression and outcomes in early breast cancer: A systematic review and metaanalysis. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106:1-11.
17. Chintamani, Kulshreshtha P, Chakraborty A, et al. Androgen receptor status predicts response to chemotherapy, not risk of breast cancer in Indian women. *World J Surg Oncol.* 2010;8:1-9.

18. Masuda H, Baggerly K, Wang Y, et al. Differential pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy among molecular subtypes of triple negative breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2013;19:5533–40.
19. Loibl S, Müller B, von Minckwitz G, et al. Androgen receptor expression in primary breast cancer and its predictive and prognostic value in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;130:477–87.



ARTÍCULO ORIGINAL

## Tumores neuroendocrinos: experiencia de 6 años en un centro de tercer nivel



María Guadalupe Villa Grajeda<sup>a,\*</sup>, Carlos Alberto Ronquillo Carreón<sup>a</sup>,  
Andrés de Jesús Morán Mendoza<sup>a</sup> y Abdel Karim Dip Borunda<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jalisco, México

<sup>b</sup> Hospital Ángeles del Pedregal, México, DF, México

Recibido el 4 de noviembre de 2014; aceptado el 1 de enero de 2015

Disponible en Internet el 10 de septiembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Tumor  
neuroendocrino;  
Carcinoma  
neuroendocrino;  
Tumor carcinoide;  
Tratamiento

### KEYWORDS

Neuroendocrine  
tumour;  
Neuroendocrine  
carcinoma;  
Carcinoid tumour;  
Treatment

**Resumen** Los tumores neuroendocrinos son poco frecuentes, pero su incidencia está aumentando gradualmente. En el presente estudio se evaluaron las características demográficas y tumorales, el tipo de tratamiento, las tasas de respuesta y la supervivencia de pacientes con tumores neuroendocrinos. Cuarenta y dos pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino de un centro de tercer nivel fueron evaluados retrospectivamente. La supervivencia global y la supervivencia libre de progresión fueron calculadas por el método de Kaplan-Meier.

No encontramos diferencias en cuanto al género; la media de edad fue de 62 años. El sitio primario más común fue el estómago (26%), seguido por pulmón (21%). Se encontró síndrome carcinoide en un 14% de los pacientes. El 43% presentaba enfermedad localizada al momento del diagnóstico y la tasa de resección quirúrgica fue del 59.5%. En el 100% de los pacientes se realizó inmunohistoquímica para cromogranina y el 50% de los pacientes tenía por patología un grado 2. Al 62% se le ofreció tratamiento con análogos de la somatostatina, en tanto que al 14% se le administró quimioterapia con un esquema basado en cisplatino/etopósido. La mediana de supervivencia global en los tumores primarios gástricos fue de 30 meses, en tanto que para los primarios de pulmón fue de 23.5 meses.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Neuroendocrine tumours: 6-year experience in a tertiary care centre

**Abstract** Neuroendocrine tumours are rare, but their incidence is gradually increasing. In this study, the demographic and tumour characteristics, treatment modalities and response rates, and survival rates were assessed in patients with neuroendocrine tumours. Forty-two patients with neuroendocrine tumours from a tertiary care centre were retrospectively assessed. Overall survival and progression-free survival rates were estimated using the Kaplan-Meier method.

\* Autora para correspondencia: Alameda 1228, Colonia Independencia, CP 44290, Guadalajara, Jalisco, México. Tel.: +33 36 38 88 48.  
Correo electrónico: [luvilla007@hotmail.com](mailto:luvilla007@hotmail.com) (M.G. Villa Grajeda).

No differences were found in terms of gender. The median age was 62 years. The most common primary site was the stomach (26%), followed by lung (21%). Carcinoid syndrome was found in 14% of patients. Forty-three percent had localised disease at diagnosis, and surgical resection rate was 59.5%. In 100% of the patients, immunohistochemistry for chromogranin was performed, and 50% of the patients had pathological grade 2 disease. Treatment with somatostatin analogues was offered to 62%, while chemotherapy was given to 14%, with a regimen based on cisplatin/etoposide. Median overall survival in gastric primary tumours was 30 months, whereas for lung primary tumours it was 23.5 months.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El tumor carcinoide fue descrito por primera vez en 1888 por Lubarsch<sup>1</sup> en 2 autopsias de pacientes, donde encontró múltiples tumores en íleo. Más tarde, Oberndorfer<sup>2</sup> introdujo el término *karzinoid* (similar a carcinoma) en 1907. Los carcinoides son sinónimo de tumores neuroendocrinos (TNE) por su origen a partir de células derivadas del neuroectodermo, pudiendo presentarse en cualquier parte del cuerpo. En EE. UU., la última incidencia reportada es de 5.25/100,000, con un incremento observado durante las últimas décadas ( $p = 0,001$ )<sup>3</sup>. En México solo han sido publicados reportes de casos, por lo que no es posible obtener una estadística adecuada.

En términos de sitio de origen, los TNE ocurren más comúnmente en el tubo digestivo (70%) y en el sistema broncopulmonar (25%)<sup>3</sup>.

La inactivación del gen supresor de tumores de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) (11q13) se relaciona con la pérdida de la heterocigosis y es responsable de la carcinogénesis de los TNE enteropancreáticos hasta en un 40%<sup>4,5</sup>, mientras que los tumores carcinoides bronquiales y de timo pueden ser parte de MEN 1 en un 5-15%<sup>6,7</sup>.

En general, las características neuroendocrinas son compartidas por todas las neoplasias, en tanto que algunos aspectos clínicos y patológicos son específicos del órgano de origen<sup>8</sup> y están relacionados con una amplia gama de síntomas locales o sistémicos que pueden generar un efecto de masa y/o la secreción de numerosas hormonas y aminas (tumores funcionales) que llegan a desencadenar un síndrome carcinoide. Sin embargo, al menos un 50% de los TNE cursan asintomáticos<sup>9</sup>.

La diferenciación del tumor es la principal variable para determinar el pronóstico de los pacientes y los enfoques terapéuticos<sup>10</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica los TNE de pulmón en 4 subtipos histológicos: tumores de bajo grado (carcinoides típicos), tumores de grado intermedio (carcinoides atípicos) y 2 neoplasias de alto grado (carcinoma neuroendocrino de células grandes y carcinoma de células pequeñas)<sup>11</sup>.

Por su morfología, los TNE gastroenteropancreáticos (GEP) pueden ser clasificados como bien diferenciados o

pobremente diferenciados. La OMS en 2010<sup>11</sup> y la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS–*European Neuroendocrine Tumors Society*)<sup>12</sup> han introducido un sistema de clasificación basado en el índice de proliferación, el cual divide a los TNE en grado bajo, intermedio y alto (G1, G2 y G3, respectivamente). El índice mitótico y el índice proliferativo de Ki67 son utilizados concomitantemente para la determinación del grado<sup>11,12</sup>.

El G1 se caracteriza por un bajo índice de proliferación y es típico en los tumores bien diferenciados; el G3 presenta una alta tasa proliferativa y es típico en los carcinomas mal diferenciados. El G2 tiene una relevancia clínica y pronóstica doble: 1. en los tumores sin evidencia de actividad maligna, G2 puede ser la expresión de un mayor riesgo de recurrencia y, por lo tanto, indica un seguimiento más estrecho de los pacientes; 2. en los tumores malignos, el G2 puede ser predictivo de un comportamiento más agresivo<sup>13</sup>.

La cirugía es la única opción curativa en los tumores localizados. En los pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada, el tratamiento médico es recomendado en los TNE GEP G1/G2 e incluye análogos de somatostatina, interferón alfa, terapia ablativa con radionúclidos y, más recientemente, terapias dirigidas. Para los TNE primarios de pulmón y mediastino no existe un tratamiento definido, debido a que los estudios clínicos presentan pocos casos con estas localizaciones<sup>14</sup>.

La quimioterapia es utilizada en los pacientes con G3, particularmente en TNE originados en páncreas y pulmón. La combinación cisplatino/etoposido es considerada la primera línea de tratamiento<sup>14</sup>.

## Pacientes y métodos

Durante el periodo comprendido entre enero de 2006 y diciembre 2012 fueron identificados pacientes con diagnóstico de TNE tratados dentro del servicio de Oncología Médica del Centro Médico Nacional de Occidente, quienes han sido incluidos en el presente estudio retrospectivo, prolectivo y descriptivo.

Los pacientes fueron evaluados en cuanto a características demográficas y tumorales, modalidades de diagnóstico, tratamiento y tasas de supervivencia.

### Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para el análisis de las características clínicas y demográficas de los pacientes, así como en los esquemas de manejo administrados. Los resultados de supervivencia se analizaron por prueba de supervivencia y curvas de Kaplan-Meier. Para los análisis se utilizó el programa informático SPSS, versión 15.

### Reporte de casos

Se documentaron 42 pacientes con diagnóstico de TNE. Sitios primarios: 13 pacientes (30.9%) en pulmón (21.4%) y mediastino anterior (9.5%); 23 pacientes (54.7%) presentaron tumores GEP, divididos en 11 (26%) en estómago, 5 (12%) en colon y recto, 4 (9.7%) en intestino delgado y 3 (7.1%) en páncreas. Otras localizaciones fueron cabeza y cuello con 2 (4.7%), primario desconocido y una lesión (2.3%) en mama (fig. 1).

### Tumores neuroendocrinos de pulmón y mediastino

Trece pacientes presentaron TNE en tórax (tabla 1), 9 con tumores primarios en pulmón y 4 en mediastino. La media de edad fue de 55 años (32-78 años), con una distribución similar por género. Los síntomas de presentación más frecuentes fueron disnea y tos crónica en el 77% de los casos. En 2 pacientes, el diagnóstico se realizó por incremento de sintomatología respiratoria durante el embarazo.

Solo el 15% de los casos comenzó con hemoptisis, en tanto que el 23% lo hizo con síndrome de vena cava. Se registró un caso asociado a síndrome de Cushing y otro más que cursa con hiperparatiroidismo e hiperinsulinemia (NEM 1).

Al momento del diagnóstico, el 54% de los pacientes presentaba enfermedad localizada, el 46% fue sometido a resección quirúrgica y un 46% comenzó con enfermedad regional.

El 38% se clasificó como G1, el 46% como G2 y el 15% como G3. Por inmunohistoquímica, el 100% exhibió tinción de cromogranina y sinaptofisina positivas con variación desde tinción débil hasta intensamente positiva. Adicionalmente, en un 15% se realizó la prueba de enolasa neuroespecífica.

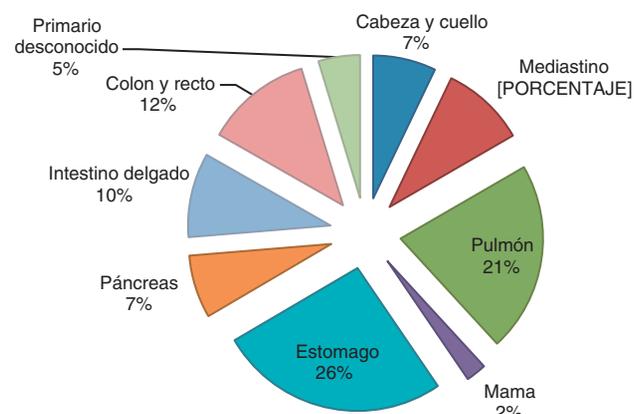


Figura 1 Distribución porcentual de los sitios de TNE.

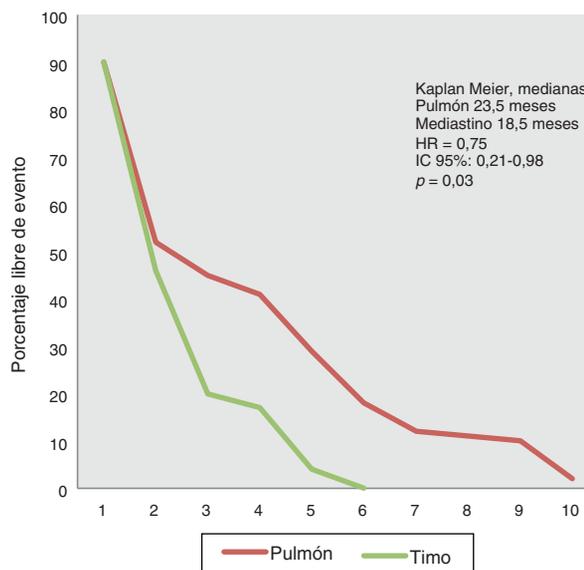


Figura 2 Mediana de supervivencia en pacientes con tumores neuroendocrinos primarios de pulmón y mediastino.

El 85% de los pacientes recibe tratamiento con análogos de somatostatina por enfermedad residual o recurrente y solo un 8% recibió quimioterapia.

La mediana de supervivencia en los tumores primarios de pulmón fue de 23.5 meses (10-52 meses), en tanto que en los tumores localizados en el mediastino la mediana fue de 18.5 meses (4-46 meses) con una HR de 0.75 (IC del 95%: 0.21-0.98), p=0.03 (fig. 2).

### Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos

Se registraron 23 pacientes con TNE GEP (tabla 2), de los cuales 11 (48%) presentaron tumores gástricos; la media de edad en este subgrupo fue de 45 años (29-60 años). Los síntomas que con mayor frecuencia condujeron al diagnóstico fueron dolor abdominal en el 100% y pérdida de peso en el 82% de los pacientes. En 9 pacientes (82%) con enfermedad localizada se realizó resección endoscópica, en tanto que en 2 pacientes con enfermedad regional se optó por la gastrectomía.

En los 11 pacientes se efectuó la tinción para sinaptofisina y cromogranina, y en el 36% se detectó elevación de cromogranina sérica. Por grado, el 73% era G2 y el 27% G1. En la actualidad, el 18% de los pacientes se encuentra en observación, mientras que el 55% ha recibido análogos de la somatostatina por enfermedad residual o recurrente.

En los pacientes con TNE de páncreas (3), la media de edad al diagnóstico fue de 67 años (57-75 años). Describimos 3 diferentes subtipos: glucagonoma asociado a eritema migratorio con elevación de cromogranina y gastrina sérica, insulinoma con historial de hipoglucemias de repetición, y un VIPoma con antecedentes de diarrea crónica y elevación sérica de péptido vasoactivo. Solo uno de los 3 pacientes, aquel con diagnóstico de glucagonoma, ha podido ser sometido a resección quirúrgica. Los 3 pacientes son G2, mostraron tinciones positivas a cromogranina en el 100% y a

**Tabla 1** Datos demográficos y características clínicas, diagnósticas y terapéuticas de los pacientes con TNE de pulmón y mediastino (n = 13)

	Pulmón, n = 9	Mediastino, n = 4	Total, n = 13 (%)
<i>Edad (media)</i>	47.2	52.2	-
<i>Frecuencia presentación, %</i>	69.2	30.7	100
<i>Género</i>			
Masculino	5	1	6 (46)
Femenino	4	3	7 (54)
<i>Síntomas</i>			
Disnea	8	2	10 (77)
Tos	7	3	10 (77)
Hemoptisis	1	1	2 (15)
Síndrome vena cava	1	2	3 (23)
Síndrome Cushing	-	1	1 (8)
Síndrome carcinoide	1	-	1 (8)
<i>Estado de la enfermedad</i>			
Localizada	7	-	7 (54)
Regional	2	4	6 (46)
A distancia	-	-	-
<i>Resección quirúrgica</i>			
Sí	6	-	6 (46)
No	3	4	7 (54)
Biopsia	3	4	7 (54)
<i>Abordaje quirúrgico</i>			
Neumonectomía	1	-	1 (8)
Lobectomía	3	-	3 (23)
Toracotomía c/resección	2	-	2 (15)
<i>Enfermedad residual poscirugía</i>			
Sí	5	-	5 (38)
No	1	-	1 (8)
<i>Grado (G), OMS</i>			
Carcinoides típicos, G1	4	1	5 (38)
Carcinoides atípicos, G2	4	2	6 (46)
G3	1	1	2 (15)
<i>Inmunohistoquímica</i>			
Cromogranina	9	4	13 (100)
Sinaptofisina	9	4	13 (100)
Enolasa neuroespecífica	1	1	2 (15)
<i>Tratamiento</i>			
Observación	1	-	1 (8)
Análogo somatostatina	8	3	11 (85)
Quimioterapia	-	1	1 (8)
<i>Progresión enfermedad</i>			
Sí	2	4	6 (46)
No	7	-	7 (54)
Muerte	1	2	3 (23)

sinaptofisina en el 50% y reciben tratamiento con análogos de somatostatina.

En cuanto al intestino delgado, 2 pacientes fueron diagnosticados con tumores localizados en duodeno y 2 con sitio primario en íleo. La distribución por género fue de 3 hombres y una mujer, con una media de edad de 55 años (16-75 años). El 75% presentó síndrome carcinoide persistente a pesar de

resección intestinal, con elevación de marcadores séricos. Se observó un caso asociado a síndrome de Zollinger-Ellison. El G2 fue el más frecuente. La tinción de cromogranina fue positiva en los 4 pacientes y de sinaptofisina en 2 de ellos. Los 4 pacientes han recibido tratamiento con análogos de la somatostatina y uno de ellos además recibe everolimus por progresión.

**Tabla 2** Datos demográficos y características clínicas, de imagen y terapéuticas de los pacientes con TNE gastroenteropancreáticos

	Estómago n= 11 (%)	Páncreas n= 3 (%)	Intestino delgado n= 4 (%)	Colon y recto n= 5 (%)	Total n= 23 (%)
<i>Edad (media)</i>	45.2	67.3	55	30.2	-
<i>Frecuencia presentación, %</i>	48	13	17	22	100
<i>Género</i>					
Masculino	5 (45)	1 (34)	3 (75)	3 (60)	12 (52)
Femenino	6 (55)	2 (66)	1 (25)	2 (40)	11 (48)
<i>Síntomas</i>					
Dolor abdominal	11 (100)	3 (100)	3 (75)	2 (40)	19 (83)
Dispepsia	5 (45)	1 (34)	1 (25)	2 (40)	9 (39)
Pérdida de peso	9 (82)	2 (66)	3 (75)	5 (100)	19 (83)
Anemia	3 (27)	-	1 (25)	3 (60)	7 (30)
Diarrea	2 (18)	1 (34)	-	2 (40)	5 (22)
Hipoglucemia	-	1 (34)	1 (25)	-	2 (9)
Síndrome carcinoide	-	-	3 (75)	2 (40)	5 (22)
Rectorragia	-	-	-	2 (40)	2 (9)
<i>Estado de la enfermedad</i>					
Localizada	9 (82)	-	-	2 (40)	11 (48)
Regional	2 (18)	3 (100)	1 (25)	1 (20)	7 (30)
A distancia	-	-	3 (75)	2 (40)	5 (22)
<i>Resección quirúrgica</i>					
Sí	10 (91)	1 (34)	4 (100)	4 (80)	19 (83)
No	1 (9)	2 (66)	-	1 (20)	4 (17)
<i>Abordaje quirúrgico</i>					
Resección endoscópica	9 (82)	-	-	2 (40)	11 (48)
Resección intestinal	-	-	3 (75)	2 (40)	5 (22)
Gastrectomía	2 (18)	-	-	-	2 (9)
Cirugía paliativa	-	-	1 (25)	-	1 (5)
Pancreatectomía	-	1 (34)	-	-	1 (5)
Biopsia	-	-	-	1 (20)	1 (5)
<i>Grado (OMS 2010)</i>					
1	3 (27)	-	1 (25)	2 (40)	6 (23)
2	8 (73)	3 (100)	3 (75)	1 (20)	15 (65)
3	-	-	-	2 (40)	2 (9)
<i>Inmunohistoquímica</i>					
Cromogranina	11 (100)	3 (100)	4(100)	5 (100)	23 (100)
Sinaptofisina	11 (100)	3 (100)	2 (50)	4 (80)	20 (87)
<i>Marcadores séricos</i>					
Cromogranina	4 (36)	2 (66)	1 (25)	1 (20)	8 (35)
Gastrina	1 (9)	1 (33)	1 (25)	-	3 (13)
5 HIAA	1 (9)	-	1 (25)	-	2 (9)
Péptido vasoactivo	-	1 (33)	-	-	1 (5)
<i>Tratamiento</i>					
Observación	2 (18)	-	-	-	2 (9)
Análogos somatostatina	6 (55)	3 (100)	4 (100)	3 (60)	16 (70)
Quimioterapia	3 (27)	-	-	2 (20)	5 (22)
Terapia dirigida mTOR	-	-	1 (25)	1 (20)	2 (9)
Muerte	1 (9)	-	-	1 (20)	2 (9)

En 5 pacientes (22%) con TNE de colon y recto, la media de edad al diagnóstico fue de 30.2 años (18-70 años). Los síntomas más frecuentes fueron pérdida de peso en el 100% y anemia en el 60%; el 80% de los pacientes fue sometido

a resección intestinal, en un 40% por vía endoscópica. El 40% de los pacientes presentó G1 o G3, respectivamente, y solo el 20% mostró G2. La tinción de cromogranina fue positiva en el 100% y de sinaptofisina en el 80%. Tres pacientes

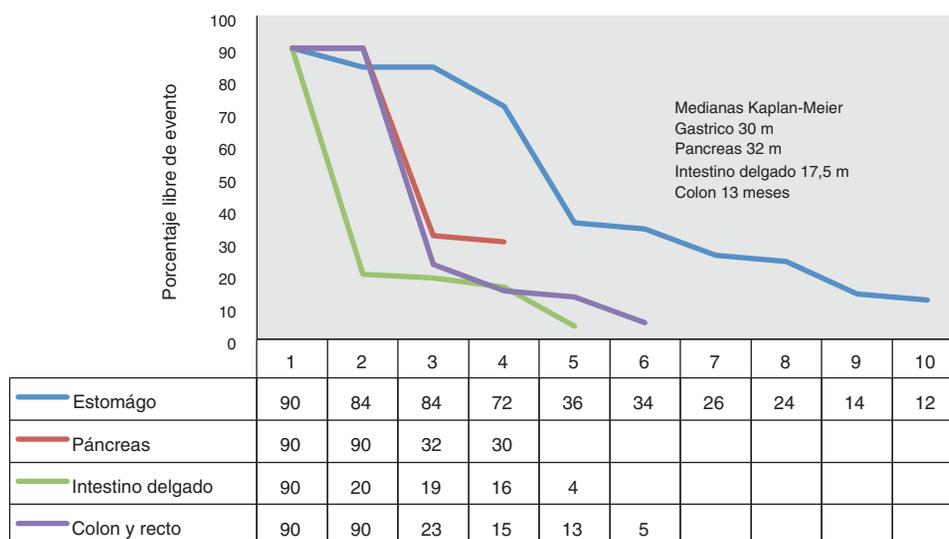


Figura 3 Mediana de supervivencia en pacientes con tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos.

reciben tratamiento con análogos de la somatostatina, uno de ellos recibe también terapia dirigida con everolimus y 2 pacientes quimioterapia.

La mediana de supervivencia global en los pacientes con tumores gástricos fue de 30 meses (6-84 meses), en los de páncreas fue de 32 meses (30-154 meses), en los de intestino delgado de 17.5 meses (4-20 meses) y en los de colon 13 meses (1.5-27 meses). No se encontró diferencia estadística al realizar una comparación de las tasas de supervivencia entre los TNE gástricos y pancreáticos (HR = 1.12; IC del 95%: 0.57-1.09;  $p=0.86$ ), pero es evidente la ventaja de supervivencia en aquellos pacientes con tumores gástricos en comparación con aquellos con primarios de intestino delgado (HR = 0.63; IC del 95%: 0.31-0.87;  $p < 0.001$ ) y colon y recto (HR = 0.61; IC del 95%: 0.58-0.98;  $p < 0.0001$ ), respectivamente (fig. 3).

### Otros tumores neuroendocrinos

Dentro de los TNE de cabeza y cuello han sido diagnosticados 3 hombres con una media de edad de 69 años (60-80 años) y con las siguientes localizaciones: etmoides, laringe y seno maxilar. Los 3 tumores eran de alto grado y aunque los pacientes fueron tratados con quimioterapia, fallecieron por progresión de la enfermedad sobre 2 líneas de quimioterapia.

Dos pacientes masculinos con TNE de primario no conocido, con evidencia de metástasis hepáticas, historial de diarrea crónica y manifestaciones de síndrome carcinoide, son tratados con análogos de la somatostatina, con control de los síntomas en un 90%.

Por último, una paciente con diagnóstico de cáncer de mama, G3, ha recibido tratamiento con quimioterapia adyuvante y en la actualidad se encuentra libre de enfermedad.

Los pacientes con primarios desconocidos presentaron una mediana de supervivencia de 30 meses (24-36 meses) y aquellos con tumores de cabeza y cuello mostraron una mediana de supervivencia de 8 meses (4-12 meses). En

cuanto a supervivencia libre de progresión, en los TNE primarios de mediastino, la mediana fue de 12 meses, en los de intestino delgado de 5 meses y en cabeza y cuello 8 meses. Los tumores primarios de pulmón, páncreas, estómago y colon se han mantenido libres de progresión de la enfermedad.

### Discusión

En las últimas décadas, la incidencia y la prevalencia de los TNE se han incrementado de forma importante. Esto puede obedecer a 2 razones: un mejor conocimiento de la biología tumoral y una mejora en los métodos diagnósticos.

La incidencia de TNE de pulmón es baja: los tumores carcinoides típicos comprenden el 1-2% y los carcinoides atípicos solo el 0.2% de las neoplasias pulmonares<sup>15</sup>. La prevalencia de los TNE de timo es del 3% de la cifra total de TNE en todas las localizaciones anatómicas<sup>16</sup>. La asociación de un síndrome hereditario como MEN 1 es detectada hasta en el 15% de los casos<sup>6</sup> (en nuestro estudio en un caso).

La edad a la presentación de los TNE de pulmón es de 64 años, en tanto que en el caso de los TNE de timo es de 59 años<sup>7</sup>. En nuestra serie de casos, la media de edad a la presentación de tumores primarios de pulmón es 16 años inferior a la descrita en la literatura y de 52 años en el caso de los tumores de timo.

Hasta el 90% de los pacientes con TNE de pulmón central presenta síntomas, mientras que los tumores periféricos pueden diagnosticarse de manera incidental<sup>17</sup>. La mayoría de los casos de TNE de timo son completamente asintomáticos en las fases incipientes de la enfermedad<sup>7</sup>. El 76% de nuestros pacientes mostraron como síntomas de presentación más frecuentes disnea y tos; solo un 23% presentó síndrome de vena cava.

Ambos TNE se asocian frecuentemente a hipersecreción hormonal, incluida la secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa, la cual da lugar al síndrome de Cushing (en nuestro estudio en un caso), y la hipersecreción de hormona del crecimiento, lo cual genera acromegalia<sup>18,19</sup>.

La broncoscopia es el método de elección en el diagnóstico preoperatorio<sup>7</sup>. En nuestra serie se realizó en el 100% de los pacientes y permitió establecer un diagnóstico histológico en el 57% de los casos. El 80% de los carcinoides típicos expresaron receptores de somatostatina<sup>19,20</sup>. El OctreoScan (gammagrafía con receptores de somatostatina) es útil en los casos de recidiva y sospecha de enfermedad metastásica<sup>21</sup>.

Las técnicas quirúrgicas de elección en pulmón son la lobectomía o la resección en mango de la lesión<sup>22</sup>. En nuestros pacientes, solo en un 66% fue posible realizar algún tipo de cirugía. Los TNE de timo deben, siempre que sea posible, ser sometidos a resección quirúrgica radical; sin embargo, en ninguno de nuestros pacientes fue posible realizar resección quirúrgica debido a la presencia de enfermedad regional.

Por desgracia, hay una gran carencia de estudios fase II y III en TNE de pulmón y timo; los resultados terapéuticos provienen exclusivamente de datos recuperados de la literatura en series heterogéneas o reportes de casos. En 2013 fue publicado un subanálisis del estudio RAD001 en Tumores Neuroendocrinos Avanzados<sup>23</sup> (RADIANT 2–RAD001 in *Advanced Neuroendocrine Tumors*), en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de la administración de everolimus y octreotide de acción prolongada (LAR) en una cohorte de pacientes con TNE de pulmón de grado bajo e intermedio. Se encontró una mediana de supervivencia libre de progresión de 13.6 meses en el brazo experimental en comparación con 5.59 meses en el brazo con placebo (riesgo relativo: 0.72; IC del 95%: 0.31–1.68;  $p=0.228$ )<sup>14</sup>. En la presente serie, nuestros pacientes con TNE de pulmón permanecen libres de progresión, en tanto que en aquellos con TNE de mediastino, la supervivencia libre de progresión registrada ha sido de 12 meses. La supervivencia global es 15 meses superior en los TNE de pulmón en comparación con los de mediastino (HR=0.75; IC del 95%: 0.21-0.98;  $p=0.03$ ).

La incidencia de los TNE GEP también se ha incrementado en los últimos años, y es variable de acuerdo al sitio de localización: estómago 0.30/100,000; páncreas 0.32/100,000; intestino delgado 0.32-1.12/100,000; y colon y recto 0.86/100,000. El tumor primario más común es el de estómago, seguido por intestino delgado y recto<sup>3,24</sup>. En nuestra serie de casos, por orden de frecuencia, encontramos como primario más frecuente el gástrico (48%), seguido por colon y recto (22%) e intestino delgado (17%).

En general, el TNE GEP puede aparecer a cualquier edad, con una incidencia más elevada entre la quinta y la sexta década de vida en los pacientes con MEN 1, en tanto que la enfermedad de von Hippel-Lindau puede tener un inicio 15 a 20 años antes que los TNE esporádicos<sup>24</sup>. Existe una propensión ligeramente superior en los hombres, excepto en el caso de los TNE gástricos, donde en la última década se ha incrementado la incidencia en mujeres<sup>25</sup>. Nosotros no encontramos diferencias en cuanto al género y la media de edad de presentación de nuestros pacientes con TNE fue de 45 años en estómago, 67 años en páncreas, 55 años en intestino delgado y de 30 años en recto.

Los síntomas de presentación varían de acuerdo al tumor primario pero, en general, en nuestros pacientes, independientemente del sitio de origen, los síntomas más frecuentes fueron dolor abdominal y pérdida de peso, ambos en el 87%. El diagnóstico histológico es indispensable en todos los casos y frecuentemente se realiza por biopsia endoscópica

o guiada por ultrasonido para las metástasis hepáticas<sup>24</sup>. El síndrome carcinoide es encontrado más frecuentemente en los TNE de intestino delgado hasta en un 30% de los pacientes<sup>24</sup>; en nuestros pacientes fue descrito en 3 casos con TNE de intestino delgado y solo en 2 con TNE de colon y recto.

Los TNE GEP constituyen un grupo heterogéneo, pero todos comparten un fenotipo neuroendocrino con inmunorreactividad a marcadores específicos como cromogranina A y sinaptofisina. Otros marcadores útiles incluyen la enolasa neuroespecífica y CD56<sup>24</sup>. En el 100% de nuestros pacientes se realizó tinción para cromogranina y para sinaptofisina en un 87%.

Es indispensable la determinación de Ki67 por inmunohistoquímica para obtener el grado del tumor de acuerdo a la clasificación de la OMS<sup>26</sup>. En el 62% de nuestros pacientes se encontró un G2, en tanto que en el 23% se halló un G1.

De ser posible debe efectuarse un OctreoScan, puesto que un 85% de los TNE GEP expresan receptores de somatostatina, aunque estos también pueden ser detectados con tomografía por emisión de positrones con galio<sup>6821</sup>. OctreoScan fue el estudio más frecuentemente utilizado en nuestra serie de casos para evaluar el estado de la enfermedad. Los procedimientos de imagen deben complementarse con análisis bioquímicos de marcadores en plasma altamente específicos para TNE. La determinación de la cromogranina A<sup>27</sup> fue el estudio sérico realizado en un 35% de nuestros pacientes. En los pacientes con tumores de intestino delgado debe ser medido el ácido 5 hidroxindolacético, lo cual se hizo en el 9% de nuestros casos, en tanto que para los TNE primarios de páncreas se deben medir hormonas específicas en relación con los síntomas clínicos.

El tratamiento principal para los TNE GEP es la resección quirúrgica, y esta depende del tamaño y el sitio de localización<sup>28</sup>, pero siempre que sea posible debe procurarse una cirugía curativa o una cirugía citorreductora con la intención de mejorar síntomas locales. En nuestra serie, el 83% de los pacientes fueron sometidos a resección quirúrgica.

El uso de análogos de la somatostatina es la terapia de referencia en TNE funcionales de cualquier tamaño<sup>24,29</sup>. En un estudio prospectivo con asignación aleatoria y controlado con placebo de octreotide LAR 30 mg cada 4 semanas en pacientes con TNE de intestino delgado (PROMID)<sup>30</sup>, se encontró eficacia antiproliferativa de octreotide LAR, con una mediana de tiempo hasta la progresión tumoral de 14.3 meses con octreotide vs. 6 meses con placebo. Con base en estos resultados, el uso de octreotide LAR es recomendando en TNE G1/G2, independientemente de que el tumor de origen muestre potencial metastásico. Un 70% de nuestros pacientes ha recibido octreotide LAR como tratamiento complementario.

Los inhibidores de mTOR (everolimus), solos o en combinación con análogos de somatostatina, fueron evaluados en el estudio fase III RADIANT 2<sup>31</sup> en pacientes con TNE de páncreas con síndrome carcinoide, quienes fueron distribuidos aleatoriamente para recibir everolimus-octreotide o placebo-octreotide, en tanto que en el estudio RADIANT 3<sup>32</sup> se observó una significativa prolongación de la supervivencia libre de progresión de 6.4 meses en el brazo con everolimus, motivo por el cual este tratamiento es ahora aceptado para los TNE de páncreas a nivel mundial. En el 9% de nuestros

pacientes se ha adicionado everolimus en caso de progresión con octreotide LAR.

En nuestra serie de casos, los TNE de intestino delgado presentan una mediana de supervivencia libre de progresión de 5 meses, lo cual resulta inferior a lo reportado en la literatura y en comparación con los tumores primarios de estómago, páncreas y colon, los cuales a la fecha se encuentran libres de progresión.

La mediana de supervivencia de los pacientes con TNE gástricos es de 30 meses, en páncreas de 32 meses, intestino delgado 17 meses, y colon y recto 13 meses. Cuando comparamos los TNE gástricos con los de intestino delgado, la HR es de 0.63 (IC del 95%: 0.31-0.87;  $p < 0.001$ ), en tanto que en la comparación con los de colon, la HR es de 0.61 (IC del 95%: 0.58-0.98;  $p < 0.0001$ ).

Los inhibidores de tirosina cinasa como sunitinib y pazopanib han demostrado eficacia antitumoral significativa en pacientes con TNE pancreáticos<sup>33</sup>.

La quimioterapia es recomendada para los TNE pancreáticos G2 inoperables o con metástasis hepáticas. La combinación utilizada es estreptozotocina y 5-fluorouracilo o doxorubicina con tasas de respuesta objetiva del 35-40%. El uso de temozolamida sola o en combinación con capecitabina puede ofrecer respuestas parciales de un 40-70%. En los carcinomas neuroendocrinos G3, la combinación cisplatino/etopósido es usualmente recomendada como primera línea de tratamiento. En nuestra serie, el 22% de los pacientes ha recibido quimioterapia citotóxica. En términos generales, no se encuentran bien establecidas las segundas líneas de tratamiento, de modo que son necesarios estudios complementarios<sup>34,35</sup>.

En conclusión, a pesar de un incremento en la incidencia de TNE, aún son infrecuentes en comparación con el resto de las neoplasias. En general no muestran mayor propensión en términos de género y la mediana de edad al momento de la presentación se ubica dentro de la sexta década de la vida. Se debe realizar un abordaje multidisciplinario y el tratamiento debe ser individualizado en función del sitio de origen. Los análogos de somatostatina deben ser empleados en aquellos pacientes que presentan captación positiva de receptores de somatostatina, con la intención de mejorar los síntomas del síndrome carcinoide. La administración continua de octreotide LAR genera un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia libre de progresión en los pacientes con TNE de páncreas G1/G2 y, ante la progresión, pueden ser utilizados inhibidores de mTOR y tirosina cinasa. Se necesitan estudios adicionales para evaluar la eficacia del tratamiento por sitio de origen.

Por último, es necesario seguir conociendo la enfermedad y su genética molecular a fin de avanzar en la clasificación y la predicción del pronóstico de los TNE, así como para favorecer el desarrollo de futuras estrategias terapéuticas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

- Lubarsch O. Ueber den primären Krebs des Ileum, nebst Bemerkungen über das gleichzeitige Vorkommen von Krebs und Tuberkulose. *Virchows Arch.* 1888;111:280-317.
- Oberndorfer S. Karzenoide tumoren des dünndarms. *Frankh Zschr Path.* 1907;1:426-30.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One Hundred after «carcinoid»: Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35, 825 cases in the United States. *J Clin Oncol.* 2008;26:3063-72.
- Larsson C, Skogseid B, Oberg K, et al. Multiple endocrine neoplasia type 1 gene maps to chromosome 11 and is lost in insulinoma. *Nature.* 1988;332:85-7.
- Zikusoka MN, Kidd M, Eick G, et al. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2005;104:2292-309.
- Debelenko LV, Brambilla E, Agarwal SK, et al. Identification of MEN1 gene mutations in sporadic carcinoid tumors of the lung. *Hum Mol Genet.* 1997;6:2285-90.
- Oberg K, Hellman P, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine bronchial and thymic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 5:v220-2.
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9:61-72.
- Schimmack S, Svejda B, Lawrence B, et al. The diversity and commonalities of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2011;396:273-98.
- Anlauf M. Neuroendocrine neoplasms of the gastroenteropancreatic system: Pathology and classification. *Horm Metab Res.* 2011;43:825-31.
- Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol.* 2005;40:90-7.
- Delle GF, Kwekkeboom DJ, van Cutsem E, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with gastroduodenal neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2012;95:74-87.
- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th ed. Lyon: World Health Organization/International Agency for Research on Cancer; 2010.
- Barbieri F, Albertelli M, Grillo F, et al. Neuroendocrine tumors: Insights into innovative therapeutic options and rational development of targeted therapies. *Drug Discov Today.* 2014;19:458-68.
- Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, et al. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer.* 2008;113:5-21.
- Gaur P, Leary C, Yao JC. Thymic neuroendocrine tumors: A SEER database analysis of 160 patients. *Ann Surg.* 2010;251:1117-21.
- Travis WD, Rush W, Flieder DB, et al. Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:934-44.
- Phan AT, Oberg K, Choi J, et al. NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the thorax (includes lung and thymus). *Pancreas.* 2010;39:784-98.
- Travis WD. Lung tumors with neuroendocrine differentiation. *Eur J Cancer.* 2009;45 Suppl 1:251-66.
- Righi L, Volante M, Rapa I, et al. Neuro-endocrine tumors of the lung. A review of relevant pathological and molecular data. *Virchows Arch.* 2007;451 Suppl 1:551-9.
- Granberg D, Sundin A, Janson ET, et al. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumors. *Clin Endocrinol.* 2003;59:793-9.
- Daddi N, Ferolla P, Urbani M, et al. Surgical treatment of neuroendocrine tumors of the lung. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;26:813-7.
- Fazio N, Granberg D, Grossman A, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. *Chest.* 2013;143:955-62.

24. Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2012;23 Suppl 7:vii124–30.
25. O'Toole D, Delle Fave G, Jensen R, et al. Gastric and duodenal neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:719–35.
26. Capelli P, Fassan M, Scarpa A, et al. Pathology-grading and staging of GEP-NETs. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:705–17.
27. Taupenot L, Harper K, O'Connor D, et al. The chromogranin–secretogranin family. *N Engl J Med*. 2003;348:1134–49.
28. Ito T, Igarashi H, Jensen R, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: Clinical features, diagnosis and medical treatment: Advances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2012;26:737–53.
29. Modlin IM, Pavel M, Kidd M. Review article: Somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:169–88.
30. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol*. 2009;27:4656–63.
31. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2011;378:2005–12.
32. Yao J, Shah M, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:514–23.
33. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2011;364:501–13.
34. Turner NC, Strauss SJ, Sarker D, et al. Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours. *Br J Cancer*. 2010;102:1106–12.
35. Sorbye H, Welin S, Langer S, et al; Nordic Neuroendocrine Tumor Group. Predictive and prognostic factors for treatment and survival in 305 patients with advanced gastrointestinal poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: The NORDIC NEC study. *ASCO*, 2012: abst 4015.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO ORIGINAL

## Calidad de vida y control de síntomas en el paciente oncológico



Celina Castañeda de la Lanza<sup>a,\*</sup>, Gabriel J. O'Shea C.<sup>a</sup>,  
Marco Antonio Narváez Tamayo<sup>b</sup>, Javier Lozano Herrera<sup>a</sup>,  
Guillermina Castañeda Peña<sup>a</sup> y Juan José Castañeda de la Lanza<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México DF, México

<sup>b</sup> Hospital Obrero Caja Nacional de Salud, La Paz, Bolivia

<sup>c</sup> Unidad de Alta Especialidad, Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México

Recibido el 28 de abril de 2015; aceptado el 20 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 2 de octubre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Cuidados paliativos;  
Calidad de vida;  
Control de síntomas;  
CAUSES

**Resumen** La calidad de vida constituye un concepto multidimensional y evaluar al paciente representa un reto debido a la necesidad de mostrar su carácter multifacético.

Medir la calidad de vida con un solo instrumento refleja la calidad de vida global y esto se considera adecuado para pacientes en entornos paliativos debido a sus condiciones generales, además de que es sumamente útil para el seguimiento. Se recomienda la aplicación de instrumentos validados, sencillos y fáciles de interpretar por el paciente y por el propio equipo de profesionales sanitarios. Las evaluaciones individualizadas reflejan mejor los dominios relevantes de la calidad de vida de cada paciente y los cambios que puede experimentar en las enfermedades crónicas o potencialmente mortales. Esta es una experiencia individual y así se debe considerar.

Cuando el paciente no pueda realizar la autoevaluación, se sugiere que el cuidador principal informe acerca de los síntomas, la función y el desempeño.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

Palliative care;  
Quality of life;  
Symptom control;  
CAUSES

### Quality of life and symptom control in the cancer patient

**Abstract** Quality of life is a multidimensional concept, and assessing the patient represents a challenge due to the need to demonstrate its multi-faceted nature.

Measuring quality of life with a single tool reflects quality of life at a global scale, and this is considered appropriate for patients in palliative settings, due to their general status, as well

\* Autor para correspondencia: Gustavo E. Campa 54, 2 Piso Col. Guadalupe Inn, México, D.F. C.P. 01020.  
Correo electrónico: cecasta@hotmail.com (C. Castañeda de la Lanza).

as being very useful for monitoring purposes. It is recommended to use validated tools that are simple and easy to interpret for the patient and the medical team.

Individualised assessments reflect more adequately relevant quality of life domains of each patient and possible changes that may occur in chronic or potentially fatal diseases. This is an individual experience and must be regarded accordingly.

When the patient is unable perform the self-assessment, it is suggested that the primary caregiver should provide information on the patient's symptoms, function and performance.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

En términos generales, cuando hablamos de la calidad de vida de un paciente, podemos englobar este concepto como la diferencia entre la expectativa y su realidad; es decir, cuanto más grande sea la diferencia entre estos, más demeritada se verá su calidad de vida.

Elaborar un concepto de lo que conforma la calidad de vida ha sido un tema con implicaciones económicas, políticas, sociales, filosóficas, psicológicas y médicas.

A través de los años este concepto ha cambiado; para los filósofos, Platón y Aristóteles, la felicidad equivalía a tener calidad de vida. Para Aristóteles, felicidad significa vivir y tener éxito pero él también mencionó que las personas tienden a valorar lo que pierden, de modo que fue uno de los primeros pensadores que relacionó la calidad de vida con la diferencia entre la experiencia vital de una persona y sus expectativas<sup>1,2</sup>.

El concepto de calidad de vida ha evolucionado. La Organización Mundial de la Salud<sup>3</sup> (OMS) define la salud, como «no solamente la ausencia de enfermedad, sino la presencia de bienestar físico, mental y social». También ha definido la calidad de vida como «la percepción por parte de una persona de su posición en la vida en el contexto de la cultura y los sistemas de valores», enfatizando la multidimensionalidad. Se reconocen seis dominios principales que reflejan el concepto: El bienestar físico, psicológico, material y social, el entorno y el nivel de independencia<sup>4</sup> (fig. 1). Otros dominios específicos se refieren o se dirigen a determinadas poblaciones o personas que viven en situación vulnerable y/o aquellas que padecen enfermedades crónicas.

## Calidad de Vida

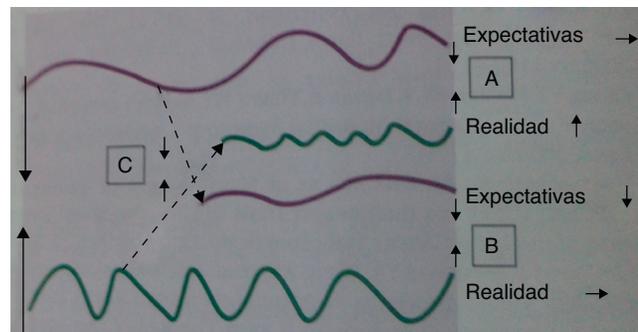
Las actividades de la persona en la vida real (realidad) fluctúan, al igual que sus expectativas. Cuando mayor es la diferencia entre ellas, menor es la CDV. Hay tres formas posibles de mejorar la CDV mediante la reducción de la diferencia entre expectativas y realidad: aumentar el nivel de la realidad manteniendo iguales las expectativas (A), disminuir el nivel de expectativas manteniendo igual la realidad (B) o cambiar tanto las expectativas (reducción) como la realidad (aumento) (C) (fig. 2).



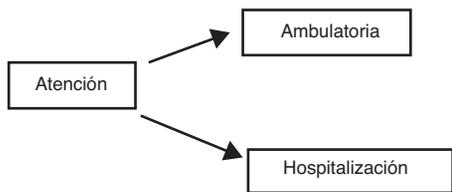
**Figura 1** Seis dominios principales y dos adicionales sobre calidad de vida aplicables a la medicina paliativa según la definición de la Organización Mundial de la Salud. Adaptada de: World Health Organization<sup>3,6</sup>.

## Concepto y valoración

El estado y su organización, entre otras de sus funciones, tiene la de procurar salud a su sociedad. Esto significa hacer posible el acceso de la población a los servicios médicos sin importar su condición laboral. Es por ello que la Comisión



**Figura 2** Teoría de la diferencia (gap) para la calidad de vida (CDV).



**Figura 3** Propuesta de la Comisión de Protección Social en Salud para control sintomático a partir del CAUSES 2014<sup>5</sup>.

Nacional de Protección Social en Salud afilia al sector no cubierto para procurarle atención médica<sup>5</sup> (fig. 3).

La afiliación de dicha población ha logrado que familias o personas puedan evitar ese gasto que se destinaba directamente a la procuración de salud y que ahora lo puedan dirigir a otras áreas de consumo<sup>5</sup> (fig. 4).

Quizá la parte más interesante para aquellos involucrados en la salud viene a ser la revolución médica, donde la salud se convierte en un objetivo fundamental y un bien de consumo. Por ello, la ciencia y la tecnología se volcaron en campañas mercadológicas donde la salud, la belleza, el bienestar y la juventud constituyen la imagen ideal, cotizada como artículo de venta para las posiciones de trabajo más rentables.

Esto supone que una persona con estas características es más productiva, dando como resultado el binomio estar bien para trabajar y trabajar para adquirir los medios para estar bien.

El concepto de calidad de vida no nace precisamente de un sistema sanitario; nace en el medio sociolaboral donde era catalogado como un índice de rendimiento, lo que quiere decir que si no se podía aumentar la producción, sí era posible aumentar la calidad del producto. Es así como se traslada el término a la medicina sin perder la relación costo-beneficio que involucra<sup>6</sup>.

Esto en la clínica implica la incorporación del concepto y, por lo tanto, ahora es posible justificar o rechazar un tratamiento tomando en cuenta su costo y su beneficio.

También podemos plantearnos algunas preguntas:

¿Qué es calidad de vida? ¿Se puede comprar? ¿Quién tiene buena o mala calidad de vida?<sup>6</sup>

Nos podemos cuestionar si es cierto que las campañas de publicidad nos pueden asegurar una mejor calidad de vida a través de la oferta por radio o televisión de cualquier cosa: un ventilador, un colchón, una bebida.

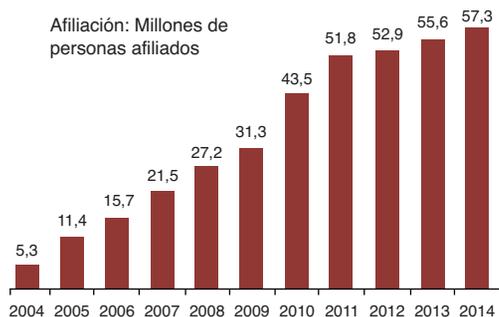
Siempre que pedimos a alguien que nos defina el concepto nos encontramos con respuestas vagas e indecisas y es posible observar que, aunque se ha convertido en un término usado con fines publicitarios, rara vez se puede precisar el concepto.

En este sentido, tomaremos como referencia la felicidad y la sensación de bienestar, términos a los que se alude para referir la calidad de vida. De estos, la felicidad es un sentimiento, por lo tanto es subjetivo, y el bienestar es básicamente objetivo, de modo que podemos decir que el término calidad de vida es objetivo, subjetivo o relativo. En otras palabras, diríamos que integra dos aspectos: «sensación y percepción»<sup>7</sup>.

La calidad de vida es un concepto dual que integra aspectos subjetivos y objetivos. Partiremos de ello para decir que la evaluación de la calidad de vida la realizaremos cualitativa y cuantitativamente, puesto que así se puede evaluar la calidad del sentimiento de felicidad y medir cuantitativamente la sensación de bienestar<sup>8</sup>.

Existen parámetros que integran la calidad de vida y abarcan las diferentes esferas del ser humano: religioso, espiritual, psicológico, cultural, afectivo, social, económico, laboral y físico. La evaluación de calidad de vida se expresa en forma de índices globales o multidimensionales<sup>9</sup>.

Cuando elegimos una escala para evaluar la calidad de vida debemos buscar que esta cumpla con varios requisitos. La escala debe ser<sup>3</sup>:



- Crecimiento en la afiliación de más de 10 veces.
- Para el presente año, se estima una afiliación de 57.3 millones de personas, que implica un crecimiento del 3%.
- Incremento de la cartera de servicios en más de 3 veces y de medicamentos en más de 4 veces.



**Figura 4** Afiliación a Seguro Popular. Bibliografía Comisión Nacional de Protección Social en Salud, CAUSES 2014.

- Válida: que el instrumento esté probado y arroje resultados reales.
- Factible: su uso debe ser accesible y debe producir buenos resultados.
- Reproducible: que produzca resultados idénticos en circunstancias idénticas en cualquier población.
- Sensible y específica: capaz de detectar pequeñas variaciones y que siempre que esto ocurra la metodología lo detecte.
- Correlacionable: esto significa que cuando se valore con otra metodología para el mismo objetivo debe arrojar resultados idénticos.

Existen diferentes tipos de instrumentos para medir la calidad de vida. Los que se utilizan en entornos de cuidados paliativos pueden clasificarse en dos grupos: los que están diseñados específicamente para la medicina paliativa y aquellos que se han adaptado de poblaciones generales o de enfermos de cáncer. Cabe recordar que el concepto de cuidados paliativos surge en los pacientes con cáncer y que es a partir de ahí la inclusión posterior de los padecimientos no transmisibles y del envejecimiento como grupos tributarios de este tipo de atención.

Los principales instrumentos son:

1. Genéricos. El cuestionario MOS SF-36<sup>10</sup> fue uno de los primeros instrumentos desarrollados para la población general. Evalúa 8 dominios de la calidad de vida:
  - Funcionamiento físico y bienestar.
  - Limitaciones funcionales debido a problemas físicos.
  - Dolor corporal.
  - Función social y bienestar.
  - Salud mental.
  - Limitaciones funcionales debidas a problemas emocionales.
  - Vitalidad, energía o fatiga.
  - Salud general.
2. Instrumentos específicos de cada enfermedad: EORTC<sup>11,12</sup> QLQ-C30 es un cuestionario específico de la enfermedad y autocumplimentado que mide el impacto de la enfermedad y del tratamiento sobre la salud física, los síntomas psicológicos y el funcionamiento social en los pacientes con cáncer.
3. Instrumentos diseñados para medicina paliativa: el Índice de Calidad de Vida en Residencias de Enfermos Terminales<sup>13</sup> (*Hospice Quality of Life Index*) es un instrumento de medida multidimensional y autocumplimentado; integra dominios físico, funcional, psicológico, social, espiritual y económico.

La calidad de vida en el paciente oncológico y con enfermedades crónico-degenerativas en fase avanzada es para la medicina y los cuidados paliativos la parte central de su atención. Pero a pesar de los avances logrados en el diagnóstico y tratamiento de todos los tipos de cáncer en las últimas dos décadas, solo una pequeña proporción (menos del 50%) de los pacientes oncológicos son curados<sup>14</sup>.

Una proporción muy alta de estas curaciones ocurre en pacientes con etapas clínicas tempranas que reciben tratamientos basados en cirugía o radioterapia y solo una fracción muy baja es curada con quimioterapia u otros agentes como

los modificadores de la respuesta biológica. Desafortunadamente, a pesar de que muchas veces se pueden lograr buenas paliaciones o incrementar el intervalo libre de enfermedad, los pacientes inevitablemente sufrirán los efectos tóxicos y las secuelas de las terapéuticas suministradas.

Lograr una mejora en la calidad de vida en la enfermedad oncológica, crónica o debilitante, es una prioridad en los cuidados paliativos. Son necesarias evaluaciones sistemáticas y frecuentes a fin de facilitar la detección de necesidades y problemas del paciente, además de que contribuyen a facilitar la comunicación y permiten que la monitorización de los cambios y respuestas a los tratamientos sean identificados rápidamente. Estas enfermedades afectan y repercuten en la mayoría de los sistemas del organismo y el dolor es uno de los múltiples síntomas que el paciente experimenta y que deteriora su percepción acerca de su calidad de vida; el dolor es sin duda el principal motivo de consulta en nuestro medio<sup>15</sup>.

Es importante considerar que la expresión de los síntomas cambia dependiendo del órgano o sistema afectado. De este modo, a nivel neurológico se presentan desórdenes que constituyen una verdadera urgencia como la agitación psicomotriz, convulsiones, delirio; a nivel respiratorio, se observa disnea y estridor por mencionar algunos; los síntomas gastrointestinales incluyen obstrucción intestinal maligna, náusea, emesis, estreñimiento, anorexia y disfagia, en el sistema circulatorio se observan hemorragias y linfedema, en el aparato genitourinario, dolor, sangrado y retención aguda de orina, en el aparato locomotor, limitación para la función y/o movilización y en la piel, pérdida de la continuidad e infecciones o presencia de heridas y estomas<sup>15,16</sup>.

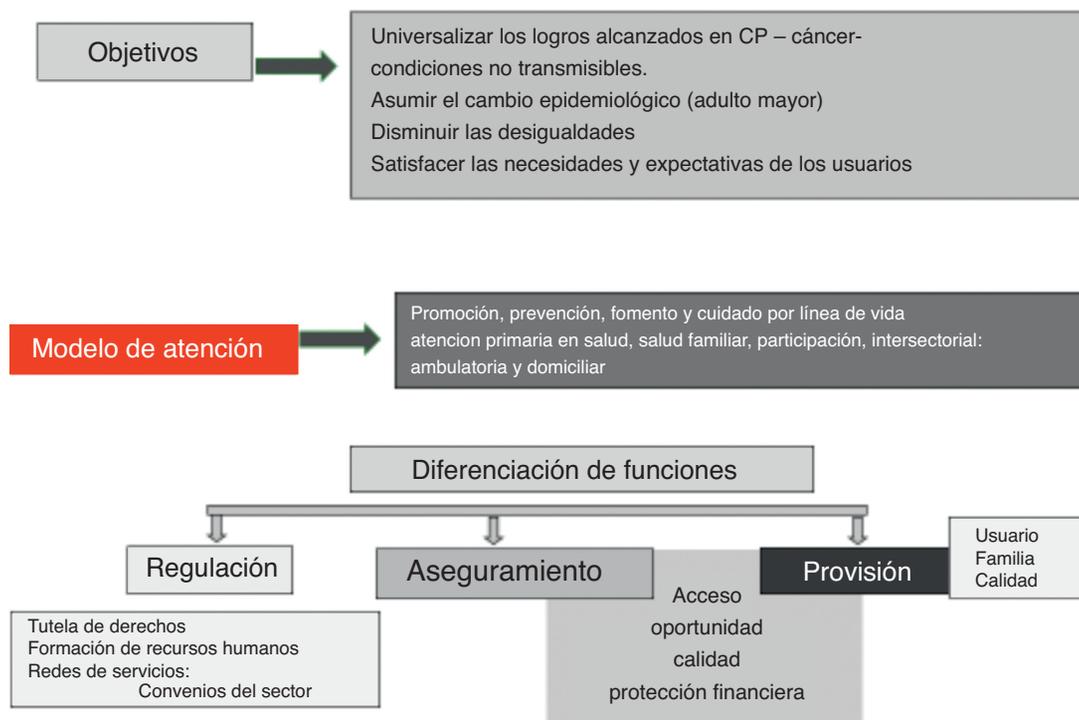
Los síntomas en ocasiones son devastadores para el paciente y su familia, de tal manera que nuestros esfuerzos serán dirigidos al control sintomático dependiendo del aparato o sistema involucrado. Siempre que sea posible se debe dirigir el tratamiento a la causa *pero nunca olvidar que el manejo sintomático para disminuir el sufrimiento es el objetivo de nuestra intervención*<sup>17</sup>.

Debemos considerar dos aspectos fundamentales:

1. La preservación de las funciones globales que contribuyen a proteger la calidad de vida.
2. El control sintomático efectivo y eficiente, al estar proporcionando el cuidado paliativo a nuestros pacientes contribuye a mejorar<sup>18</sup>:
  - a. Funciones físicas.
  - b. Funciones ocupacionales.
  - c. Estado psicológico.
  - d. Interacción social.
  - e. Sensaciones somáticas.

Estas definiciones nos llevan a pensar en «*primun non nocere*», puesto que uno de los objetivos de la medicina moderna debe ser el abatimiento de la morbimortalidad asociada a las terapéuticas.

Es esencial para los pacientes con neoplasias malignas avanzadas recibir cuidados paliativos adecuados, ya sea en el hospital, en su hogar o en otras instituciones. Deben tener derecho a recibir un alivio adecuado del dolor, aunque en ocasiones, por la falta de conocimiento del tema, esta acción no es llevada a cabo. Además de conocer los



**Figura 5** Estrategia para universalizar el control sintomático para la población afiliada al Sistema de Protección Social en Salud a partir del CAUSES 2014. Fuente: Catálogo Universal de Servicios de Salud (CAUSES), Dirección de Gestión de Servicios de Salud (DGGSS), Comisión Nacional de Protección Social en Salud.

métodos para controlar el dolor, debemos saber acerca de los antieméticos, sedantes, laxantes, etc. a fin de mejorar la calidad de vida en el paciente terminal.

### Cuidados de sostén en el paciente oncológico<sup>5</sup>

Emil Freireich introdujo el concepto de la quinta «modalidad» de tratamiento del cáncer, en lo que ahora se denomina cuidado de sostén en el paciente oncológico. Este campo de los cuidados paliativos tiene por objeto prevenir y tratar todas las complicaciones que se pudieran presentar en el paciente como resultado de su enfermedad o de la terapéutica. Comprende las siguientes áreas:

1. Prevención de la infección.
2. Terapéutica en infectología.
3. Soporte transfusional y tratamiento de la anemia.
4. Nutrición.
5. Accesos y equipos de infusión intravenosa.
6. Tratamiento de los efectos de la quimioterapia.
7. Tratamiento de las anomalías metabólicas.
8. Uso de antieméticos.
9. Control del dolor.
10. Manejo de síndromes paraneoplásicos.
11. Cuidado de la calidad de vida.
12. Psicooncología.
13. Manejo del paciente terminal.
14. Mucositis oral.
15. Tratamiento del dolor asociado al cáncer. Una vez que el mecanismo del dolor es determinado, se debe iniciar el tratamiento.

Desde su puesta en operación en 2004 hasta el cierre del 2013, el Sistema Nacional de Protección Social en Salud ha alcanzado los siguientes objetivos:

- Crecimiento de la afiliación de más de 10 veces.
- Incremento en la cartera de servicios de más de 3 veces y de medicamentos por más de 4 veces.

Dentro de los conglomerados de atención de este catálogo (CAUSES), catálogo universal de servicios de salud, se tiene garantizada la atención ambulatoria y la etapa de hospitalización con una descripción que permite la atención de este tipo de pacientes en situación paliativa o terminal por lo que haremos referencia a los conglomerados de (fig. 5):

#### Atención ambulatoria

Contempla la consulta de medicina general o familiar y la especialidad. A este grupo corresponden 110 intervenciones que permiten el establecimiento del diagnóstico, el tratamiento y la rehabilitación de enfermedades infecciosas y crónicas. Se debe garantizar la atención integral y multidisciplinaria del paciente.

#### Atención hospitalaria

En este conglomerado se incluyen 49 intervenciones que concretan las patologías que requieren de estancia hospitalaria y del manejo multidisciplinario por médicos especialistas indispensable para su control y estabilización. Como consecuencia de la atención médica o quirúrgica del

problema, incluye la necesidad de servicios de terapia intensiva.

En el Catálogo Universal de los Servicios de Salud contamos con 285 intervenciones y la 88 se destinó al control de síntomas; en consecuencia, es la que atenderá a los pacientes en situación paliativa que requieran del cuidado continuo, activo y total de su sintomatología. La intervención N.º 88 es denominada «atención por algunos signos, síntomas y otros factores que influyen en el estado de salud»<sup>5</sup>.

Además, en la mayoría de las intervenciones disponibles en CAUSES (56%) se puede realizar un abordaje de cuidados paliativos, lo que significa:

Control de síntomas, incluyendo dolor y que la intervención sea diagnosticada por el cuadro clínico.

También se prevé la necesidad de los pacientes de un control efectivo del dolor con la inclusión de opioides potentes para los afiliados a este seguro, incorporando diferentes fármacos con potencia analgésica y versatilidad en sus vías de administración.

Dentro de los 634 medicamentos se encuentran los *opioides* lo cual faculta al médico para prescribirlos en casos de patologías dolorosas que ameritan la utilización de este grupo de fármacos.

1. Morfina solución inyectable 2.5 mg/2.5 ml caja con 5 ampolletas.
2. Buprenorfina 20 mg parches caja con 4 parches uso transdérmico.
3. Buprenorfina 30 mg parches caja con 4 parches uso transdérmico.
4. Buprenorfina tableta sublingual 0.2 mg con 10 y 20 tabletas.
5. Nalbufina solución inyectable 10 mg/1 ml caja con 3 ampolletas y con 5 ampolletas.
6. Tramadol solución inyectable 100 mg caja con 5 ampolletas.
7. Tramadol-paracetamol tabletas (37.5 mg tramadol 325 mg paracetamol) caja con 20 tabletas.
8. Dextropropoxifeno cápsula o comprimido 65 mg caja con 20 tabletas.

La Comisión Nacional de Protección Social en Salud dentro de sus funciones tiene la de proporcionar protección financiera, vigilar la tutela de derechos y la portabilidad a sus afiliados. Además, propone esta estrategia para mejorar y/o conservar la calidad de vida de los pacientes en situación vulnerable y que necesitan de un cuidado y control sintomático cercano, empático, eficaz y eficiente.

## Conclusiones

Es importante tener en cuenta las posibilidades reales y potenciales del paciente acerca de su enfermedad, para que nuestra actividad vaya encaminada a fortalecer su concepto de calidad de vida, a tener claro el balance calidad vs. cantidad.

Evitemos tratamientos costosos o que probablemente introduzcan nuevas causas de dolor, prolongación del sufrimiento, abandono social y familiar, dando esto como

resultado una pérdida mayor en la calidad de vida del paciente.

El personal sanitario debe tener presentes estos conceptos e identificar las áreas de oportunidad, ir hacia la mejora continua y tener claro que lo que se busca es el beneficio integral del paciente y su familia, favoreciendo las medidas de bienestar y comodidad en su entorno familiar, social y económico.

El catálogo universal de los servicios de salud (CAUSES) debe ser conocido por el personal sanitario para que sea utilizado optimizando los recursos de la intervención destinada al control sintomático, y el manejo del anexo 1 debe ser adecuado y responder de manera efectiva a las necesidades de analgesia y control de síntomas.

El compromiso está vigente para llevar a los afiliados y al personal sanitario los recursos que permitan incidir en la mejora de la calidad de vida.

El reto estriba en que el personal sanitario haga suyo el concepto del control sintomático, atienda la necesidad de los pacientes y sus familias y procure ejercer un control efectivo y cercano.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

1. Plato Cornfort FM, editor. The Republic of Plato. New York: Oxford University Press; 1972. p. 139–43.
2. Aristotle Ross WD, editor. Ethica Nicomachea. Oxford, UK: Clarendon Press; 1925, 1095a-1096-b.
3. World Health Organization. World Health Organization Quality of life Assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. Soc Sci Med. 1995;41:1403–9.
4. Sirgy MJ, Michalos AC, Ferris AL, et al. The quality-of-life (QQL) research movement: Past, present, and future. Soc Indicators Res. 2006;76:343–466.
5. Seguro Popular Catalogo Universal de Servicios de Salud/CAUSES. Marzo 2014 (véase intervención 88 CAUSES/MARZO 2014).
6. O'Boyle CA, Waldron D. Quality of life issues in palliative medicine J. Neurol. 1997;244 suppl4:518–25.
7. Preamble to the constitution of the World Health Organization as adopted by the International Conference, New York, June 19-22, 1946; signed on July 22, 1946 by the representatives of states and entered into force on April 7, 1948. Official Records of the World Health Organization; n (2). Geneva, World Health Organization, 1948, p100).
8. Higginson IJ, Carr AJ. Measuring quality of life: Using quality of life measures in the clinical setting. BMJ. 2001;322:1297–300.
9. McMillan SC, Small BJ. Symptom distress and quality of life in patients with cancer newly admitted to hospice home care. Oncol Nurs Forum. 2002;29:1421–8.
10. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF 36) I. Conceptual framework and item selection. Med Care. 1992;30:473–83.
11. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergam B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Nat Can Inst. 1993;85:365–76.
12. Bruley DK. Beyond reliability and validity: Analysis of selected quality-of-life instruments for use in palliative care. J Palliative Med. 1999;2:299–309.

13. Feld R. Supportive care in patients with cancer: quality of life and ethical issues. *Curr Opin Oncol.* 1990;2:924-8.
14. Aaronson and Beckman eds. *The quality of life of cancer patients.* Raven Press 1987.
15. Schipper H, Clinch J, Powell V. Definitions and conceptual issues. En: Spilker B, editor. *Quality of life assessments in clinical trials.* New York: Raven Press; 1990. p. 11-24.
16. Schipper H, Clinch J, Mc Murray A, Lewitt M. Measuring the quality of life of cancer patients. *The functional living index-cancer.* Development and validation. *J Clin Oncol.* 1984;2:472-83.
17. Priestman T, Baum M. Evaluation of quality of life in patients receiving treatment for advanced breast cancer. *Lancet.* 1976;1:899-901.
18. Goldhirsch A, Gelber RD, Simes RJ, Glasziou P, Coates AS. Costs and benefits of adjuvant therapy in breast cancer: a quality-adjusted survival analysis. *JCO.* 1989;7:36-44.

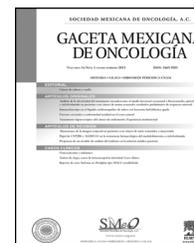


ELSEVIER



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención



Francisco Javier Ochoa Carrillo<sup>a,\*</sup>, Diana Beatriz Guarneros de Regil<sup>b</sup>  
y María Teresa Velasco Jiménez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Cirugía oncológica, Instituto Nacional de Cancerología de México, México

<sup>b</sup> Grupo Oncológico, Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F., México

Recibido el 1 de mayo de 2015; aceptado el 10 de junio de 2015

Disponible en Internet el 11 de septiembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Virus del papiloma humano;  
Cáncer cervicouterino;  
Vacunas contra el virus del papiloma humano

**Resumen** El cáncer cervicouterino es una de las neoplasias que ocupa las primeras causas de muerte en la mujer a nivel mundial, especialmente en países subdesarrollados. Los factores de riesgo asociados guardan estrecha relación con conductas como el inicio de la vida sexual a edad temprana, la multiparidad, la promiscuidad sexual y, especialmente, las infecciones de transmisión sexual como la causada por el virus del papiloma humano (VPH).

Aunque tradicionalmente se ha relacionado al VPH-16 y 18 con los principales agentes etiológicos de lesiones precancerosas, estudios recientes sobre la prevalencia del VPH en la población mexicana han identificado que la distribución del tipo de virus es diferente en distintas regiones del país, especialmente en el sur del mismo. En cuanto al tipo de VPH más prevalente en mujeres mexicanas, se identificó al 16 en dos de cada tres mujeres.

En la última década se han logrado importantes avances en el campo de la inmunización, lo cual ha permitido que se disponga de dos vacunas para brindar protección contra esta infección de transmisión sexual. Evidencia científica surgida de estudios clínicos ha permitido que esta medida preventiva no solo beneficie a la mujer, sino también extender los beneficios al hombre como protagonista del mecanismo de transmisión y de esta manera en un futuro mediano se observe una disminución en la incidencia y la mortalidad por este tipo de cáncer.

© 2015 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

Human Papillomavirus;  
Cervical cancer;

### Human papillomavirus infection in women and its prevention

**Abstract** Cervical cancer is considered to be one of the leading causes of death in women worldwide, especially in developing countries. Associated risk factors are closely related to behaviour, such as an early start of sexual life, multiparity, sexual promiscuity and, more

\* Autor para correspondencia: Instituto Nacional de Cancerología de México. San Fernando N.º 22, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan, México, D.F. 14080, México. Tel.: +(52-55) 55-68-50-13.

Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx (F.J. Ochoa Carrillo).

## Human papillomavirus vaccines

specifically, sexually transmitted infections, such as those caused by the human papillomavirus (HPV).

Although HPV-16 and 18 have traditionally been regarded as the main aetiological agents of pre-cancerous lesions, recent studies on HPV prevalence in the Mexican population have found that the distribution of virus types is different in different regions of the country, especially in southern regions. With regard to the most prevalent type of HPV in Mexican women, type 16 was identified in two out of every three women.

In the last decade, important advances have been achieved in the field of immunisation. This has allowed for two vaccines to be available to offer protection against this sexually transmitted infection. Scientific evidence from clinical trials has allowed for this preventive action to benefit not only women, but also to extend this benefit to men –as participants in the transmission mechanism–, in order to decrease the incidence and mortality associated with this cancer in the medium-term.

© 2015 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Sociedad Mexicana de Oncología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El principal factor etiológico del cáncer cervicouterino es el virus del papiloma humano (VPH). Se sabe que el 70% de los casos son causados principalmente por los tipos 16 y 18, en tanto que los otros tipos de alto riesgo corresponden al VPH 31, 33, 45 y 58<sup>1</sup>. En fechas recientes, en México se han realizado estudios donde se ha podido identificar que existen diferencias regionales en cuanto a la prevalencia del tipo de VPH<sup>2</sup>, hallazgo que permitirá el desarrollo de nuevas vacunas para la protección específica de la población femenina del sudeste mexicano.

La prevención representa una oportunidad en el caso del cáncer cervicouterino, ya que debido al periodo de evolución que existe entre la lesión primaria y la etapa invasiva, es factible tomar medidas para prevenirlo, detectarlo y tratarlo de manera oportuna y específica, y que además permitan proporcionar una mejor calidad de vida a las pacientes en este grupo poblacional. El desarrollo de vacunas profilácticas permitirá disminuir las tasas de mortalidad por este padecimiento en un futuro mediato, además de que su reciente indicación en la población masculina también será un parteaguas en el control del cáncer cervicouterino.

El presente trabajo tiene como objetivo revisar el avance del conocimiento relativo a aspectos epidemiológicos, de prevención y detección oportuna del cáncer cervicouterino con fines de divulgación y para promover la prevención de este devastador padecimiento.

## Magnitud del cáncer cervicouterino

El cáncer cervicouterino es una de las principales causas de muerte a nivel mundial, con cifras que alcanzan 266,000 fallecimientos de mujeres cada año, los cuales suceden en su mayoría en países de ingresos bajos y medios<sup>1</sup>. Hasta el 86% de los casos y el 88% de las muertes ocurren en países en vías de desarrollo<sup>3</sup>. En América Latina, los países más afectados son Nicaragua, Honduras, El Salvador y

Bolivia, con tasas de incidencia superiores a 35 por 100,000 habitantes. En cuanto a la mortalidad, Puerto Rico es el único país que ha mantenido una tasa de 4 muertes por 100,000 en las últimas cuatro décadas<sup>3</sup>.

En México, el cáncer cervicouterino ocupa el segundo lugar entre las neoplasias en la mujer y constituye uno de los principales problemas de salud pública, con una incidencia del 15.5% y una mortalidad del 12.8%<sup>4</sup>. Se refiere que, en 2008, 10,186 mujeres mexicanas desarrollaron cáncer de cuello uterino y 5,061 fallecieron a causa de este mal<sup>5</sup>. GLOBOCAN reportó que la incidencia de cáncer de cuello uterino en mujeres de 39 años de edad es del 16.7%, considerando esta cifra tan alta como las de otros países en desarrollo<sup>2</sup>. Al interior del país se observa una disparidad en las tasas de mortalidad, donde la población de la región norte es la menos afectada, con tasas que van de 5.3 a 7.9, en tanto que la región central registra tasas de 10.8-12.6 y la región sur es la que destaca, con tasas hasta de 15.4-17.5<sup>3</sup>. Estas cifras muestran un panorama epidemiológico que refleja diferencias importantes que pueden tener su explicación en factores socioculturales como el analfabetismo, la natalidad y accesibilidad a los servicios de salud, los cuales deberán estudiarse con mayor profundidad.

Estudios recientes permiten identificar que las diferencias en las tasas de mortalidad también se ven reflejadas en la distribución de los tipos del VPH<sup>5</sup>. En un metaanálisis con 8,706 casos se encontró que la prevalencia del VPH muestra particularidades en las regiones norte, centro y sur de México. En el norte del país se identificaron con mayor frecuencia los serotipos 16, 58, 18 y 33 del VPH, mientras que en la región central se registraron los tipos 16, 18, 45 y 58 del VPH. En la región sur se observó la presencia de los tipos 16, 18, 31 y 58 del VPH. Estos hallazgos son de enorme relevancia puesto que permitirán diseñar políticas de prevención específicas para cada grupo poblacional, especialmente con el desarrollo de vacunas.

Respecto a la prevalencia del tipo del VPH por grado de lesión, se realizó un estudio en pacientes de clínicas que atienden displasias en diferentes estados de la República

**Tabla 1** Prevalencia de VPH oncogénico por tipo de lesión en mujeres mexicanas

Clasificación	Tipo de VPH	%
Citología normal	VPH-16	6.2
	VPH-59	5.4
	VPH-18	2.6
	VPH-31	1.8
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LGSIL)	VPH-16	22.1
	VPH-18	6.9
	VPH-31	6.7
	VPH-52	3.8
Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HGSIL)	VPH-16	44.3
	VPH-31	7.7
	VPH-52	4.8
	VPH-18	4.6
Cáncer cervicouterino	VPH-16	57
	VPH-18	6.9
	VPH-31	4.6
	VPH-45	3.8

Fuente: Salcedo et al.<sup>4</sup>.

Mexicana, en el que se incluyeron 2,956 muestras, identificándose el VPH en 1,986, lo cual representó el 67.1%<sup>4</sup>. La prevalencia del VPH con base en la clasificación de las pacientes en el momento de incluirlas en el estudio fue: 1) citología normal: se encontró VPH en 344 de 1,020 muestras (33.8%); 2) lesión intraepitelial escamosa de bajo grado: se identificó VPH en 720 de 931 muestras (77.3%); 3) lesión intraepitelial escamosa de alto grado: se observó VPH en 445 de 481 muestras (92.4%); 4) cáncer cervicouterino: se registró VPH en 477 de 524 muestras (91.2%) (tablas 1 y 2).

Los autores extrajeron conclusiones interesantes que requieren profundizar en el estudio de este padecimiento, entre ellas, el hallazgo de que el VPH 16 estuvo presente en 2 de cada 3 pacientes con cáncer cervicouterino (57%). El VPH-18 solo se detectó en < 8% de los casos de cáncer cervicouterino. Su baja prevalencia se puede deber al daño que ocasiona el VPH-18 en la estructura celular, lo cual ocasiona su muerte y por ende su eliminación, además de la inestabilidad genómica generada por la expresión del genoma del VPH-18.

Otro estudio que es importante mencionar es el referente al análisis de la prevalencia por tipo específico de VPH y de VPH con coinfección, realizado en 902 mujeres mexicanas clasificadas en tres grupos: sin lesiones del cuello uterino (controles), con lesiones premalignas y un tercer grupo con cáncer cervicouterino<sup>2</sup>. El estudio se llevó a cabo en clínicas

**Tabla 2** Prevalencia de VPH de bajo riesgo por tipo de lesión en mujeres mexicanas

Clasificación	Tipo de VPH	Rango de %
Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HGSIL)	VPH- 54, 6, 83, 69, 70	2.7-1.0
Cáncer cervicouterino (CC)	VPH-11 VPH-6	0.80.6

Fuente: Salcedo et al.<sup>4</sup>.

ginecológicas de las ciudades de Monterrey, Guadalajara, Tepic, Ciudad de México, Metepec y Tlaxcala. Se aplicó cuestionario a las participantes a fin de conocer su historia sexual y reproductiva y se les tomaron muestras del epitelio del cuello uterino para realizar pruebas de escrutinio y de genotipificación del VPH. Los resultados mostraron la presencia de infección por VPH en el 12.4% en el grupo de control, en el 46.0% de las muestras de neoplasia intraepitelial grado 1 y en el 100% de las muestras de neoplasia intraepitelial grado 3 y de cáncer cervicouterino. El VPH-16 fue el genotipo más prevalente y se detectó en todos los grupos: 3.1, 9.8 y 40.0%, respectivamente.

## Factores de riesgo

Durante la pubertad y el embarazo, la zona del ectocérvix se amplía, lo cual facilita la exposición al VPH y, por tanto, la infección. Esta situación explica por qué el inicio de la vida sexual activa y el primer embarazo a edades tempranas, así como la multiparidad, son de los factores de riesgo más fuertemente asociados al desarrollo de cáncer cervicouterino, además del hecho de tener múltiples parejas que a su vez tienen parejas con múltiples parejas. A este respecto, se encontraron en la población mexicana como factores de riesgo asociados a neoplasia intraepitelial grado 3 y cáncer cervicouterino los siguientes: edad  $\geq 18$  años, > 6 embarazos y  $\geq 3$  partos<sup>2</sup>.

Existen condiciones que promueven la persistencia de la infección por VPH como<sup>1</sup>:

- El tipo de VPH.
- El estado inmunitario, puesto que las personas con afecciones inmunitarias son más propensas a desarrollar infecciones persistentes por VPH y progresión acelerada a lesiones premalignas y cáncer.
- Coinfección con otras infecciones de transmisión sexual como herpes simple, clamidia y gonorrea.
- Tabaquismo.
- Uso de anticonceptivos orales durante más de cinco años.

## Prevención

La identificación del virus del papiloma humano como principal agente etiológico del cáncer cervicouterino ha permitido desarrollar diferentes medidas para su detección y prevención. Existen pruebas convencionales como la citología cervicovaginal, la cual ha permitido reducir la mortalidad en países desarrollados. Un ejemplo de esto es Europa y los Estados Unidos, donde se han realizado estudios acerca de la calidad de la prueba y cuyos resultados indican que tiene un 53% de sensibilidad (IC del 95%: 48.6-57.4%)<sup>3</sup>. Sin embargo, en América Latina la situación es distinta, puesto que a pesar de que la citología cervicovaginal está disponible incluso de manera gratuita en los servicios públicos de salud, como es el caso de México, no se han observado sus efectos en la disminución de la mortalidad por cáncer cervicouterino. Al respecto se señala que «el éxito no reside en la sensibilidad de la prueba, sino en la repetición constante de la misma y en el seguimiento sistematizado de mujeres con anomalías citológicas»<sup>3</sup>. Dicha aseveración muestra la realidad de la situación en esta región del mundo.



**Figura 1** Acciones de prevención del cáncer cervicouterino por nivel de prevención.

Adaptado de: Comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. Geneva: World Health Organization; 2013.

Es así que la prevención del cáncer cervicouterino deberá contemplar líneas de acción dirigidas a la disminución de la incidencia, la morbilidad y la mortalidad, principalmente en grupos de mujeres de bajos recursos, en quienes se ha identificado inequidad en el acceso a programas de escrutinio, prevención y tratamiento.

Por tal motivo, la OMS recomienda que los programas nacionales para la prevención y control del cáncer cervicouterino deben tener la siguiente organización<sup>6</sup>:

- Desarrollo de políticas nacionales y establecimiento de una estructura.
- Planeación de un programa que incluya un sistema efectivo de referencia.
- Programa de implementación.
- Programa de monitorización y evaluación que incluya todos los niveles de atención.

El objetivo principal de los programas de prevención y control del cáncer cervicouterino consiste en reducir la carga de la enfermedad por medio de la prevención y detección oportuna de la infección por el virus del papiloma humano, tratamiento de las lesiones premalignas y provisión de cuidados paliativos a las pacientes afectadas, como se describe en la figura 1.

## Educación para la salud

El primer factor en la prevención es representado por la educación para la salud, definida como: el intercambio de información con el propósito de aumentar la conciencia y el conocimiento acerca de cómo mantenerse sano y prevenir enfermedades, incluyendo información sobre los recursos que están disponibles y los beneficios de acceder a los servicios de salud<sup>7</sup>. Al respecto, el Consenso para la Prevención del Cáncer Cervicouterino en México<sup>8</sup>, celebrado en 2011, propuso dos recomendaciones generales: a) prevención primaria consistente en educación para la prevención del cáncer cervicouterino e inmunización universal y b) prevención secundaria de la enfermedad por medio de la

detección temprana de infecciones o lesiones que pudieran favorecer la carcinogénesis.

En lo que se refiere a la educación para la salud, existen recomendaciones precisas para incrementar el conocimiento acerca del cáncer cervicouterino, entre las que se encuentran<sup>7</sup>:

- Informar a la población acerca del cáncer cervicouterino, sus causas e historia natural.
- Promover la vacuna contra el VPH en las niñas.
- Promover el escrutinio en las mujeres.
- Asegurar que las mujeres con resultados positivos reciban tratamiento cuanto antes.
- Aumentar el conocimiento acerca de los signos y síntomas del cáncer de cuello uterino y alentar a las mujeres a buscar atención si los experimentan.
- Abordar la ignorancia, el miedo, la vergüenza y el estigma relacionados con el VPH y el cáncer de cuello uterino.

## Inmunización

El otro factor de prevención consiste en la inmunización. En la actualidad se encuentran disponibles dos vacunas que brindan protección contra el VPH-16 y el VPH-18, los cuales son causantes del 70% de los casos de cáncer cervicouterino (bivalente) y la que protege además contra el VPH-6 y el VPH-11, los cuales son causa del 90% de las verrugas genitales (tetraivalente)<sup>9</sup>. En Estados Unidos, la vacuna ha sido monitorizada tras su comercialización, tanto por agencias federales como por los laboratorios que la producen, desde junio de 2006 hasta marzo de 2014, y durante este periodo se han aplicado aproximadamente 67 millones de dosis de la vacuna tetraivalente. En el caso de la bivalente se han administrado 719,000 dosis a partir de octubre de 2009 y hasta marzo de 2014. Los efectos adversos documentados a partir de junio de 2006 y hasta marzo de 2014 han sido 25,176, lo cual demuestra que las vacunas contra el VPH son seguras<sup>9</sup>.

En cuanto a la duración exacta de la inmunidad inducida por la vacunación, aún continúa en seguimiento, pero es tranquilizador que en los 10 años posteriores al inicio

de su administración no se ha registrado disminución de la inmunidad en las mujeres que recibieron la vacuna<sup>1</sup>. Existen estudios que refieren que después de 7.3 años de su aplicación, no se habían presentado casos de infección o lesiones citohistológicas asociadas a VPH-16/18<sup>10</sup>. Otro estudio realizado en 2011<sup>11</sup> que incluyó a 3,819 mujeres sin historial de enfermedad del cuello uterino o verrugas genitales en los cinco años previos a la inclusión, mostró en sus resultados que la vacuna produce una respuesta inmunitaria robusta en mujeres de 24-45 años de edad y que la seropositividad de cada uno de los cuatro tipos del VPH excedió del 97% cuatro semanas después de la tercera dosis. Al mes 48, las mujeres estudiadas seguían siendo seropositivas. Los autores concluyeron que la vacuna tetravalente es altamente eficaz en la prevención de enfermedades del aparato genital en mujeres de 45 años de edad con base en los cuatro años de seguimiento.

En otro estudio, con base en el resultado del análisis de tres estudios clínicos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo para evaluar la eficacia profiláctica de la vacuna tetravalente en sujetos que previamente habían sido infectados con  $\geq 1$  de los serotipos contenidos en la vacuna, los autores identificaron seropositividad a VPH 6/11/16/18 en el 8.1, el 2.0, el 11.3 y el 3.7%, respectivamente, de la población de estudio<sup>12</sup>. Los sujetos fueron seguidos por un lapso de 40 meses y ninguno de los que recibieron la vacuna tetravalente desarrollaron enfermedad relacionada con los tipos virales contenidos en la vacuna identificados al momento de ser reclutados como seropositivos y ADN-negativos.

Con la finalidad de evaluar la respuesta inmunitaria contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPHN tras la administración de la vacuna tetravalente en 52 mujeres (19 vacunadas contra VPH-16 y 33 con placebo) que habían recibido previamente la vacuna monovalente contra VPH-16, se realizó un estudio entre 2006 y 2009 en Washington, Estados Unidos<sup>13</sup>. Los resultados mostraron que el 89.5% de las mujeres inmunizadas con la vacuna monovalente y el 9.5% de las que recibieron el placebo presentaron seropositividad al VPH-16. Tras la administración de la primera dosis de la vacuna tetravalente, se observó un considerable incremento en los niveles de anticuerpos receptores del VPH-16 en ambos grupos. La seroconversión contra VPH 6, 11 y 16 resultó positiva pero no sucedió lo mismo con el VPH-18.

Con la finalidad de continuar la vigilancia posterior al otorgamiento de la licencia a la vacuna contra el VPH, en 2008, el Grupo de Expertos en Vacunas y Recomendaciones en Inmunización<sup>14</sup> recomendó a los países considerar el establecimiento de un sistema de vigilancia para monitorizar el impacto de la vacunación en la prevalencia de los diferentes tipos de VPH, la incidencia de anomalías y lesiones premalignas, la incidencia y mortalidad por cáncer invasivo y la incidencia de verrugas anogenitales en el caso de la vacuna tetravalente. En el seguimiento, diferentes autoridades de países del occidente de Europa recomendaron realizar estudios de vigilancia. En Estados Unidos, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades están monitorizando la seguridad y la efectividad de la vacuna tetravalente por medio de protocolos de estudio que tienen como objetivo evaluar la duración de la protección de la vacuna tetravalente, las repercusiones en la incidencia de verrugas anogenitales, la seguridad, la inmunogenicidad

a largo plazo, las actitudes acerca de la vacunación contra el VPH y la carga de la enfermedad, entre otros aspectos (tabla 3)<sup>14</sup>.

### Indicaciones de la vacunación

La OMS recomienda la vacunación contra el VPH por considerarla segura y eficaz para proteger contra el cáncer cervicouterino y emite las siguientes recomendaciones<sup>15</sup>:

- Está indicada en niñas de 9-13 años. Las niñas que reciben una primera dosis de la vacuna contra el VPH antes de la edad de 15 años pueden utilizar dos dosis.
- El intervalo entre las dos dosis debe ser de seis meses. No existe un intervalo máximo entre ambas dosis; sin embargo, se sugiere un intervalo no mayor de 12 a 15 meses. Si el intervalo entre las dosis es inferior a cinco meses, se debe administrar una tercera dosis al menos seis meses después de la primera dosis.
- Los individuos inmunocomprometidos, incluidos aquellos que cursan con infección por VIH, así como las mujeres de 15 años y mayores también deben recibir la vacuna y necesitan tres dosis (a los 0, 1-2, y 6 meses calendario) para estar completamente protegidos.
- La vacuna contra el VPH funciona mejor si se administra antes del inicio de la actividad sexual.
- Todas las niñas en el grupo de edad o en la clase de la escuela/grado/año identificadas como población objetivo por el programa nacional deben recibir la vacuna contra el VPH.
- Las niñas que ya son sexualmente activas también pueden recibir la vacuna contra el VPH, aunque tal vez su eficacia sea menor.
- No se recomienda la aplicación de la vacuna en mujeres embarazadas. En caso de embarazo durante el lapso de aplicación de la vacuna, deberá suspenderse su aplicación hasta el término del embarazo.
- En el caso de que la vacuna se aplique en una mujer embarazada de manera inadvertida, no se requiere intervención alguna, debido a que no contiene virus vivos y no se han observado problemas de salud en las mujeres ni en los niños en los casos en que se ha aplicado de manera incidental.

La OMS<sup>15</sup> también emitió recomendaciones clave para los países acerca de la vacunación contra el VPH:

- Los países deben considerar la introducción de la vacunación contra el VPH cuando: el cáncer del cuello del útero u otras enfermedades relacionadas con el VPH, o ambos, constituyan una prioridad de salud pública.
- La introducción de vacunas es programáticamente factible cuando: puede asegurarse una financiación sustentable; la relación costo-eficacia de las estrategias de vacunación en el país o región ha sido considerada.
- La vacunación contra el VPH debe ser introducida como parte de una estrategia global coordinada para prevenir el cáncer de cuello uterino y otras enfermedades relacionadas con el VPH.
- La introducción de la vacuna contra el VPH no debe socavar o desviar fondos destinados al desarrollo o

**Tabla 3** Características de las vacunas contra el VPH

Características	Tetravalente	Bivalente
Nombre comercial	Gardasil® Silgard® (Merck)	Cervarix® (GlaxoSmithKline)
Tipos de VPH	6, 11, 16 y 18	16 y 18
Número de dosis	2 dosis, la segunda dosis seis meses después de la primera	2 dosis, la segunda dosis seis meses después de la primera
Duración de la protección	No se ha observado disminución en la protección durante el periodo de observación	No se ha observado disminución en la protección durante el periodo de observación
Presentación	Una dosis por vial	Una y dos dosis por vial
Método de administración	Inyección intramuscular de 0.5 ml de solución	Inyección intramuscular de 0.5 ml de solución
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción alérgica severa a cualquier componente de la vacuna o posterior a su aplicación</li> <li>• Reacción febril severa</li> <li>• No recomendada durante el embarazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reacción alérgica severa a cualquier componente de la vacuna o posterior a su aplicación</li> <li>• Reacción febril severa</li> <li>• No recomendada durante el embarazo</li> </ul>
La coadministración con otras vacunas en el adolescente ha sido estudiada y se ha encontrado que es efectiva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis B</li> <li>• Difteria, tétanos/tos ferina</li> <li>• Poliomieltis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Difteria/tétanos/tos ferina</li> <li>• Poliomieltis</li> </ul>
Duración	• 36 meses a 2-8 °C	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vial con 1 dosis: 48 meses a 2-8 °C</li> <li>• Vial con 2 dosis: 36 meses a 2-8 °C</li> </ul>

Adaptado de: Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Chapter 4.<sup>15</sup>.

mantenimiento de programas de detección eficaces para el cáncer de cuello uterino.

## Conclusiones

- La vacunación contra el VPH produce una respuesta inmunitaria superior a la que produce la infección natural. A este respecto, los resultados de estudios muestran que existe una mayor producción de anticuerpos en niñas menores de 15 años que en aquellas que son vacunadas después de esta edad<sup>1</sup>.
- Las vacunas bivalente y tetravalente producen altos niveles de protección contra el cáncer por los tipos 16 y 18 del VPH en el 93-99% de las mujeres, lo cual en un futuro reducirá de manera significativa los índices de casos nuevos de cáncer invasivo. En el caso de la tetravalente, además previene contra las verrugas anogenitales asociadas a VPH 6 y 11.
- La vacuna tetravalente ha sido evaluada ampliamente por medio de protocolos distintos y en diferentes contextos, lo cual ha permitido establecer su seguridad y eficacia<sup>14</sup>.

## Financiación

Los autores del presente trabajo no recibieron ningún patrocinio para llevarlo a cabo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Chapter 1. Background. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.
2. Aguilar-Lemarroy A, Vallejo-Ruiz V, Cortés-Gutiérrez E, et al. Women with normal cytology, precancerous lesions, and cervical cancer: type-specific prevalence and HPV coinfections. *J Med Virol*. 2015;87:871-84.
3. Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, et al. *Salud Pública de México*. 2010;52:544-59.
4. Salcedo M, Pina-Sanchez, Vallejo Ruiz V, et al. Human papillomavirus genotypes among females in Mexico: a study from the Mexican Institute for Social Security. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(23):10061-6.
5. Peralta-Rodríguez R, Romero-Morelos P, Villegas-Ruiz V, et al. Prevalence of human papillomavirus in the cervical epithelium of Mexican woman: meta-analysis. *Infections Agents and Cancer* 2012; 7:34. [consultado 2 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.infectagentscancer.com/content/7/1/34>.
6. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Chapter 2. Essentials for cervical cancer prevention and control programs. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014.
7. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Chapter 3. Community mobilization, education and counselling. 2nd edition. Geneva: World Health Organization; 2014.
8. Ambe A, Moreno JA, Lazcano E, et al. Consenso para la prevención del cáncer cervicouterino en México. *Ginecol Obstet Mex*. 2011;79:785-7.
9. Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, et al. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014-United

- States. Morbidity and mortality weekly report. Centers for Disease Control and Prevention. 2014;63:613–41.
10. Carvalho ND, Teixeira J, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine*. 2010;28:6247–55.
  11. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttihum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *British Journal of Cancer*. 2011;1–10.
  12. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, et al. Evaluation of quadrivalent HPV 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Human Vaccines*. 2009;5:696–704.
  13. Rahbar AR, Alvarez F, Bryan J, et al. Evidence of immune memory 8.5 years following administration a prophylactic human papillomavirus type 16 vaccine. *Journal of Clinical Virology*. 2012;53:239–43.
  14. Bonanni P, Cohet C, Kjaer S, et al. A summary of the port-licensure surveillance initiatives for GARDASIL/SILGARD. *Vaccine*. 2010;28:4719–30.
  15. Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Chapter 4. HPV Vaccination. 2nd ed. Geneva: World Health Organization; 2014.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Desregulación de microARN específicos en la progresión del cáncer de páncreas



Luis Tume<sup>a,\*</sup> y Ruth Aquino-Ordinola<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Laboratorio de Biología Molecular y Bioinformática, Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Facultad de Ciencias y Filosofía, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

<sup>b</sup> Laboratorio de Biología Molecular, Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional de Tumbes, Tumbes, Perú

Recibido el 6 de abril de 2015; aceptado el 5 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 10 de septiembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

MicroARN;  
Desregulación;  
Diagnóstico;  
Cáncer de páncreas

**Resumen** El cáncer de páncreas es una de las enfermedades más devastadoras en todo el mundo, especialmente en los países desarrollados. Ninguna de las actuales tecnologías médicas ha mostrado ser eficaz en la detección temprana para la reducción de la morbilidad asociada a esta enfermedad. Recientemente, los microARN (miARN) han sido involucrados en la patogenia del cáncer, en la apoptosis y en el crecimiento celular, lo cual sugiere su posible función como supresores de tumores u oncogenes. Por lo tanto, se requiere una mejor comprensión de la base molecular de los miARN en el cáncer de páncreas para la identificación de nuevas dianas terapéuticas. En la presente revisión, examinamos investigaciones recientes sobre la desregulación de miARN en el cáncer de páncreas, ya sea por regulación a la baja (miR-96, miR-216, miR-100, miR-183, miR-494, miR-491-4p, miR-217, miR-150, miR-218, miR-145 y miR-23) o por sobreexpresión (miR-21, miR-155, miR-191, miR-182 y miR-194 y miR-371). Además, proponemos que, en el futuro, estos miARN podrían utilizarse en el diagnóstico temprano para un tratamiento más efectivo de esta enfermedad.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

MicroRNAs;  
Dysregulation;  
Diagnosis;  
Pancreatic cancer

### Dysregulation of specific microRNAs in pancreatic cancer progression

**Abstract** Pancreatic cancer is one of the most devastating diseases worldwide, especially in developed countries. None of the current medical technologies has shown to be effective in early detection for the reduction of mortality/morbidity associated with this disease. Recently, microRNAs have been implicated in cancer pathogenesis, apoptosis, and cell growth, which suggests their possible function as tumour or oncogene suppressors. Thus, a better understanding of the molecular basis of pancreatic cancer microRNAs (miR)

\* Autor para correspondencia: Av. Honorio Delgado, 430. San Martín de Porres, Lima 31, Perú. Tel.: +51-73-985985761.  
Correo electrónico: luisferscr@gmail.com (L. Tume).

is required for the identification of new therapeutic targets. In this review, a discussion is presented on recent research on microRNAs dysregulation in pancreatic cancer, either by downregulation (miR-96, miR-216, miR-100, miR-183, miR-494, miR-491-4p, miR-217, miR-150, miR-218, miR-145 and miR-23) or upregulation (miR-21, miR-155, miR-191, miR-182 and miR-194 and miR-371). Moreover, it is proposed that, in the future, these microRNAs could be used in early diagnosis for a more effective treatment of this disease.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El cáncer de páncreas es el noveno cáncer más frecuente y presenta una tasa de supervivencia a 5 años inferior al 10%<sup>1-5</sup>. Este tipo de cáncer tiene un mal pronóstico debido al diagnóstico tardío y al uso de tratamientos multimodales ineficaces<sup>1,2</sup>. Este mal pronóstico se ha atribuido a la desregulación de unas secuencias cortas de ARN de aproximadamente 19-21 nucleótidos de longitud, llamados microARN (miARN), los cuales regulan la expresión de proteínas clave que intervienen en diversos procesos celulares<sup>3,4</sup>.

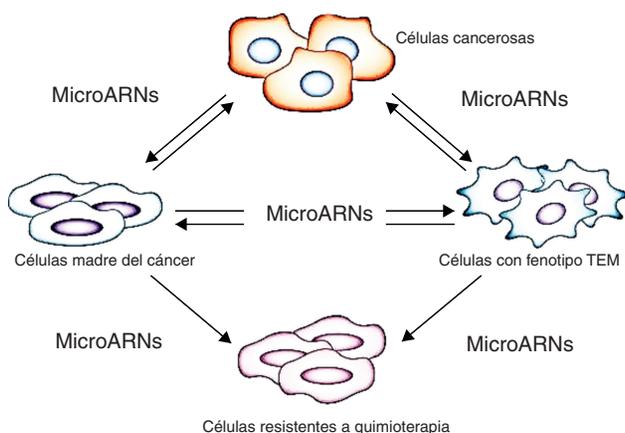
Los miARN regulan la expresión de genes de interés en forma dependiente de una secuencia muy específica. Los miARN regulan los niveles de expresión en sitios de unión como la región no traducida denominada UTR del extremo 3' del ARN mensajero<sup>5</sup>. En muchos estudios los miARN se han validado para mostrar una alteración generalizada de la función en muchos tipos de cáncer. Existen miARN oncogénicos que pueden estar implicados en redes epigenéticas involucradas en esta enfermedad; sobre todo se ha destacado su papel en la resistencia a los medicamentos quimioterapéuticos, así como en la transición fenotípica epitelial-mesenquimatosa (proceso que se presenta en la metástasis)<sup>6</sup> (fig. 1). Por ejemplo, hay miARN específicos (miR-21, miR-155 y miR-200) identificados tanto en tejidos

pancreáticos como en sangre en pacientes con cáncer, mientras que otros son responsables de cambios de expresión de genes supresores de tumores, genes de proteínas de reparación del ADN, del ciclo celular y de la invasión celular<sup>5,6</sup>.

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que las opciones terapéuticas actuales para el cáncer de páncreas no son adecuadas y no satisfacen los criterios de curación. Aunque en la última década la investigación ha mostrado nuevas opciones terapéuticas muy interesantes y prometedoras para estos pacientes mediante diferentes enfoques, el éxito clínico solo ha sido menor<sup>6</sup>. Por lo tanto, persiste una necesidad urgente de nuevos enfoques que aborden la detección temprana así como nuevas opciones terapéuticas en el cáncer de páncreas. En la presente revisión analizamos el papel que desempeñan miARN específicos en la progresión de la enfermedad y proponemos que estos podrían ser utilizados para la aplicación de nuevas terapias, así como en el diagnóstico temprano para un tratamiento más efectivo.

## MicroARN y su relación con el cáncer

Los miARN son pequeñas secuencias de ARN de aproximadamente 19-25 nucleótidos de longitud que funcionan como reguladores de la expresión de genes por medio de un mecanismo preservado en el transcurso de la evolución de los metazoos, plantas, virus y bacterias, sobre todo a nivel transcripcional y postranscripcional<sup>7</sup>. Los miARN regulan en última instancia la expresión de genes de interés que participan en procesos reguladores críticos que, al ser atrofiados, conducen al cáncer. En el páncreas, los niveles elevados de expresión de ciertos miARN son indicativos de la gravedad de la enfermedad. En la actualidad, las funciones críticas de los miARN se han establecido en la regulación del sistema inmunitario, en la proliferación, la diferenciación y el desarrollo celular, en el ciclo celular y en el cáncer. Los miARN desempeñan un papel esencial en la actividad maligna, ya sea como supresores de tumores o como oncogenes. Así, el descubrimiento de nuevos miARN probablemente cambiará el panorama de la genética y la epigenética del cáncer, la cual incluso desempeña un papel sumamente importante en las células madre del cáncer. Perfiles significativamente diferentes de miARN se pueden asignar a varios tipos de tumores y en diferentes etapas como "firmas" fenotípicas que podrían utilizarse en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento<sup>8</sup>. En este marco, varios estudios recientes han



**Figura 1** Presencia de microARN en los procesos de diferenciación de un fenotipo a otro en el cáncer. TEM: transición epitelial-mesenquimatosa.

revelado que los miARN son detectables en forma estable en líquidos corporales como el plasma/suero y la orina<sup>9</sup>.

### MicroARN regulados a la baja en el cáncer de páncreas

#### MicroARN-96

En experimentos con líneas celulares, la sobreexpresión de miR-96 normalmente inhibe la proliferación, migración e invasión celular. Por lo tanto, la regulación a la baja del miR-96 en el cáncer de páncreas es sumamente notoria también en experimentos *in vivo*. Tanaka et al.<sup>10</sup> reportaron el importante papel de miR-96 a través de la sobreexpresión de la oncoproteína del sitio de integración viral ecotrópica (EVI1). El EVI1, normalmente ausente en el conducto pancreático, es un marcador bien difundido a través del espectro de precursores del adenocarcinoma ductal pancreático (PDAC), y actúa sobreexpresando la expresión de KRAS (participa en las vías de señalización celular, el crecimiento de las células y la apoptosis) a través de la supresión de miR-96, un potente supresor de KRAS. Yu et al.<sup>11</sup> indujeron la expresión ectópica de miR-96 a través de un precursor de miARN sintético, inhibiendo así a KRAS, regulando la señalización mediada por Akt y activando la apoptosis. El análisis del potencial de los sitios diana de los miARN, utilizando los algoritmos de predicción miRanda, TargetScan<sup>and</sup> PicTar, mostró que, efectivamente, miR-96 se dirige a la región no traducida del extremo 3' (3' UTR) del ARN mensajero de la cinasa NUAK1, una proteína que funciona como oncogén en las células de cáncer de pulmón, mama, cerebro y que se encuentra especialmente sobreexpresada en el cáncer pancreático<sup>12</sup>. Además, otra expresión aberrante que es blanco del miR-96 en el cáncer de páncreas es el canal de potasio relacionado con el éter "a-go-go" humano (HERG1). El silenciamiento de HERG1 inhibe de forma prolonga la capacidad oncogénica *in vitro*, así como la metástasis en líneas celulares de ratón<sup>13</sup>.

Existe una estrecha relación entre miR-96-5p/-182-5p y GPC1 (Glipican-1), el cual inactiva el punto de control G1/S y promueve la replicación del ADN. La expresión de miR-96-5p/-182-5p presenta una en relación baja/alta en los carcinomas pancreáticos, especialmente en los pacientes con poca esperanza de vida. En experimentos con transfección de un miR-96-5p en líneas de células de cáncer de páncreas panc-1 y BxPC-3 se observa una activación del punto de control G0/G1 y un incremento en la tasa de apoptosis de células malignas<sup>14</sup>.

#### MicroARN-216

En tejidos de cáncer de páncreas es frecuente encontrar miR-216 expresado conjuntamente con miR-217<sup>15</sup>. Así, miR-216a se encuentra significativamente regulado a la baja en varios tipos de cáncer, y existe evidencia de que silencia oncogenes clave en el proceso de metástasis. Los análisis bioinformáticos y los ensayos de genes reporteros luciferasa han mostrado que la cinasa Janus 2 (JAK2) es un blanco directo de miR-216. Además, el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) también es regulado a la baja por miR-216a, en tanto que la introducción de pequeñas cadenas de anti-miR-216a tiene el efecto contrario.

Varios experimentos han mostrado que el tratamiento con miR-216a en líneas de cáncer pancreático inhibe notoriamente el crecimiento celular y promueve la apoptosis de células malignas<sup>16</sup>.

#### MicroARN-100

En el cáncer pancreático, la transfección con un vector lentiviral que contiene un análogo de miR-100 (lv-miR-100) es capaz de sobreregular la expresión endógena de miR-100, inhibiendo la proliferación celular e incrementando la sensibilidad a ciertos medicamentos antineoplásicos como cisplatino. La sobreexpresión de miR-100 conduce a una inhibición significativa de la formación de tumores pancreáticos *in vitro*. El fundamento de esta capacidad antineoplásica radica en que se silencia el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 3 (FGFR3) y el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IFG-1); un efecto similar ocurre cuando se elimina el gen *FGFR3*<sup>17-19</sup>.

#### MicroARN-183

En los tejidos y líneas celulares de PDAC se observa baja expresión de miR-183<sup>20</sup>, que regulado a la baja se relaciona estrechamente con el grado de los tumores, la metástasis y el potencial de cambio de fenotipo de epitelial a mesenquimatoso, así como con la etapa TNM: tumor primario (T); si las células cancerosas se han diseminado a los ganglios linfáticos cercanos (regionales) (N), y si ha ocurrido metástasis (M). Zhou et al.<sup>21</sup> revelaron que la expresión de Bmi-1 (sitio de integración proviral 1 común en el virus de leucemia murina de Moloney) se correlacionó inversamente con miR-183. Tras el silenciamiento de Bmi-1 o la sobreexpresión de miR-183, los niveles de expresión de las ciclinas D1 y de las cinasas dependientes de ciclina (CDK) 2 y CDK4 disminuyeron. Los miembros de la familia miR-183, ya sea individualmente o en agrupamientos (*clusters*), pueden utilizarse para el pronóstico de esta enfermedad y como futuras terapias antineoplásicas menos invasivas<sup>22</sup>.

#### MicroARN-494

Estudios recientes indican que la desregulación de la  $\beta$ -catenina y el activador transcripcional FOXM1 median la oncogénesis, pero los mecanismos mediante los cuales estas proteínas son desreguladas no están claros. Li et al.<sup>23</sup> identificaron que miR-494 actúa como regulador negativo de los niveles de FOXM1 en células de PDAC, y también encontraron que los niveles de este miARN fueron más bajos en muestras de PDAC en relación con tejidos no tumorales. La pérdida de respuesta de las células de PDAC al factor de crecimiento transformante  $\beta$  se debe a la deficiencia de SMAD4 y a la expresión reducida de miR-494. La expresión de miR-494 en el PDAC produce los mismos efectos que si se redujera la expresión de FOXM1 o se bloqueara la translocación nuclear de la  $\beta$ -catenina, reduciendo la proliferación, migración e invasión celular; asimismo, incrementa la sensibilidad a gemcitabina. Además, la reducción de la expresión de miR-494 se ha correlacionado de forma consistente con la metástasis de PDAC y con una drástica reducción de los tiempos de supervivencia de los pacientes.

### MicroARN491-5p

Se ha evidenciado que varios miARN regulan el supresor tumoral p53<sup>24</sup>, un gen mutado con frecuencia en la mayoría de los tipos de cáncer<sup>25</sup>. MiR491-5p muestra un nivel de expresión significativamente elevado en el tejido pancreático sin enfermedades, y la diferencia es notoriamente drástica cuando dichos tejidos entran en proceso de carcinogénesis. Con la ayuda de programas bioinformáticos de identificación de genes diana de este miARN, se ha podido dilucidar que tanto Bcl-XL (inhibidora apoptótica) como p53 contienen sitios que reconocen miR-491-5p en sus regiones no traducidas del ARN mensajero 3' (UTRs)<sup>24,25</sup>. La expresión elevada de miR-491-5p en líneas de células de cáncer de páncreas (p. ej., SW1990) inhibe de manera efectiva los niveles elevados de proliferación celular. Además, miR491-5p también inhibe de manera notoria vías de señalización mitogénicas como STAT3 y PI-3K/Akt, pero no Ras/MAPK<sup>26</sup>.

### MicroARN-217

Este miARN es regulado a la baja en pacientes con pancreatitis crónica y cáncer de páncreas, así como en células de pacientes tratados con TGF- $\beta$ 1. El miR-217 se correlaciona negativamente con su blanco SIRT1. Además, ya sea por expresión ectópica de miR-217 o por inhibición de SIRT1, sorprendentemente se produce una inducción a una transición fenotípica de mesenquimatoso a epitelial (un fenómeno contrario ocurre en la metástasis). Se presume que la transición epitelial-mesenquimatoso (TEM) es una respuesta inducida por la inflamación que puede desempeñar un papel central en la oncogénesis tanto de tejidos de cáncer de páncreas como de pancreatitis crónica. Información clínica obtenida de algunos pacientes con pancreatitis crónica demuestra que la regulación a la baja de miR-217 se correlaciona de forma positiva con el último estado tumoral, la invasión linfática, la infiltración vascular y la metástasis a distancia<sup>27,28</sup>. Además, en las neoplasias mucinosas papilares intraductales (IPMN) la desregulación de este miARN es precursora de la transformación de lesiones quísticas en lesiones pancreáticas a través de los mismos mecanismos, acompañado por otros miARN (miR-138, miR-195, miR-204, miR-216a, miR-217, miR-218, miR-802, miR-155, miR-214, miR-26a, miR-30b, miR-31, y miR-125) en esta afección<sup>29</sup>.

### MicroARN-150

La familia del miR-150 conforma un grupo de nuevos supresores de tumores que promueven notoriamente la apoptosis en el cáncer de páncreas<sup>30</sup>. Además, la expresión de los miembros de esta familia (miR-150, miR-150\*, miR-150-5p) son regulados a la baja en la mayoría de los casos de tumores, lo que sugiere que su restauración terapéutica puede servir como estrategia para tratar el cáncer pancreático en etapas tempranas y finales. Arora et al.<sup>31</sup> desarrollaron un sistema de liberación de miR-150 basado en nanopartículas y ensayado eficientemente *in vitro*. Por otra parte, la expresión del miR-150\* produce una disminución de la expresión del oncogén c-Myb<sup>32</sup>.

### MicroARN-218

Previamente, He et al.<sup>33</sup> establecieron una estrategia de evaluación para encontrar miARN relacionados con la

metástasis linfática del cáncer de páncreas y exploraron los genes diana de varios miARN. Estos investigadores encontraron, con análisis de micromatrices, 4 miARN (miR-663, miR-145, miR-218 y let-7) relacionados con el fenómeno de la metástasis. De este grupo, el miR-218 se encontraba significativamente regulado a la baja en la línea celular BxPC-3-LN. Hay pacientes con metástasis a ganglios linfáticos que efectivamente muestran una baja expresión de miR-218, en comparación con pacientes sin este tipo de metástasis. Además, los miR-218 son sumamente importantes debido a que suprimen la expresión de ROBO1 (una proteína expresada en el cáncer) uniéndose a una región muy específica del ARN mensajero en el extremo 3'UTR (sitios 971-978 de toda la longitud del ARN mensajero)<sup>34,35</sup>.

### MicroARN-145

La expresión de miR-145 se ha correlacionado inversamente con la expresión de la mucina 13 (MUC13) en el cáncer pancreático y otros tipos de cáncer. miR-145 se encuentra presente de forma predominante en tejidos de páncreas normales y en lesiones precursoras de PDAC denominadas PanIN I y, con el desarrollo de la enfermedad, su expresión se va suprimiendo de forma progresiva. Notablemente, la transfección de miR-145 inhibe la proliferación y la invasión celular, y mejora la sensibilidad a la gemcitabina. Este miARN produce una reducción de HER2, P-AKT, PAK1 y un incremento de p53<sup>36</sup>.

### MicroARN-23b, 23a

El cáncer de páncreas exhibe un nivel más alto de autofagia que otros tipos de cáncer, lo cual puede estar correlacionado con su ausencia de respuesta a los tratamientos convencionales para su eliminación. En este marco, miR-23b resulta ser un potente inhibidor de la autofagia dirigiéndose hacia la región 3'UTR del gen relacionado con la autofagia (ATG12); de este modo, la disminución de los niveles de autofagia promueve efectivamente la muerte de las células cancerosas sometidas al tratamiento<sup>37,38</sup>. Listing et al.<sup>39</sup> distinguieron, en líneas celulares de PDAC, que miR-23a y/o miR-24 median el silenciamiento de la expresión de los genes *FZD5*, *HNF1B* y/o *TMEM92*.

## MicroARN sobrerregulados en el cáncer de páncreas

### MicroARN-21

Evidencia creciente revela la elevada expresión de miR-21 en varios tipos de cáncer<sup>40</sup>. Donahue et al.<sup>41</sup> estudiaron la respuesta de células de cáncer de páncreas resistentes a gemcitabina o a 5-fluorouracilo (5-FU), y encontraron que, efectivamente, miR-21 se encuentra fuertemente expresado en el 75% de los tumores. Los altos niveles del miR-21 se correlacionan significativamente con la disminución de la supervivencia y la invasión a ganglios linfáticos, lo que sugiere que es uno de los principales mediadores de la oncogénesis<sup>42</sup>. Este miARN, junto con miR-483-3p, ha sido de mucha utilidad para discriminar entre tejidos pancreáticos normales y cancerosos<sup>43,44</sup>.

### MicroARN-155

Actúa como inhibidor de la expresión de la proteína supresora de la señalización de citocinas 1 (SOCS1), la cual es sobrerregulada cuando se inhibe miR-155 y regulada a la baja cuando se incrementa miR-155. Se debe tener en cuenta que la expresión del transductor de la señal P y activador de la transcripción 3 STAT3 se encuentra estrechamente sincronizada con miR-155<sup>45,46</sup>.

### MicroARN-191

Desempeña una función prooncogénica en el cáncer de páncreas y es expresado anormalmente por los tejidos cancerosos. Regula importantes procesos celulares, como la proliferación, la diferenciación, la migración y la apoptosis, y tiene como blanco importantes factores de transcripción, remodeladores de la cromática y genes asociados al ciclo celular<sup>47</sup>. A escala molecular, la predicción bioinformática y el análisis de expresión de proteínas sugieren que miR-191 puede inhibir los niveles de proteína del sistema ubiquitina-proteosoma (UPS), el cual desempeña un papel importante en la supresión de la proliferación celular y el crecimiento de las proteínas involucradas en el desarrollo celular<sup>48</sup>. Además, existe una correlación sumamente importante entre el mecanismo del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1) y la expresión de miR-191 en los tumores pancreáticos<sup>49</sup>.

### MicroARN-182

Es sobreexpresado por varios tumores y se asocia a características clínicas adversas. Los niveles circulantes de miR-182 en el cáncer de páncreas son más altos que en los pacientes con pancreatitis crónica. El índice diagnóstico con el miR-182 circulante, ya sea de manera libre o contenido en exosomas (vesículas extracelulares que contienen material para la comunicación celular), es más alto en que con el antígeno carbohidrato CA 19-9, normalmente utilizado para la detección del cáncer. No obstante, se debe tener en cuenta que la combinación de ambos marcadores genera una sensibilidad del 84.68% y una especificidad del 86.77%<sup>50</sup>.

### MicroARN-194

La cantidad de miR-194 en el suero de pacientes con PDAC es mucho mayor que en los pacientes con adenocarcinoma duodenal, lo cual indica que podría ser sumamente útil para el diagnóstico y descartar carcinomas dependiendo de su ubicación. El miR-194 tiene una sensibilidad del 54.3% y una especificidad del 57.5% para discriminar pacientes con PDAC de aquellos sin ningún tipo de cáncer. A pesar de estos bajos niveles de resultados, si se combina con miR-192, la sensibilidad se incrementa al 84% y la especificidad al 75%. La expresión ectópica de miR-194 en la línea celular PANC-1 mejora la proliferación, la migración y la formación de colonias, lo cual a su vez se relaciona con la disminución de proteínas supresoras tumorales como DACH1<sup>51</sup>.

### MicroARN-371

Dos miARN que pertenecen a esta familia, miR-371-5p y miR-371a-3p, se encuentran sobrerregulados en los tejidos. Cabe señalar que 3p se refiere a la cadena codificante del miARN y 5p a la cadena no codificante, las cuales maduran para convertirse en miARN y ejercen su función de silenciamiento de genes<sup>52</sup>. Los pacientes con altos niveles de expresión de miR-371-5p experimentan una supervivencia más corta que aquellos en que los niveles son bajos. Los ensayos *in vitro* muestran que la sobreexpresión de miR-371-5p genera un incremento en el crecimiento descontrolado de las células, fenómeno asociado a una baja regulación del inhibidor del crecimiento 1 (ING1). Esto se debe a que el ING1, a su vez, inhibe la expresión de miR-371-5p en la región promotora<sup>53</sup>. Por lo tanto, miR-371-5p puede ponerse a prueba como un nuevo factor pronóstico y para aplicaciones terapéuticas futuras.

### Conclusión

El cáncer de páncreas, como una enfermedad maligna muy agresiva, presenta varios miARN desregulados que, a su vez, indican la desregulación de ciertas proteínas involucradas en el desarrollo normal de las células, lo cual se traduce en un mal pronóstico para los pacientes. En condiciones normales, estos miARN regulan la expresión de múltiples genes con alta eficiencia y especificidad, ya sean oncogenes o genes oncosupresores. La regulación anormal de genes "blanco" de los miARN es responsable de que los tejidos de los tumores del cáncer de páncreas muestren resistencia a terapias convencionales como la quimioterapia. El cáncer de páncreas muestra un patrón de miARN regulados a la baja y sobrerregulados que podrían utilizarse en el diagnóstico temprano y como blanco para los tratamientos antineoplásicos.

### Financiamiento

Los no autores no recibieron ningún financiamiento para realizar este manuscrito.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Referencias

1. Chitkara D, Mittal A, Mahato RI. miRNAs in pancreatic cancer: Therapeutic potential, delivery challenges and strategies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;81:34–52.
2. Hasegawa S, Eguchi H, Nagano H, et al. MicroRNA-1246 expression associated with CCNG2-mediated chemoresistance and stemness in pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2014;111:1572–80.
3. Güngör C, Hofmann BT, Wolters-Eisfeld G, et al. Pancreatic cancer. *Br J Pharmacol.* 2014;171:849–58.
4. Partensky C. Toward a better understanding of pancreatic ductal adenocarcinoma: glimmers of hope? *Pancreas.* 2013;42(5):729–39.
5. Zhou H, Rigoutsos I. MiR-103a-3p targets the 5' UTR of GPRC5A in pancreatic cells. *RNA.* 2014;20(9):1431–9.

6. Tang YT, Xu XH, Yang XD, et al. Role of non-coding RNAs in pancreatic cancer: the bane of the microworld. *World J Gastroenterol.* 2014;20:9405–17.
7. Mardin WA, Mees ST. MicroRNAs: novel diagnostic and therapeutic tools for pancreatic ductal adenocarcinoma? *Ann Surg Oncol.* 2009;16:3183–9.
8. Ahmad J, Hasnain SE, Siddiqui MA, et al. MicroRNA in carcinogenesis and cancer diagnostics: a new paradigm. *Indian J Med Res.* 2013;137:680–94.
9. Takasaki S. Roles of MicroRNAs in Cancers and Development. *Methods Mol Biol.* 2015;1218:375–413.
10. Tanaka M, Suzuki HI, Shibahara J, et al. EVI1 oncogene promotes KRAS pathway through suppression of microRNA-96 in pancreatic carcinogenesis. *Oncogene.* 2014;33:2454–63.
11. Yu S, Lu Z, Liu C, et al. miRNA-96 suppresses KRAS and functions as a tumor suppressor gene in pancreatic cancer. *Cancer Res.* 2010;70:6015–25.
12. Huang X, Lv W, Zhang JH, et al. miR 96 functions as a tumor suppressor gene by targeting NUA1 in pancreatic cancer. *Int J Mol Med.* 2014;34:1599–605.
13. Feng J, Yu J, Pan X, et al. HERG1 functions as an oncogene in pancreatic cancer and is downregulated by miR-96. *Oncotarget.* 2014;5:5832–44.
14. Li C, Du X, Tai S, et al. GPC1 regulated by miR-96-5p, rather than miR-182-5p, in inhibition of pancreatic carcinoma cell proliferation. *Int J Mol Sci.* 2014;15:6314–27.
15. Szafranska AE, Davison TS, John J, et al. MicroRNA expression alterations are linked to tumorigenesis and non-neoplastic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncogene.* 2007;26:4442–52.
16. Wang S, Chen X, Tang M. MicroRNA-216a inhibits pancreatic cancer by directly targeting Janus kinase 2. *Oncol Rep.* 2014;32:2824–30.
17. Li Z, Li X, Yu C, et al. MicroRNA-100 regulates pancreatic cancer cells growth and sensitivity to chemotherapy through targeting FGFR3. *Tumour Biol.* 2014;35:11751–9.
18. Huang JS, Egger ME, Grizzle WE, et al. MicroRNA-100 regulates IGF1-receptor expression in metastatic pancreatic cancer cells. *Biotech Histochem.* 2013;88:397–402.
19. Panarelli NC, Chen YT, Zhou XK, et al. MicroRNA expression aids the preoperative diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2012;41:685–90.
20. Steele CW, Oien KA, McKay CJ, et al. Clinical potential of microRNAs in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas.* 2011;40:1165–71.
21. Zhou L, Zhang WG, Wang DS, et al. MicroRNA-183 is involved in cell proliferation, survival and poor prognosis in pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating Bmi-1. *Oncol Rep.* 2014;32:1734–40.
22. Zhang QH, Sun HM, Zheng RZ, et al. Meta-analysis of microRNA-183 family expression in human cancer studies comparing cancer tissues with noncancerous tissues. *Gene.* 2013;527:26–32.
23. Li L, Li Z, Kong X, et al. Down-regulation of microRNA-494 via loss of SMAD4 increases FOXM1 and  $\beta$ -catenin signaling in pancreatic ductal adenocarcinoma cells. *Gastroenterology.* 2014;147:485–97.
24. Li XL, Jones MF, Subramanian M, et al. Mutant p53 exerts oncogenic effects through microRNAs and their target gene networks. *FEBS Lett.* 2014;588:2610–5.
25. Bisio A, De Sanctis V, Del Vecovo V, et al. Identification of new p53 target microRNAs by bioinformatics and functional analysis. *BMC Cancer.* 2013;13:552.
26. Guo R, Wang Y, Shi WY, et al. MicroRNA miR-491-5p targeting both TP53 and Bcl-XL induces cell apoptosis in SW1990 pancreatic cancer cells through mitochondria mediated pathway. *Molecules.* 2012;17:14733–47.
27. Zhao G, Deng S, Zhu S, et al. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer demonstrate active epithelial-mesenchymal transition profile, regulated by miR-217-SIRT1 pathway. *Cancer Lett.* 2014;355:184–91.
28. Deng S, Zhu S, Wang B, et al. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer demonstrate active epithelial-mesenchymal transition profile, regulated by miR-217-SIRT1 pathway. *Cancer Lett.* 2014;355:184–91.
29. Wang J, Raimondo M, Guha S, et al. Circulating microRNAs in Pancreatic Juice as Candidate Biomarkers of Pancreatic Cancer. *J Cancer.* 2014;5:696–705.
30. Sun Y, Jin XL, Zhang TT, et al. MiR-150-5p inhibits the proliferation and promoted apoptosis of pancreatic cancer cells. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2013;42:460–4.
31. Arora S, Swaminathan SK, Kirtane A, et al. Synthesis, characterization, and evaluation of poly (D,L-lactide-co-glycolide)-based nanoformulation of miRNA-150: potential implications for pancreatic cancer therapy. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:2933–42.
32. Farhana L, Dawson MI, Murshed F, et al. Upregulation of miR-150\* and miR-630 induces apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting IGF-1R. *PLoS One.* 2013;8:e61015.
33. He H, Hao SJ, Yao L, et al. MicroRNA-218 inhibits cell invasion and migration of pancreatic cancer via regulating ROBO1. *Cancer Biol Ther.* 2014;15:1333–9.
34. He H, Di Y, Liang M, Yang F, et al. The microRNA-218 and ROBO-1 signaling axis correlates with the lymphatic metastasis of pancreatic cancer. *Oncol Rep.* 2013;30:651–8.
35. Zhu Z, Xu Y, Du J, et al. Expression of microRNA-218 in human pancreatic ductal adenocarcinoma and its correlation with tumor progression and patient survival. *J Surg Oncol.* 2014;109:89–94.
36. Khan S, Ebeling MC, Zaman MS, et al. MicroRNA-145 targets MUC13 and suppresses growth and invasion of pancreatic cancer. *Oncotarget.* 2014;5:7599–600.
37. Wang P, Zhang L, Chen Z, et al. MicroRNA targets autophagy in pancreatic cancer cells during cancer therapy. *Autophagy.* 2013;9:2171–80.
38. Wang P, Zhang J, Zhang L, et al. MicroRNA 23b regulates autophagy associated with radioresistance of pancreatic cancer cells. *Gastroenterology.* 2013;145:1133–40, e12.
39. Listing H, Mardin WA, Wohlfromm S, et al. MiR-23a/-24-induced gene silencing results in mesothelial cell integration of pancreatic cancer. *Br J Cancer.* 2014;112:131–9.
40. Zhu W, Xu B. MicroRNA-21 identified as predictor of cancer outcome: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9, e103373.
41. Donahue TR, Nguyen AH, Moughan J, et al. Stromal MicroRNA-21 levels predict response to 5-fluorouracil in patients with pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 2014;110:952–9.
42. Kadera BE, Li L, Toste PA, et al. MicroRNA-21 in pancreatic ductal adenocarcinoma tumor-associated fibroblasts promotes metastasis. *PLoS One.* 2013;8, e71978.
43. Zhu W, Xu B. MicroRNA-21 identified as predictor of cancer outcome: a meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9, e103373.
44. Ryu JK, Matthaei H, Dal Molin M, et al. Elevated microRNA miR-21 levels in pancreatic cyst fluid are predictive of mucinous precursor lesions of ductal adenocarcinoma. *Pancreatol.* 2011;11:343–50.
45. Huang C, Li H, Wu W, et al. Regulation of miR-155 affects pancreatic cancer cell invasiveness and migration by modulating the STAT3 signaling pathway through SOCS1. *Oncol Rep.* 2013;30:1223–30.
46. Zhao XD, Zhang W, Liang HJ, et al. Overexpression of miR -155 promotes proliferation and invasion of human laryngeal squamous cell carcinoma via targeting SOCS1 and STAT3. *PLoS One.* 2013;8, e56395.
47. Nagpal N, Kulshreshtha R. miR-191: an emerging player in disease biology. *Front Genet.* 2014;5:99.

48. Liu H, Xu XF, Zhao Y, et al. MicroRNA-191 promotes pancreatic cancer progression by targeting USP10. *Tumour Biol.* 2014.
49. Song Z, Ren H, Gao S, et al. The clinical significance and regulation mechanism of hypoxia-inducible factor-1 and miR-191 expression in pancreatic cancer. *Tumour Biol.* 2014;35:11319–28.
50. Chen Q, Yang L, Xiao Y, et al. Circulating microRNA-182 in plasma and its potential diagnostic and prognostic value for pancreatic cancer. *Med Oncol.* 2014;31:225.
51. Zhang J, Zhao CY, Zhang SH, et al. Upregulation of miR-194 contributes to tumor growth and progression in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Oncol Rep.* 2014;31:1157–60.
52. Spiekermann M, Belge G, Winter N, et al. MicroRNA miR-371a-3p in serum of patients with germ cell tumours: evaluations for establishing a serum biomarker. *Andrology.* 2014;3:78–84.
53. He D, Miao H, Xu Y, et al. MiR-371-5p Facilitates Pancreatic Cancer Cell Proliferation and Decreases Patient Survival. *PLoS One.* 2014;9, e112930.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Programa de medicina y cuidados paliativos



Celina Castañeda de la Lanza<sup>a,\*</sup>, Gabriel J. O'Shea Cuevas<sup>a</sup>,  
Javier Lozano Herrera<sup>a</sup>, Guillermina Castañeda Peña<sup>a</sup> y Celina Castañeda Martínez<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México D.F., México

<sup>b</sup> Universidad de Sonora, Hermosillo, Sonora, México

Recibido el 28 de abril de 2015; aceptado el 20 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 11 de septiembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Sistema de Protección  
Social en Salud;  
Cuidados paliativos;  
Cobertura;  
Control de síntomas

### KEYWORDS

Social  
Health-Protection  
System;  
Palliative care;  
Coverage;  
Symptom control

**Resumen** La necesidad de responder en el sistema sanitario a los pacientes con enfermedades oncológicas y padecimientos no trasmisibles, así como el envejecimiento de la población, han motivado el desarrollo de una intervención acorde con la CIE-10 para el control sintomático de estos tipos de pacientes.

La intervención 88 se designa para: «Atención por algunos signos, síntomas y otros factores que influyen en el estado de salud» y se pone a disposición el anexo 1 para realizar el tratamiento farmacológico.

El planteamiento desde este sistema permite lograr la cobertura con la oferta de intervención para la población afiliada que se encuentre en situación paliativa o terminal o que amerite control sintomático.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Medicine and palliative care program

**Abstract** The need for the healthcare system to respond to oncology patients, patients with non-transmittable diseases and aging population needs, has led to the development of an intervention according to the ICD-10 for symptom control in these patients.

Intervention 88 is assigned to: "Care for some signs, symptoms and other factors that influence health status", and it is available in appendix 1 for drug treatment.

\* Autora para correspondencia: Gustavo E. Campa 54, 2 Piso, Col. Guadalupe Inn, México, D.F. C.P 01020.  
Correo electrónico: cecasta@hotmail.com (C. Castañeda de la Lanza).

The approach of this system allows for coverage by offering intervention to the Social Health-Protection System population in a palliative or terminal situation or requiring symptom control. © 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El Sistema de Protección Social en Salud tiene como objetivo principal garantizar la cobertura universal de servicios de salud, con la firme intención de mejorar la protección financiera y la tutela de derechos para quienes no están cubiertos por la seguridad social<sup>1</sup>.

En el contexto nacional existe una creciente necesidad de cuidados paliativos para pacientes con enfermedades oncológicas o no transmisibles, así como para la población en proceso de envejecimiento. Este tipo de medidas deben ser adoptadas de manera global en los planes de salud pública. Los cuidados paliativos deben estar orientados a la cobertura, equidad, calidad, orientación comunitaria y a la capacitación de las familias y cuidadores informales. Esto incluye la oferta de servicios, educación y formación, así como la disponibilidad de medicamentos<sup>2</sup>.

Los cuidados paliativos ocupan una posición que permite mejorar la calidad de vida de los pacientes (adultos y niños) y de sus allegados (consanguíneos y relativos) cuando afrontan los problemas relacionados con una enfermedad potencialmente mortal y que demerita la función y el desempeño. El planteamiento de los cuidados paliativos se concreta en medidas de *promoción, prevención, fomento y cuidado* acorde a la situación vital (línea de vida), al control de los síntomas y al alivio del dolor mediante la detección precoz y la correcta evaluación de la terapia farmacológica, así como de las terapias complementarias, integrando aspectos físicos, psicológicos, sociales y espirituales.

Es por ello que, privilegiando el acceso efectivo a los servicios de salud, la Comisión Nacional de Protección Social en Salud impulsa la intervención 88 denominada «Atención por algunos signos, síntomas y otros factores que influyen en el estado de salud», con el objeto de hacer llegar a los afiliados el control de síntomas y el tratamiento integral durante toda la evolución de la enfermedad.

## Justificación

El Sistema de Protección Social en Salud tiene como objetivo hacer posible el acceso a los servicios de salud con un trato equitativo, integral, sustentable, efectivo y de calidad a los afiliados al sistema, con un énfasis en los grupos vulnerables a través de acciones que fortalezcan la tutela de derechos y la protección financiera.

En este contexto, el país y el sistema de salud mexicano enfrentan el cambio epidemiológico y demográfico, puesto que el número de adultos mayores constituye el 9% de la población total y las enfermedades no trasmisibles o

cronicodegenerativas tienen grandes repercusiones en la calidad de vida de las personas. Debido a estos factores y a las políticas públicas, ha surgido la necesidad de incorporar los cuidados paliativos a las medidas de protección social en materia de salud, con fundamento legal en los siguientes documentos que se señalan:

- 1) *Plan Nacional de Desarrollo 2013-2018* Capítulo: México Incluyente. Objetivo 2.1. Garantizar el ejercicio efectivo de los derechos sociales para toda la población. Estrategia 2.2.2. Articular políticas que atiendan de manera específica cada etapa del ciclo de vida de la población. Estrategia 2.2.3. Mejorar la atención de la salud a la población en situación de vulnerabilidad. Objetivo 2.4. Ampliar el acceso a la seguridad social.
- 2) *Ley General de salud, art. 33, párrafo IV, 166 bis a 166 bis 21*. Promulgado en el DOF el 1 de noviembre de 2013. - *Plan de Cuidados Paliativos*: El conjunto de acciones indicadas, programadas y organizadas por el médico tratante, complementadas y supervisadas por el equipo multidisciplinario, las cuales deben proporcionarse en función del padecimiento específico del enfermo, otorgando de manera completa y permanente la posibilidad del control de los síntomas asociados a su padecimiento. Puede incluir la participación de familiares y personal voluntario.
- 3) *NOM-011-SSA3* del DOF del 9 de diciembre de 2014 que establece los criterios para la atención de enfermos en fase terminal a través de cuidados paliativos que les proporcionen bienestar y una calidad de vida digna hasta el momento de su muerte, promoviendo conductas de respeto y fortalecimiento de la autonomía del paciente y su familia, previniendo posibles acciones y conductas que tengan como consecuencia el abandono o prolongación de la agonía.
- 4) *Acuerdo del Consejo General de Salubridad* DOF 26 de diciembre de 2014, acuerdo por el que el Consejo General de Salubridad declara la obligatoriedad de los esquemas de manejo integral de cuidados paliativos, así como los procesos señalados en la guía del manejo integral de cuidados paliativos.
- 5) Asamblea Mundial de la Salud. WHO 67.19, 24 de mayo de 2014, «Fortalecimiento de los cuidados paliativos como parte del tratamiento integral a lo largo de la vida.»

Objetivo general: Universalizar la cobertura en materia de cuidados paliativos para la población afiliada al Seguro Popular.

## Objetivos específicos:

- I. Establecer las acciones necesarias para la difusión y capacitación de la utilización de la intervención 88
- II. Establecer las acciones para la utilización racional del anexo 1 en el control sintomático
- III. Implementar los cursos de difusión y capacitación presenciales en las distintas entidades federativas
- IV. Implementar los cursos de difusión y capacitación en línea
- V. Establecer la comunicación con la Dirección de Salud Reproductiva, Equidad y Género para la implementación de los cuidados paliativos en el área de salud reproductiva
- VI. Establecer un programa de capacitación comunitaria para cuidados paliativos interculturales
- VII. Establecer la coordinación del grupo de Cuidados Paliativos Pediátricos para la ampliación de las guías de práctica clínica
- VIII. Mantener las reuniones de trabajo interinstitucionales en el área de cuidados paliativos
- IX. Participar en proyectos de investigación dentro del área (publicación de artículos)

Para el desarrollo y consecución de los objetivos contemplados en el plan de trabajo está integrada la vinculación con las diferentes áreas.

## Actividades y metas:

- I. Contribución en el manual del gestor para la intervención 88
- II. Participación en las reuniones del sistema unificado de gestión tema: Intervención 88 *control de signos y síntomas* (cuidados paliativos.)
- III. Capacitación en las entidades federativas sobre la intervención y cuidados paliativos
- IV. Sitio en línea para la información de cuidados paliativos
- V. Capacitación en sociedades interculturales (enfoque comunitario)
- VI. Directorio de cuidados paliativos

## Indicadores:

- I. Número de cursos y personal capacitado en la intervención
- II. Número de cursos en línea
- III. Número de equipos de salud reproductiva y el enfoque en cuidados paliativos
- IV. Número de sociedades interculturales donde se difunde y capacita en cuidados paliativos
- V. Número de entidades federativas capacitadas
- VI. Guías de práctica clínica 2015 (grupo de CPP)
- VII. Artículos publicados
- VIII. Participación en cursos, congresos, seminarios y foros de debate

Los cuidados paliativos son necesarios en el sistema de salud en los diferentes niveles de atención porque *alivian el sufrimiento, mejoran la calidad de vida, se ofrece y da cobertura y son métodos para aplicar* sobre todo en el primer nivel de atención<sup>3</sup>.

En consecuencia, la estrategia para la implementación contempla estos 3 elementos:

1. Difusión, capacitación y educación
2. Disponibilidad de opioides y adyuvantes (*uso del anexo 1*)
3. Aplicación de los servicios en los diferentes niveles de atención

Estos cuidados paliativos deben establecer los siguientes principios:

Cobertura para llegar a los pacientes y familiares tributarios del programa.

Garantizar la equidad para que se proporcione la atención a pacientes en situación paliativa en los diferentes estadios de la enfermedad hasta llegar a la fase terminal o situación de agonía, independientemente del sexo, edad, estado civil, posición económica o tipo de enfermedad y situación laboral.

Tener dispuesta una red de atención, referencia y contrarreferencia para hacer posible que los casos más complejos sean atendidos por equipos de mayor multidisciplinariedad. Además, garantizar calidad en la prestación de los servicios en términos de eficacia y eficiencia.

Existen razones que nos llevan a posicionar los cuidados paliativos en el área de la salud pública, y entre estas se contemplan:

- La responsabilidad social con los enfermos terminales y en situación paliativa
- Elevados estándares de ética que dan cobertura a los pacientes terminales y/o en situación paliativa
- Una alternativa a los cuidados altamente intensivos y especializados, inaccesibles para algunas personas en situación terminal
- Autosustentabilidad financiera

El apoyo social, médico, de enfermería y de psicología puede ser brindado por la comunidad y en el seno de la misma<sup>4-7</sup>.

*Funciones fundamentales de los equipos de cuidados paliativos*

- a. Evaluación y tratamiento de los síntomas físicos, psicológicos, sociales y espirituales
- b. Ayuda a los pacientes en la identificación de los objetivos
- c. Ayuda a la familia en la identificación de objetivos y necesidades
- d. Poner a disposición documentos de voluntad anticipada
- e. Evaluación y tratamiento de las necesidades psicológicas y sociales
- f. Evaluación del sistema de apoyo del paciente
- g. Evaluación de la comunicación y del pronóstico estimado
- h. Evaluación de los problemas y planificación del alta de la unidad hospitalaria al domicilio

**Aplicación de los servicios de cuidados paliativos***I. Primer nivel de atención*

La estrategia de aplicación del modelo de cuidados paliativos en los servicios de salud deberá ser escalonada. El primer nivel de atención debe ser competitivo y ofrecer una asistencia domiciliar de calidad debido a los siguientes factores:

Los pacientes pasan la mayoría del tiempo en casa; así lo prefieren y, por lo tanto, ahí se debe situar su cuidado.

Porque disminuyen los ingresos hospitalarios

La asistencia domiciliaria es un apoyo fundamental para la familia que además ofrece capacitación y educación.

#### *Equipos de apoyo básico*

Este equipo deberá ser adecuado en cuanto al tamaño inicial y a la flexibilidad para el inicio del servicio, a fin de que sus acciones resulten eficaces y eficientes.

En los centros de salud, con los médicos generales o de servicio social y su personal de enfermería, en los casos en que se cuente con técnicos de atención primaria en salud, incluirlos en las actividades.

Estos equipos ofrecerán la asistencia en varias modalidades:

- Asistencia ambulatoria
- Visita domiciliaria
- Asesoría telefónica (donde exista el recurso)
- Consejería familiar
- Formación de redes de apoyo familiar y social
- Hacer eficiente la referencia y contrarreferencia al segundo o tercer nivel según sea el caso<sup>8</sup>.

#### *II. Segundo nivel de atención*

En este segmento se propone la implementación de *equipos multidisciplinarios* que funcionen dentro de las instituciones sin área física definida y puedan interactuar en todo el hospital y sus diferentes unidades de aplicación del cuidado paliativo.

Estos equipos básicos deben integrar a personal de las áreas médica, de trabajo social, psicología y enfermería.

Estos equipos actúan como equipo de consulta sin camas ni unidades específicas dentro del hospital.

Estos equipos llevan a cabo sus actividades dentro del hospital y deben ser eficaces y eficientes porque el grupo de pacientes oncológicos o con padecimientos no transmisibles o los pacientes geriátricos acuden al centro hospitalario.

- Sus actividades están dirigidas a la consulta externa
- Diseño de planes de cuidado previstos para el momento del alta de la unidad para el paciente y su familia
- Consejería familiar
- Asesoría telefónica
- Directorio de centros de salud en el primer nivel que brinden cuidados paliativos domiciliarios
- Hacer eficiente la referencia y contrarreferencia entre los niveles de atención; al primero o al tercer nivel, según sea el caso de cada paciente<sup>9</sup>.

#### *III. Tercer nivel de atención*

Unidades especializadas acordes al nivel de atención y a la especialidad a la que estén dirigidas, tomando en consideración la variedad de pacientes así como las diferencias en cuanto a la estancia hospitalaria, edad, mortalidad y costos.

La estructura física de la unidad debe favorecer la privacidad y el bienestar de los pacientes y permitir la compañía de los familiares (favoreciendo el reposo nocturno, el acceso total y una pequeña cocina).

El número de camas depende de los aspectos económicos y de la estructura institucional.

La visita domiciliaria queda *excluida del tercer nivel de atención*

El modelo asistencial debe contemplar básicamente 2 aspectos:

*Consultas ambulatorias:* Una consulta ambulatoria es un recurso óptimo para mejorar la accesibilidad y la cobertura del programa, especialmente por la posibilidad de intervenciones tempranas compartidas con otras especialidades. Puede estar a cargo de un equipo hospitalario con interacción con un equipo de apoyo domiciliario.

Básicamente, las actividades son:

- Consulta ambulatoria
- Cuidados de día
- Hospitalización para control de síntomas difíciles y/o sedación terminal
- Asesoría telefónica
- Consejería familiar
- Hacer eficiente la referencia y contrarreferencia al primer y segundo nivel de atención, según lo amerite el paciente
- Diseño de planes de cuidado por situación vital al momento del alta del paciente

*Centros de cuidados de día:* Para control de síntomas que ameriten la permanencia del paciente por algunas horas dentro de la unidad hospitalaria.

Las áreas de oportunidad que se deben priorizar en el tercer nivel son:

Investigación clínica, estudios multicéntricos, creación de una base de datos para establecer una red de vinculación y desarrollo de una experiencia nacional que repercuta en una mejor asistencia a los pacientes<sup>10</sup>.

## **Conclusión**

En el contexto de la prestación de asistencia es preciso integrar en el abordaje al paciente y su familia por parte de los trabajadores de la salud tomando en consideración como aspectos prioritarios el desarrollo<sup>11,12</sup> de:

1. Comunicación eficiente
2. Acciones de promoción, prevención y fomento para pacientes y familiares
3. Control sintomático (incluye alivio del dolor)
4. Diseño de planes de cuidado por situación vital
5. Tratamiento de las complicaciones
6. Referencia oportuna en caso necesario
7. Asistencia psicosocial
8. Coordinación de la asistencia
9. Toma de decisiones
10. Asistencia a los pacientes en situación de agonía

Existen varios modelos de cuidados paliativos que deben ser desarrollados, pero un modelo competitivo es aquel que concentra sus esfuerzos en el área de la salud pública en un primer nivel de atención basando el cuidado en el entorno familiar y la comunidad. Este tipo de abordaje permite mejorar la viabilidad económica, puesto que ayuda a compensar los retos económicos al prestar la asistencia con una protección financiera. Asimismo, este tipo de medicina ofrece un control adecuado de la trayectoria de los

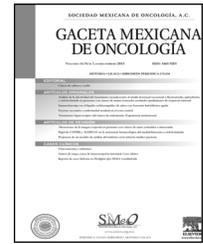
pacientes en los diferentes niveles de atención. Además, la integración por niveles de atención permite un cuidado exhaustivo e integrado, lo cual facilita que el paciente pueda ingresar al programa por varios puntos de acceso y cursar por todos los niveles de atención, de modo que dentro de este proceso se le proporcione la continuidad de la asistencia acorde a su situación vital.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Referencias

1. Actualizado OCDE con base en Martínez Valle, Observatorio de Salud, Capítulo 16. 1996.
2. Stejrnswärd J, Colleau SM, Ventafridda V. The World Health Organization Cancer Pain and Palliative Care Program: Past, present and future. *J Pain Symptom Manage.* 1996;12:65-72.
3. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care, WHO Technical Reports, Series 804. Geneva: WHO; 1990.
4. Gomez-Batiste X, Fontanals de Nadal MD, Via JM, et al. Catalonia's five-year plan: Basic principles. *Eur J Palliative Care.* 1994;1:45-9.
5. Alliance WPC, World Health Organization. Global atlas of palliative care at the end of life. London: Worldwide Palliative Care Alliance; 2014. Disponible en: [http://www.who.int/nmh/GlobalAtlas\\_of\\_Palliative\\_Care.pdf](http://www.who.int/nmh/GlobalAtlas_of_Palliative_Care.pdf).
6. Gomez Batiste X, Porta J, Tuca A, et al. Spain: The WHO demonstration project of palliative care implementation in Catalonia. Results at 10 years (1991-2001). *J Pain Symptom Manage.* 2002;24:239-42.
7. Stjernswärd J. Palliative care: The public health strategy. *J Public Health.* 2007;28:28-42.
8. Cheng WW, Willey J, Palmer JL, et al. Interval between palliative care referral and death among patients treated at a comprehensive cancer center. *J Palliative Med.* 2005;8:1025-32.
9. Axelsson B, Christensen SB. Evaluation of a hospital-based palliative support service with particular regard to financial outcome measures. *Palliative Med.* 1998;12:41-9.
10. Porta Sales J, Codorniz N, Gomez-Batiste X, et al. Patient appointment process, symptom control and prediction of follow up compliance in a palliative care outpatient clinic. *J Pain Symptom Manage.* 2005;30:145-53.
11. Davis MP, Walsh D, LeGrand SB, Lagman R. End-of-life care: The death of palliative medicine? *J Palliat Med.* 2002;5:813-4.
12. Weissman DE. Consultation in palliative medicine. *Arch Inter Med.* 1997;157:733-7.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Cuidados paliativos: la opción para el adulto en edad avanzada



Celina Castañeda de la Lanza<sup>a,\*</sup>, Gabriel J. O’Shea<sup>b</sup>, Javier Lozano Herrera<sup>c</sup> y Guillermina Castañeda Peña<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Subdirección de Planeación, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D.F., México

<sup>b</sup> Comisionado Nacional de Protección Social en Salud, México, D.F., México

<sup>c</sup> Director General de Gestión de Servicios de Salud, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D.F., México

<sup>d</sup> Dirección de Gestión de Salud, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D.F., México

Recibido el 28 de abril de 2015; aceptado el 20 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 11 de septiembre de 2015

## PALABRAS CLAVE

Cuidados paliativos;  
Medicina paliativa;  
Control de síntomas;  
Enfermedades no transmisibles;  
Envejecimiento

**Resumen** Se destaca el área de oportunidad en el cuidado paliativo del adulto en edad avanzada, planteando una gama de posibilidades para implementar los cuidados por situación vital con base en sus necesidades y teniendo como objetivo la conservación de la calidad de vida, la dignidad de la persona, su rehabilitación y la de su familia. Para esto, se debe considerar que el adulto en edad avanzada se enfrenta una declinación gradual y progresiva a medida que envejece y enferma, y que necesita este tipo de cuidados que prodiguen la atención en el control de síntomas físicos, psicológicos, sociales y espirituales. Asimismo, se deben enfrentar los retos para llevar a cabo este tipo de acciones en el domicilio con medidas de promoción, prevención y fomento. Es necesario asegurar que los adultos de edad avanzada y sus familiares reciban asesoría por el personal multidisciplinario de la salud para el cuidado en casa.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## KEYWORDS

Palliative care;  
Palliative medicine;  
Symptom control;  
Non-transmittable disease;  
Ageing

## Palliative care: Options for the elderly

**Abstract** An important area for improvement in palliative care for the elderly is highlighted, with a range of possibilities proposed to implement care according to the patient’s life situation. This is based on the patient’s needs and aims to preserve the quality of life, dignity and rehabilitation of the patient, as well as to reduce the burden for the family. For this, consideration should be given to the fact that the elderly are faced with a gradual and progressive decline as they get older and sicker, and that they need this type of care to provide control

\* Autor para correspondencia: Gustavo E. Campa 54, 2 Piso, Col. Guadalupe Inn, México, D.F., C.P. 01020, México.  
Correo electrónico: cecasta@hotmail.com (C. Castañeda de la Lanza).

of the physical, psychological, social and spiritual symptoms. Furthermore, challenges must be met to develop these actions with promotion, prevention and encouragement. It is necessary to ensure that the elderly and their families receive home-based care and multidisciplinary advice.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

El desarrollo científico, tecnológico y económico, así como la globalización mundial, han tenido como consecuencia repercusiones directas en la longevidad de las personas. En la década de 1930, el promedio de vida de una persona en México era de alrededor de 35 años para las mujeres y de 33 años para los varones<sup>1</sup>.

México se encuentra entre los 11 países más poblados del mundo; en esta lista se encuentran China, India, Estados Unidos de América, Indonesia, Brasil, Paquistán, Rusia, Bangladesh, Nigeria y Japón<sup>1</sup>.

La esperanza de vida en América Latina y el Caribe pasó de 29 años en 1900 a 74 años en 2010. En los Estados Unidos, las enfermedades crónicas representan alrededor del 75% del gasto en salud, en cierta medida debido al envejecimiento<sup>2</sup>.

En México, la población total es de 112,336,538 personas y los adultos en edad avanzada de 60 años suman 10,1 millones<sup>3</sup>, lo cual representa el 9% de la población total. Es importante destacar que este grupo enfrenta desafíos importantes.

De acuerdo a reportes del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en materia de salud, en el año 2010, 8 de cada 10 adultos en edad avanzada fueron egresados de los hospitales por enfermedades no transmisibles; las principales causas de letalidad hospitalaria en los varones fueron las enfermedades hepáticas, en tanto que en mujeres fueron las complicaciones respiratorias como la neumonía<sup>3</sup>.

A raíz de esta transición demográfica vemos también un cambio en el panorama epidemiológico, debido a que estamos enfrentando enfermedades de países desarrollados. En la actualidad, el adulto en edad avanzada se encuentra en una posición vulnerable con la presencia de limitaciones y enfermedades que demeritan su calidad de vida en aspectos cognitivos y físicos. Sin embargo, se pueden emprender acciones que se traduzcan en un envejecimiento saludable y a la vez proporcionen los cuidados de comodidad y bienestar para el enfermo<sup>3</sup> desde el primer nivel de atención, tomando como punto de partida su hogar.

Es por ello que las enfermedades no transmisibles y el envejecimiento son 2 grandes áreas de oportunidad para los cuidados paliativos, puesto que su combinación suele afectar a los adultos en edad avanzada. La población envejecida puede agruparse en diferentes categorías, dependiendo de su estado funcional físico y mental: envejecimiento saludable, pluripatológicos, frágiles y con demencia o en situación terminal<sup>4</sup>.

Por definición, los cuidados paliativos ofrecen el control de los síntomas físicos, y entre estos figuran el dolor

y síntomas psicológicos, sociales y espirituales para el paciente y su familia<sup>5</sup>. Para la familia, el acompañamiento y la consejería, además de la capacitación en el cuidado del enfermo, proporcionan una plataforma de soporte integral. Esto a su vez favorece la interacción con la sociedad y la promoción de grupos de ayuda mutua y de voluntarios que dirijan sus acciones a la asistencia, la procuración de fondos y la difusión de este tipo de cuidados a fin e integrar a la sociedad, sensibilizándola para reconocer el proceso de salud-enfermedad y muerte como algo natural.

La Organización Mundial de la Salud, en su informe europeo de 2005, afirma que existe evidencia considerable de que las personas envejecidas sufren innecesariamente debido a las carencias generalizadas en la evaluación y el tratamiento de sus problemas, y a la falta de acceso a programas de cuidados paliativos<sup>5</sup>.

## Cuidados paliativos, control de síntomas y adultos en edad avanzada

El paciente con diagnóstico de enfermedad terminal o incurable en fase avanzada espera que su transición sea digna, sin dolor y en compañía de su familia<sup>6</sup>; muchos sufren en sus últimos días<sup>7</sup> y a veces reciben tratamientos invasivos o desproporcionados<sup>8</sup>.

En los países en vías de desarrollo, la mayoría de las personas que sufren un padecimiento no transmisible experimentan dolor y sufrimiento en el proceso de la enfermedad y el fallecimiento, debido a que no tienen acceso a servicios de cuidados paliativos. En 1990, la Organización Mundial de la Salud puso en marcha acciones para que este tipo de servicios se integren a los sistemas de salud de dichos países<sup>9</sup>.

El envejecimiento es reconocido como un proceso natural, y la declinación de las funciones del organismo ocurre de manera gradual y sostenida, disminuyendo la reserva orgánica. Esta pérdida inicia alrededor de los 40 años de edad y continúa con una velocidad de aproximadamente un 1% por año<sup>10</sup>.

La creciente longevidad de nuestras poblaciones debe ser motivo de celebración y planificación. El envejecimiento poblacional abre nuevas oportunidades para reinventar la política de salud para beneficio de todos: jóvenes y ancianos.

El aspecto clave que determina la relación entre el envejecimiento poblacional y el gasto en salud es el estado funcional de los adultos en edad avanzada y cómo se desarrolla este proceso<sup>11-13</sup>.

Ante este escenario, también existen limitaciones para un control exitoso de los síntomas en estos pacientes,

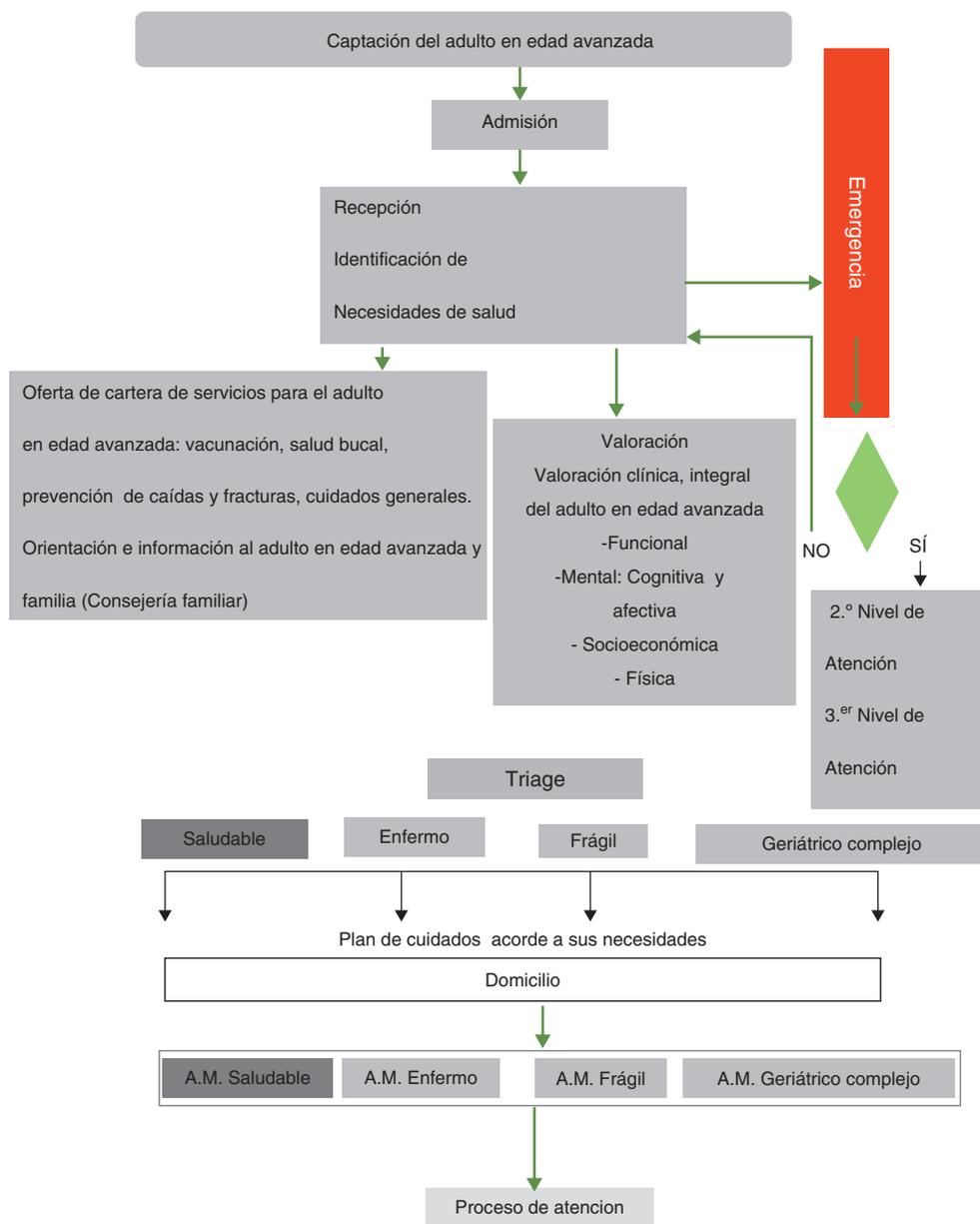


Figura 1 Diagrama de atención del adulto en edad avanzada.

incluidas las barreras que limitan o disminuyen el acceso a los servicios, las deficiencias en la adherencia terapéutica y la falta de provisión de cuidados paliativos. Se han identificado algunas causas de fracaso en el tratamiento analgésico y del control de síntomas en el paciente anciano, entre ellas aquellas relacionadas directamente con la persona, otras con la familia y otras con la atención de la salud<sup>14</sup>.

**Factores relacionados con el paciente o adulto en edad avanzada**

- Déficit cognitivo (incapacidad para describir sus síntomas)
- Interculturalidad
- Depresión, soledad y abandono
- Creciente número de ancianos que viven solos

- Gastos catastróficos de bolsillo (viáticos, fármacos, cuidadores)
- Carencia de una pensión o jubilación que cubra la seguridad social del paciente, sobre todo en México, donde muchas mujeres han trabajado exclusivamente en sus hogares
- Efectos adversos severos en los ancianos por la medicación analgésica (náusea, vómito, estreñimiento, sedación, sangrado de tubo digestivo)

**Factores relacionados con la familia y aspectos sociales**

- Abandono familiar y social
- Familias dispersas, familias que trabajan, familias disfuncionales
- Abuso físico o psicológico

## Factores relacionados con el Sistema o la Prestación de Servicios de Salud

- Afiliación a o derechohabencia en el sistema de salud
- Dificultad para la interpretación y uso de escalas de evaluaciones (cuantitativas y cualitativas)
- Sistema sanitario no diseñado para pacientes crónicos
- La rotación del personal médico y de enfermería propicia deficiencias en la adherencia terapéutica
- Zonas geográficas con difícil acceso a los servicios de salud
- Los tiempos de consulta cortos dificultan la relación médico-paciente
- Tiempo de espera largo para recibir la consulta
- Escasa disponibilidad de médicos dedicados a los cuidados paliativos o a la atención sanitaria con este enfoque
- Escasez en la disponibilidad de fármacos analgésicos potentes
- Acceso precario y poca disponibilidad de servicios de cuidados paliativos
- Terapias costosas por periodos prolongados

La figura 1 muestra la propuesta de atención en cuidados paliativos con acciones de promoción, prevención, fomento y cuidado de la salud<sup>14-16</sup>.

Cuidados generales: de los ojos, de la boca, de la piel, de la ingesta, de la eliminación, de la administración de fármacos, de la preparación de los alimentos y de la movilización. Cada caso se individualiza y se establece el plan de cuidados, de acuerdo a la clasificación del adulto en edad avanzada y a sus redes de soporte, instalando un modelo de atención que incluya la atención de la consulta ambulatoria siempre que sea posible y/o domiciliaria cuando el paciente no sea ambulatorio. Asimismo, se debe proporcionar asesoría telefónica para aclaración de dudas u orientación, consejería familiar para mantener a la familia y a la red social informada sobre la evolución y el plan de tratamiento. El 2.º y el 3.º nivel de atención se reservarán para aquellos pacientes que presenten una urgencia o proceso de salud con complicaciones que ameriten su hospitalización para el control adecuado de los síntomas.

El proceso de atención deberá integrar «Acciones de promoción, prevención de la salud, atención e intervenciones a la salud y rehabilitación».

El abordaje de la promoción debe ser dirigido a motivar e interesar al grupo social y familiar, así como al adulto en edad avanzada, para el desarrollo de hábitos y estilos de vida saludables. La prevención debe estar orientada a evitar la aparición de enfermedades que compliquen este periodo de la vida y a incrementar acciones específicas como incentivar la vacunación, la salud bucodental, la revisión médica periódica y programada, y la inclusión de la vigilancia a través de exámenes de laboratorio y gabinete<sup>17</sup>.

La visita domiciliaria deberá desarrollarse en el primer nivel de atención con un enfoque de salud pública, y medidas de atención primaria con actividades de promoción, prevención y fomento de la salud<sup>17,18</sup>.

De este modo uno de los deberes del médico y el equipo de salud consiste en informar y orientar al paciente y a su familia acerca de sus condiciones de salud y de las posibilidades de atención, a fin de elegir la opción más razonable de

acuerdo a su diagnóstico, sintomatología y a sus preferencias en cuanto a tratamiento.

Atender adultos en edad avanzada implica tener presente que se debe brindar respeto, entendimiento, comprensión y comunicación, que se debe tratar de reducir la ansiedad, buscar encontrar el equilibrio y establecer el bienestar. Con dichas medidas haremos más amable su atención y cuidado<sup>19,20</sup>.

## Conclusiones

El envejecimiento de la población implica un incremento en la demanda de servicios de salud, puesto que en el anciano se presentan mayores tasas de morbimortalidad, lo cual incrementa las necesidades de atención médica no programada en comparación con el resto de la población. El reto será evaluar los costos de atención que supone este grupo y, por otra parte, diseñar una estrategia que evite los gastos que representan para el modelo de salud, la sociedad y la familia la ausencia de cuidados paliativos oportunos en el envejecimiento.

Se puede concluir que las áreas de oportunidad para los adultos en edad avanzada en materia de cuidados paliativos son múltiples debido a que constituyen una población vulnerable por la declinación de sus capacidades y funciones, la pérdida de autonomía física y/o cognitiva, la precaria solvencia económica o, en ocasiones, el abandono social y familiar. Sin embargo, la tendencia de este tipo de cuidados está orientada a recuperar valores universales e integrar al paciente geriátrico a su entorno familiar y social.

Los cuidados paliativos ofrecen ventajas para su aplicación y desarrollo porque pueden ser administrados por equipos multidisciplinarios de profesionales de la salud; además, permiten diseñar planes de cuidados basados en las necesidades del paciente y su familia, individualizando cada caso y desarrollados por la familia en el seno de la comunidad.

La propuesta consiste en llevar a cabo acciones que eduquen y capaciten en el cuidado paliativo a partir del cuidado activo de la vida, donde paciente y familia son los beneficiarios directos. Es preciso que en el modelo de salud pueda establecer redes de cuidados en el primer nivel de atención a partir de la asesoría para la formación de voluntarios y cuidadores para los adultos en edad avanzada. Se debe destacar la participación de la familia y la sociedad en el trabajo interdisciplinario con el equipo de salud en la asesoría y capacitación para la atención de este grupo etario.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. World Wide Investment Group 2009-2010.
2. OPS/OMS Washington. Informe 18 septiembre 2012.
3. Censo de población y vivienda INEGI 2010.
4. [http://www.cimfwe.org/\\_admin/include/imagen/lgoaps/peru.pdf](http://www.cimfwe.org/_admin/include/imagen/lgoaps/peru.pdf).
5. World Health Organization. Cancer Pain Relief and Palliative: A report of a OMS expert committee. Geneva: OMS; 1990.

6. Bertachini L. Envelhecer: Desafio, valores e dignidade (video). En: The 18<sup>th</sup> congress of the international Association Gerontology. 2005.
7. Steinhauser KE, Christakis NA, Clipp EC, et al. Factors considered important an the end of life by patients and family, and other care providers. *JAMA*. 2000;284:2476–82.
8. [No authors listed]. A controlled trial to improve care for seriously ill hospitalized patients. The study to understand prognoses and preferences for outcomes and risks of treatments (SUPPORT). The SUPPORT Principal Investigators. *JAMA*. 1995;275:1591–8.
9. Ahroheim JC, Morrison RS, Baskin SA, et al. Treatment of the dying in the acute care hospital: Advanced dementia and metastatic cancer. *Arch Intern Med*. 1996;156:2094–100.
10. Sternwärd J, Foley KM, Ferris FD. Integrating palliative care into national policies. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33:514–20.
11. Knapwski J, wieczorowska-Tobis K, Witosky J. Phatophysiology of ageing. *J Physiology Pharmacol*. 2002;53:135–46.
12. Lloyd-Sherlock P, McKee M, Ebrahim S, et al. Population ageing and health. *Lancet*. 2012;379:1295–6.
13. Guía Técnica para la Cartilla Nacional de Salud, Adultos Mayores de 60 o más, Secretaria de Salud, 1.<sup>a</sup> ed. México 2008.
14. Curriculum de la Licenciatura en Gerontología, Facultad de Enfermería y Obstetricia, Universidad Autónoma del Estado de México, México, 2008.
15. Norma Técnica para la atención integral, salud en la etapa de vida adulta mayor, Dirección General de Salud de las personas, Ministerio de Salud, República del Perú, 2005.
16. Autocuidado, Guía de orientación para el cuidado de la salud de los Adultos Mayores, E.U. Teresa Vega Olivera, E.U. Alicia Villalobos Courtin, Ministerio de Salud de Chile.
17. Manual de Autocuidado del Adulto Mayor, Instituto Nicaragüense de Seguridad Social, 1.<sup>a</sup> ed., Managua, 1996.
18. Norma Oficial Mexicana NOM-167-SSA1-1997, Para la prestación de servicios de asistencia social para menores y adultos mayores.
19. Marriner Tomey A, Raile Alligod M. Modelos y teorías en enfermería. Ed. Mosby: España; 2003.
20. Secretaria de Salud. Programa de atención al envejecimiento. México: Secretaria de Salud CENAPRECE; 2007.

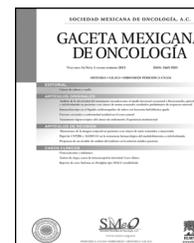


ELSEVIER



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Cuidados paliativos: la experiencia en pediatría



Celina Castañeda de la Lanza<sup>a,\*</sup>, Gabriel O'Shea Cuevas<sup>b</sup>,  
Dulce María Gallardo Valdés<sup>c</sup>, Diego Farreras Piña<sup>d</sup>,  
Mariana Calderón<sup>e</sup> y Eduardo P. Chávez Enríquez<sup>f</sup>

<sup>a</sup> Subdirección de Planeación, Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México, D.F., México

<sup>b</sup> Comisionado Nacional de Protección Social en Salud, México, D.F., México

<sup>c</sup> Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital para el Niño de Toluca, Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM), México, D.F., México

<sup>d</sup> Hospital para el Niño de Toluca, Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM), México, D.F., México

<sup>e</sup> Instituto Materno Infantil del Estado de México (IMIEM), México, D.F., México

<sup>f</sup> Fundación Mexicana para la Salud (FUNSALUD), México, D.F., México

Recibido el 28 de abril de 2015; aceptado el 20 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 11 de septiembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Cuidados paliativos  
pediátricos;  
Enfermedad  
terminal;  
Calidad de vida

**Resumen** El desarrollo de unidades de cuidados paliativos es una necesidad en el sistema de salud y, aún más, en los hospitales pediátricos que tienen servicios de hemato-oncología. Es necesario reconocer que los niños con diagnósticos y enfermedades que resultan potencialmente mortales requieren de un manejo integral y que el control de los síntomas deberá ser efectivo debido al sufrimiento que producen en el paciente, y la angustia que ocasionan en la familia. A la vez, es preciso que los equipos de cuidados paliativos pediátricos conozcan e identifiquen las fuentes de sufrimiento y su relación con aspectos físicos, psicológicos, sociales y espirituales, los cuales deben ser tratados de manera integral para lograr un control eficaz de la sintomatología. Se debe garantizar un cuidado activo, continuo y total, estableciendo un equilibrio entre los objetivos de los padres (o representantes legales) y los de los pacientes.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

Paediatric palliative  
care;  
End-stage disease;  
Quality of life

### Palliative care: The experience in paediatrics

**Abstract** Developing palliative care units is necessary in healthcare systems, especially in hospitals with paediatric haematology-oncology services. It has to be acknowledged that children with life-threatening diagnoses and diseases require comprehensive management, and symptom control must be effective due to the suffering of the patient and anxiety caused to the family.

\* Autor para correspondencia: Gustavo E. Campa 54, 2 Piso, Col. Guadalupe Inn, México, D.F., C.P. 01020, México.  
Correo electrónico: cecasta@hotmail.com (C. Castañeda de la Lanza).

In turn, it is important for paediatric palliative care teams to know and recognise the sources of suffering and their relationship with physical, psychological, social and spiritual aspects, which have to be comprehensively treated in order to control symptoms effectively. Active, continuous and total care has to be ensured, establishing a balance between the goals of the parents (legal guardians) and the patients.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

Los cuidados paliativos se refieren al proceso de atención integral del paciente, incluidas las esferas físicas, psicológicas y espirituales, donde la inclusión del ambiente que lo rodea (la familia) también desempeña un papel importante. Los cuidados paliativos fueron diseñados inicialmente para pacientes en fase terminal de una enfermedad (cáncer). Sin embargo, el modelo asistencial actual en materia de cuidados paliativos incluye este tipo de manejo integral en toda enfermedad, aunque el pronóstico sea favorable (fig. 1).

El principal obstáculo en el ámbito, los cuidados paliativos en general, es el desconocimiento del tema por parte del personal de salud, las autoridades y los pacientes. La medicina actual se concentra en prácticas para abatir la mortalidad, siendo la muerte una consecuencia o falla del sistema de salud actual. Sin embargo, la muerte es una consecuencia natural de la vida y, en este proceso, los médicos deben de hacerse cargo de aliviar de igual manera el sufrimiento del enfermo en quien el tratamiento curativo ha fallado.

Wiencek y Coyne<sup>1</sup> explican que los cuidados paliativos mejoran la calidad de vida a través del manejo de los síntomas, además de que producen un ahorro económico a través de la limitación de gastos, puesto que reducen la frecuencia de intervenciones agresivas que generan poco beneficio.

A pesar de los beneficios tangibles de los cuidados paliativos, los servicios de cuidados paliativos pediátricos no son tan frecuentes como las clínicas de cuidados paliativos para

pacientes adultos. Se ha estimado que aproximadamente 7 millones de familias podrían beneficiarse de los servicios que ofrecen los cuidados paliativos pediátricos.

## Cuidados paliativos pediátricos

La Organización Mundial de la Salud introdujo a los cuidados paliativos pediátricos en respuesta al tratamiento inadecuado e incompleto que recibían los niños y sus familias al enfrentar enfermedades que limitan o amenazan la vida. Este organismo definió los cuidados paliativos pediátricos como «el cuidado total activo del cuerpo, la mente y el espíritu del niño, y prestación de apoyo a la familia», los cuales «requieren de una amplio abordaje multidisciplinario que incluye a la familia, y que hace uso de los recursos disponibles en la comunidad». Los cuidados paliativos pediátricos generan las condiciones necesarias para permitir la creación de una atmósfera de integridad con la finalidad de curación o de bienestar hasta el fin, traducido este último en calidad de vida en el trayecto de cualquiera de estos 2 caminos y donde se incluye a la familia.

Aunque la literatura demuestra que los cuidados paliativos son una valiosa herramienta en cualquier sistema de salud, aún es precario su desarrollo a nivel internacional, en especial en los países de medianos y bajos recursos. Más preocupante es aún el desarrollo de los cuidados paliativos pediátricos, puesto que autores como Caruso et al.<sup>2</sup> describen en un artículo que en el atlas internacional de cuidados paliativos pediátricos se estima que, cada año, cerca de 1.2 millones de niños por debajo de los 15 años necesitan cuidados paliativos al final de la vida, y que cerca del 98% de esta población se encuentra en países de medianos y bajos recursos. Williams-Reade et al.<sup>3</sup> explican que entre 5,000 y 8,600 niños en el continente americano podrían beneficiarse del cuidado paliativo debido a su corta esperanza de vida secundaria a una enfermedad.

En la esfera de los cuidados paliativos, la población pediátrica es incluso más compleja que la población adulta en términos de autonomía del paciente y entorno familiar.

Los cuidados paliativos deben centrarse en proveer cuidados integrales y de gran calidad. Los médicos muchas veces no están conscientes de las circunstancias sociales del paciente y su familia y, como resultado, elaboran planes de tratamiento que las familias no pueden seguir principalmente por carencias financieras. En países en desarrollo, los cuidados paliativos pueden mermar el gasto catastrófico que

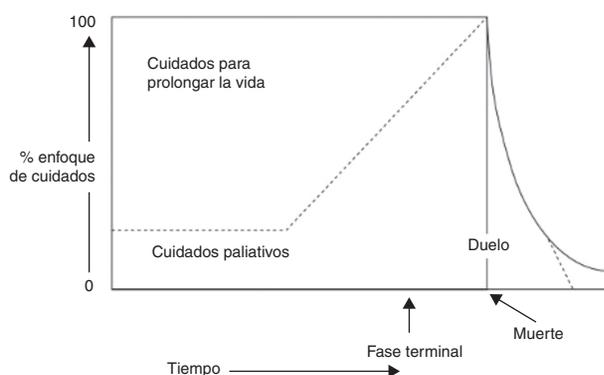


Figura 1 Transición de los cuidados curativos a paliativos.

padecen las familias con niños en fase terminal mediante la disminución de las visitas a urgencias, la estancia hospitalaria y el desgaste del cuidador primario.

El Instituto de Medicina, así como el Foro de Calidad Nacional y los Institutos de Salud en Estados Unidos, refieren que los cuidados paliativos pediátricos son y deben de ser una prioridad nacional y un componente clave de la calidad de la atención médica en niños con enfermedades avanzadas<sup>4</sup>.

## México y los cuidados paliativos pediátricos

A pesar de que en nuestro país existen los cuidados paliativos, su desarrollo ha sido lento y ha enfrentado múltiples obstáculos como la heterogeneidad de las unidades de atención, y la falta de cultura del personal de salud y de los pacientes, así como de las aseguradoras.

Por su parte, la ley desempeña un papel importante y, hasta hace algunos años, el concepto de los cuidados paliativos no aparecía prácticamente en ningún documento legal. Los primeros avances en esta área tuvieron lugar con la voluntad anticipada y posteriormente, en el año de 2009, en nuestro país se reformó y se adicionó la Ley General de Salud en Materia de Cuidados Paliativos. Dicha reforma se vio reforzada con la promulgación de la Norma Oficial Mexicana que establece los criterios para la atención de enfermos en situación terminal a través de los cuidados paliativos (NOM-011-SSA3-2014), así como con la publicación del Acuerdo General del Consejo de Salubridad General en materia de cuidados paliativos, el cual establece la Obligatoriedad de los Esquemas de Manejo Integral de Cuidados Paliativos, y con los procesos señalados en la Guía del Manejo Integral de Cuidados Paliativos, ambos documentos publicados en diciembre del 2014.

A pesar de los documentos legales que promueven los cuidados paliativos, el uso del pronóstico en meses de supervivencia como criterio para la atención del paciente en las unidades de cuidados paliativos es una barrera que frena el adecuado desarrollo en este campo. Mandac y Battista<sup>5</sup> sugieren que, debido a las complejidades inherentes tanto al pronóstico como a la transición del cuidado de un paciente de la fase curativa al cuidado paliativo, ya sea adulto o pediátrico y no necesariamente en fase terminal, los cuidados paliativos deben iniciarse de manera temprana en muchos casos.

En México, según el Sistema Nacional de Información en Salud (disponible en: <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>), el cáncer es la segunda causa de mortalidad en el grupo etario de 5 a 14 años; sin embargo, dentro de las primeras 10 causas de mortalidad en este grupo, en más de 3 enfermedades se podría beneficiar a niños y familias a través de los cuidados paliativos.

## Modelos de atención en materia de cuidados paliativos en México. La experiencia de un hospital infantil en el Estado de México

Debido a la importancia tanto clínica como económica que han demostrado tener los cuidados paliativos dentro del sistema de salud, el Hospital para el Niño en Toluca, Estado de

México, instituyó una unidad de cuidados paliativos pediátricos desde hace más de 2 años.

Con un equipo multidisciplinario, esta unidad ofrece el servicio desde el diagnóstico del paciente hasta su defunción, con base principalmente en la atención. Desde su apertura, la unidad de cuidados paliativos ha atendido a 312 pacientes, y las principales actividades que desarrolla son:

1. Identificación del paciente paliativo
2. Visita hospitalaria por servicios
3. Elaboración de un plan de cuidados paliativos domiciliarios
4. Capacitación y adiestramiento a familiares
5. Capacitación al personal de salud
6. Capacitación y adiestramiento al paciente para su autocuidado
7. Asistencia domiciliaria y telefónica
8. Asistencia en defunciones del paciente paliativo en su domicilio y en el hospital

Los fundamentos de la Unidad de Cuidados Paliativos del Hospital del Niño se basan en la elaboración de un programa individual, con metas claras y dirigidas hacia el control de síntomas que mejoren la calidad de vida del paciente y su familia durante el transcurso de la enfermedad, proporcionando un plan rentable que pueda ser sostenido por la familia y que evite el empobrecimiento por gastos catastróficos.

Los elementos clave del programa individual se centran en el manejo de síntomas incluyendo el control del dolor, la discusión con el paciente sobre sus objetivos en el cuidado, su pronóstico y las directrices anticipadas de tratamiento. La unidad de Cuidados Paliativos del Hospital del Niño no solo involucra a un médico especialista, sino que la conforma un grupo multidisciplinario que considera no sólo las necesidades del paciente, sino también las de su círculo familiar.

Debido a la falta de personal administrativo, no se han obtenido datos para publicación sobre la disminución de visitas a urgencias o de readmisiones de niños en estados avanzados o terminales de la enfermedad. Sin embargo, se puede deducir que los niños que reciben cuidados paliativos en casa suponen un ahorro familiar (gastos de traslado, ausentismo laboral del cuidador primario), así como de recursos intrahospitalarios (días/cama, insumos). Se tiene planeado dar a conocer esta información en futuras publicaciones.

El Observatorio de Derechos Humanos<sup>6</sup> reconoce el trabajo y el esfuerzo para la implementación de este tipo de unidades de cuidados paliativos pediátricos y del modelo asistencial desde la consulta ambulatoria, los cuidados de día y la hospitalización hasta la visita domiciliaria.

## Conclusiones

En los cuidados paliativos se ve a la muerte como un proceso natural de la vida y se busca mantener una buena calidad de vida hasta la muerte. Los cuidados paliativos son un aliado en el proceso de atención que ofrece el médico; sin embargo,

la falta de cultura a nivel general ha frenado la evolución de los mismos, principalmente en los países en desarrollo.

Los cuidados paliativos han demostrado una rentabilidad detallada para los sistemas de salud. Además, las leyes obligan a los prestadores de servicios a contar con gente capacitada y unidades de atención, de modo que se espera que estos servicios crezcan en poco tiempo.

En México, las unidades de cuidados paliativos pediátricos son incluso más escasas, y experiencias como la descrita en este artículo pueden ser útiles para el desarrollo de otras unidades a lo largo del país.

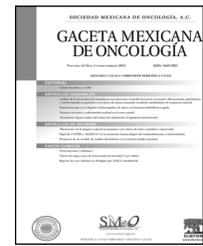
Las perspectivas dentro del Sistema de Protección Social en Salud se centran en proporcionar cobertura, a través de Seguro Médico SXXI, a los pacientes de 0-5 años de edad y, en caso de un diagnóstico oncológico, de 0-18 años, poniendo a su alcance las intervenciones del catálogo de servicios de salud (CAUSES)<sup>7</sup>, el cuadro básico de medicamentos que garanticen una mejora de las intervenciones farmacológicas, incluidos analgésicos de larga duración y coadyuvantes para el control de síntomas concomitantes, así como asesoría y capacitación para el funcionamiento adecuado de estos programas.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

1. Wiencek C, Coyne P. Palliative care delivery models. *Semin Oncol Nurs*. 2014;30:227-33.
2. Caruso A, Howard S, Baker J, et al. Reported availability and gaps of pediatric palliative care in low- and middle-income countries: A systematic review of published data. *J Palliat Med*. 2014;17:1369-83.
3. Williams-Reade J, Lamson A, Knight S, et al. Pediatric Palliative Care: a review of needs, obstacles and the future. *J Nurs Manag*. 2015;23:4-14.
4. Johnson LM, Snaman J, Cupit M, et al. End-of-life care for hospitalized children. *Pediatr Clin North Am*. 2014;61:835-54.
5. Mandac C, Battista V. Contributions of palliative care to pediatric patient care. *Semin Oncol Nurs*. 2014;30:212-26.
6. Reporte final HRW «Cuidar cuando no es posible curar» página 58, octubre 2014.
7. CAUSES 2014 (Catálogo Universal de Servicios de Salud, 2014) Sistema de Protección Social en Salud.



## CASO CLÍNICO

# Atención paliativa en el cáncer de próstata



Agustín Vélez Pérez<sup>a</sup>, María Angélica Jiménez Abad<sup>b</sup>,  
Celina Castañeda de la Lanza<sup>a</sup>, Guillermina Castañeda Peña<sup>a</sup>, Javier Lozano Herrera<sup>a</sup>  
y Gabriel J. O'Shea Cuevas<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Comisión Nacional de Protección Social en Salud, México D.F., México

<sup>b</sup> Cuidados Paliativos, Hospital General Vicente Villada, Instituto de Salud del Estado de México, México D.F., Cuautitlán, México

Recibido el 4 de marzo de 2015; aceptado el 5 de mayo de 2015

Disponible en Internet el 14 de septiembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;  
Adulto de edad  
avanzada;  
Fondo de Protección  
contra Gastos  
Catastróficos;  
Seguro popular

### KEYWORDS

Prostate cancer;  
Elderly;  
Fund for Protection  
against Catastrophic  
Expenditure;  
*Seguro popular*

**Resumen** Los padecimientos oncológicos son cada vez más frecuentes en el adulto de edad avanzada, y el cáncer de próstata es un padecimiento que genera hasta un 60% de los decesos por enfermedades malignas en varones mayores de 70 años. Es importante proporcionar de manera oportuna atención paliativa a este tipo de pacientes. En la medida en que se oriente a los familiares del paciente oncológico acerca de la enfermedad y las opciones terapéuticas para el tratamiento del dolor, se podrá mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar las hospitalizaciones. El cáncer de próstata es un padecimiento cubierto por el Seguro popular a través del Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Palliative care in prostate cancer

**Abstract** Oncology diseases are increasingly frequent in the elderly, and prostate cancer is a condition that accounts for up to 60% of deaths due to malignancies in males older than 70 years of age. It is important to provide timely palliative care to these patients. For this reason, family members of the cancer patient should be educated on the disease and options for the treatment of pain, in order to improve the patient's quality of life and prevent hospital admissions. Prostate cancer is a condition covered in Mexico by the *Seguro popular* through the Fund for Protection against Catastrophic Expenditure.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia. Comisionado Nacional de Protección Social en Salud, México. Comisión Nacional de Protección Social en Salud. Gustavo E. Campa 54, Col. Guadalupe Inn, Del. Álvaro Obregón, C.P. 01020, Distrito Federal, México. Teléfono: (+52 55) 5090 3600, Ext. 57372.

Correo electrónico: gabriel.oshea@salud.gob.mx (G.J. O'Shea Cuevas).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.08.001>

1665-9201/© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



**Figura 1** Se orienta al familiar del paciente para continuar los cuidados en el domicilio.

## Presentación del caso

Paciente varón de 94 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Contaba con antecedentes personales patológicos de colecistectomía por colecistitis crónica litiásica 28 años atrás. Había sido diagnosticado con cáncer de próstata 3 años atrás, tratado con bloqueadores androgénicos. En ese momento se encontraba en fase terminal.

Inicialmente, acudió a su clínica familiar por presentar dolor urente intenso en el hipogastrio y anuria.

A la exploración física se encontró síndrome de desgaste, desorientación en tiempo, espacio y persona, anhedonia, hiporexia, caquexia, facie dolorosa, deshidratación de la mucosa oral, abdomen globoso a expensas de vejiga, deprevisible, con dolor a la palpación media y profunda en la región hipogástrica.

Se procedió a realizar un sondeo transuretral, se administró buprenorfina para paliación del dolor y soluciones parenterales para rehidratación. El paciente refirió alivio del dolor y se orientó al familiar para continuar los cuidados en casa (fig. 1), para el cuidado de sonda transuretral, programando una cita subsecuente para el recambio de la sonda.

## Discusión

El cáncer de próstata es un padecimiento frecuente en los adultos de edad avanzada, y se estima que más del 70% de los nuevos casos son diagnosticados en pacientes mayores de 70 años<sup>1</sup>. Los cuidados paliativos en los pacientes terminales de edad avanzada son una opción adecuada, dado que regularmente enfrentan un pronóstico con menores probabilidades de supervivencia y mayor índice de recurrencias<sup>2</sup>, además de que cursan con otros padecimientos asociados que repercuten en su calidad de vida.

A nivel mundial, el cáncer de próstata es la segunda causa de muerte en varones, y en nuestro país cobra la vida de más de 3,500 pacientes al año. El dolor continuo y de difícil control es uno de los síntomas más frecuentes en el cáncer metastásico, y puede llegar a generar *delirium* si ocurren alteraciones con el metabolismo del calcio, si este no es controlado de manera adecuada y oportuna.

La elevada tasa de mortalidad se debe al alto índice de metástasis del tumor primario; solo el 28% de los varones diagnosticados con metástasis sobreviven a 5 años, motivo por el cual el diagnóstico temprano es fundamental para mejorar las probabilidades de supervivencia<sup>3</sup>.

El cáncer de próstata normalmente es diagnosticado mediante ultrasonido transuretral, exámenes de laboratorio y biopsia. Regularmente sirven como auxiliares de diagnóstico la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética<sup>4</sup>.

El Sistema de Protección Social en Salud incluye, dentro de la cartera de servicios del Fondo de Protección contra Gastos Catastróficos, el tratamiento del cáncer de próstata, proporcionando atención gratuita a los afiliados al sistema a través de acuerdos y convenios con hospitales acreditados.

Inicialmente, considera el diagnóstico mediante estudios de laboratorio y gabinete (ultrasonido transrectal, toma de biopsia, estudio histopatológico, tomografía axial computarizada y gammagrafía ósea, si es requerida). En el caso del tratamiento, cubre la prostatectomía radical, la radioterapia y el bloqueo androgénico farmacológico con leuprorelina, goserelina o buserelina, asociado a fármacos antagonistas de los andrógenos como nilutamida, flutamida o bicalutamida. En caso de metástasis óseas o afectación al sistema nervioso central, incluye radioterapia paliativa.

La Organización Mundial de la Salud promueve el cuidado en casa para restaurar y mantener un máximo nivel de bienestar para los pacientes terminales, dirigiéndolos hacia una muerte digna.

## Financiamiento

Los autores no recibieron ningún tipo de patrocinio para la realización de este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

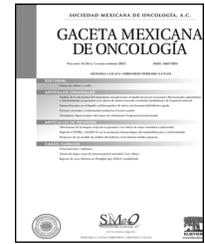
## Referencias

1. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation. *J Clin Oncol.* 2009;27:2758-65.
2. Van Leeuwen BL, Rosenkranz KM, Feng LL, Bedrosian I, Hartmann K, Hunt KK, et al. The effect of under-treatment of breast cancer in women 80 years of age and older. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011;79:315-20.
3. Nandana S, Chung LW. Prostate cancer progression and metastasis: Potential regulatory pathways for therapeutic targeting. *Am J Clin Exp Urol.* 2014;2:92-101.
4. Prostate Cancer: Diagnosis and Treatment. NICE Clinical Guidelines, N.º 175. National Collaborating Centre for Cancer (UK). Cardiff (UK): National Collaborating Centre for Cancer (UK); 2014 Jan.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.  
**GACETA MEXICANA  
DE ONCOLOGÍA**

www.elsevier.es/gamo



## CASO CLÍNICO

# Carcinoma renal de células claras metastásico a la base de la lengua y al músculo bíceps braquial



Jorge Corona Martínez<sup>a,\*</sup>, Lluvia Mixlitzin Alvarado Robles<sup>a</sup>,  
Ricardo Cuauhtémoc Herrera Alanís<sup>b</sup>, Diana Heras Gómez<sup>c</sup>  
y Vladimir Rodríguez Sandoval<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México

<sup>b</sup> Servicio de Cirugía Oncológica, Hospital Regional de Alta Especialidad Centenario de la Revolución Mexicana, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Emiliano Zapata, Morelos, México

<sup>c</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Regional de Alta Especialidad Centenario de la Revolución Mexicana, ISSSTE, Emiliano Zapata, Morelos, México

<sup>d</sup> Servicio de Patología. Hospital Regional de Alta Especialidad Centenario de la Revolución Mexicana, ISSSTE, Emiliano Zapata, Morelos, México

Recibido el 20 de octubre de 2014; aceptado el 1 de diciembre de 2014

Disponible en Internet el 10 de septiembre de 2015

### PALABRAS CLAVE

Carcinoma de células  
renales;  
Lengua;  
Músculo esquelético;  
Neoplasia renal;  
México

**Resumen** A nivel mundial, el carcinoma de células renales representa el 3% de todas las neoplasias malignas. Los sitios más frecuentes de metástasis son pulmón, ganglios linfáticos, hígado, hueso y las glándulas suprarrenales. Las metástasis a lengua o músculo son verdaderamente inusuales y en la literatura han sido reportados casos anecdóticos aislados. El objetivo de presentar este caso consiste en describir las manifestaciones clinicopatológicas, así como el diagnóstico y el tratamiento de las metástasis a 2 sitios muy poco frecuentes en el carcinoma renal de células claras. Además, se muestran algunos datos de diferentes revisiones a fin de comparar este caso con otros similares que han sido reportados. Presentamos el caso de un paciente masculino de 61 años de edad, de nacionalidad mexicana, con antecedentes de carcinoma renal de células claras en riñón izquierdo tratado con nefrectomía, y que presentó 2 metástasis sincrónicas 19 años después: una a la base de la lengua y otra al músculo bíceps braquial izquierdo. Actualmente, el tratamiento de las metástasis del carcinoma renal de células claras es fundamentalmente paliativo; sin embargo, existen nuevos agentes moleculares dirigidos que han demostrado resultados prometedores como tratamiento adyuvante.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia: Iztaccíhuatl esquina Leñeros s/n, Colonia Los Volcanes, C.P. 62350, Cuernavaca, Morelos, México.  
Tel.: +(777) 329 7048.

Correo electrónico: corona.25@live.com.mx (J. Corona Martínez).

**KEYWORDS**

Renal cell carcinoma;  
Tongue;  
Skeletal muscle;  
Kidney neoplasm;  
Mexico

**Clear-cell renal carcinoma metastatic to the base of the tongue and biceps brachii muscle**

**Abstract** Renal cell carcinoma accounts for 3% of all malignancies worldwide. The most frequent sites of metastases include the lung, lymph nodes, liver, bone and adrenal glands. Tongue or muscle metastases are unusual, and only single anecdotal cases have been reported. The main purpose of presenting this case is to describe the clinical-pathological manifestations, as well as the diagnosis and treatment of metastases in two very uncommon sites for clear-cell renal carcinoma. In addition, some data from different reviews are presented, in order to compare this case with other similar reported cases. The case is described of a 61-year old male Mexican patient with a history of clear-cell renal carcinoma in the left kidney treated with nephrectomy, and who presented 19 years later with two synchronous metastases: one at the base of the tongue, and the other in the left biceps brachii muscle. Currently, the treatment of metastatic clear-cell renal carcinoma is mainly palliative; nevertheless, there are new molecular targeted agents that have shown promising results in the adjuvant setting.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

A nivel mundial, el carcinoma de células renales representa el 3% de todas las neoplasias malignas, se produce en una relación hombre-mujer de casi 2:1 y se presenta entre la quinta y la séptima década de la vida. En el 30% de los casos existen antecedentes de tabaquismo. Un tercio de los pacientes cursará con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y más de la mitad experimentará una recaída posterior al tratamiento de la lesión primaria. El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células claras, el cual se observa en el 70-80% de los casos; el carcinoma papilar representa el 10-15%, el carcinoma de células cromóforas el 5% y el carcinoma de conductos colectores solo el 1%, constituyendo estos 2 últimos tipos las estirpes histológicas más agresivas<sup>1</sup>. En México, de un total de 106,238 neoplasias registradas en 2006, se diagnosticaron 1,973 casos, lo cual representó una incidencia del 1.86% en ese año<sup>2</sup>. La nefrectomía radical es la única opción de tratamiento relativamente curativo y proporciona aproximadamente un 96% de supervivencia a 5 años en los pacientes en estadio I y solo un 23% en el caso de los pacientes con enfermedad avanzada o estadio IV<sup>3</sup>. Los sitios más frecuentes de metástasis son pulmón (50%), ganglios linfáticos (35%), hígado (30%), hueso (30%) y glándulas suprarrenales (5%). La lengua y el músculo son sitios extremadamente raros de metástasis, representando juntos solo el 1.8%<sup>4,5</sup>.

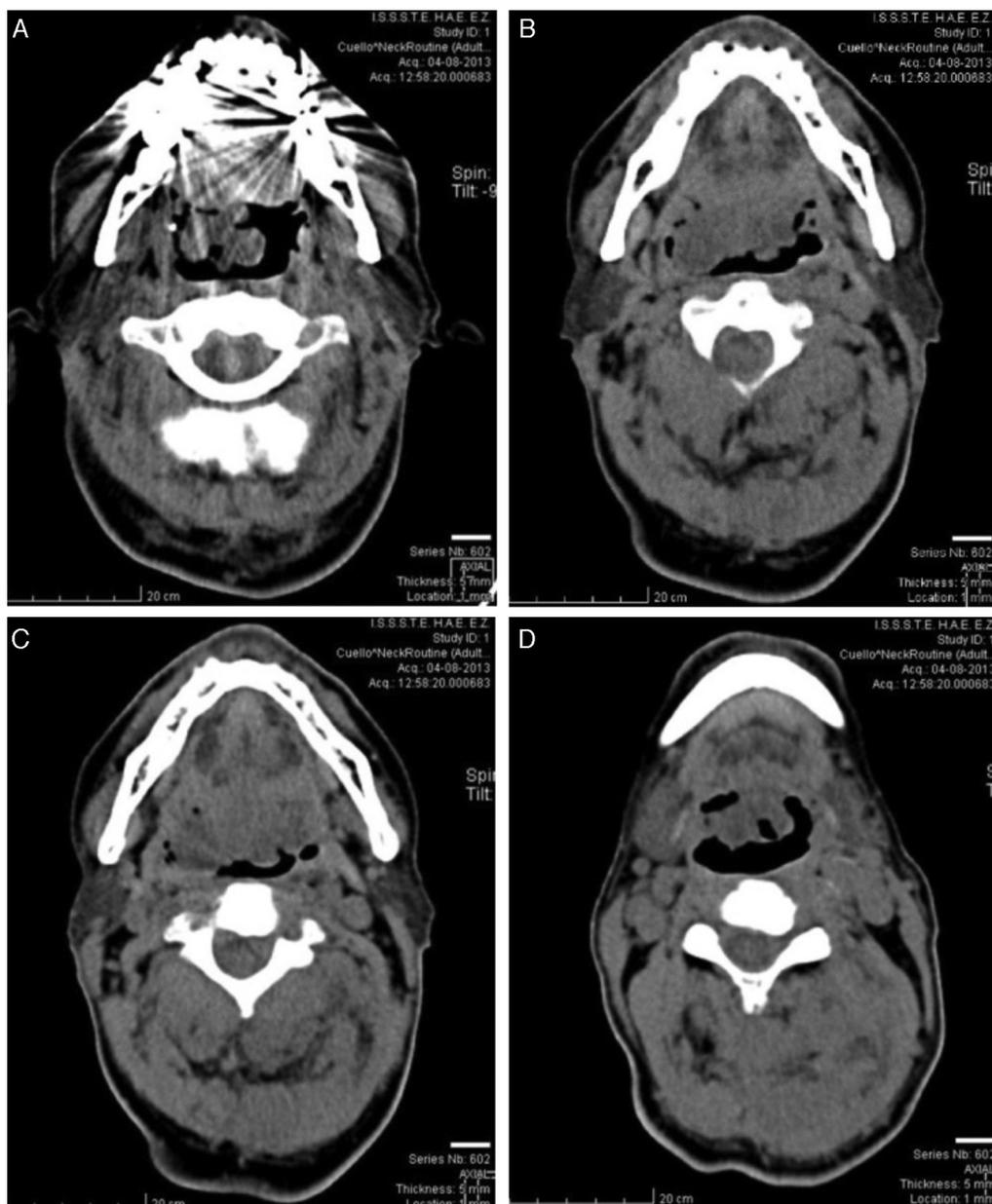
**Presentación del caso**

Se presenta el caso de un paciente masculino de 61 años de edad, de nacionalidad mexicana, con antecedentes crónico-degenerativos de hipertensión arterial sistémica tratado con metoprolol, índice tabáquico de 20 paquetes por año y nefrectomía izquierda por carcinoma renal de células claras (CRCC) en el año 1994, sin tratamiento adyuvante posterior a la cirugía por encontrarse en etapa clínica no clasificable. Diecinueve años después acudió a consulta de

otorrinolaringología por presentar odinofagia, disfagia, sensación de cuerpo extraño que se agravaba al consumir alimentos y hemorragia en la cavidad oral en forma ocasional. En la inspección orofaríngea se encontró una faringe hiperémica, visualizándose una lesión verrugosa de aproximadamente 4 cm de diámetro procedente de la base de la lengua, de aspecto caseoso en la superficie, y que obstruía la vía aérea en un 70%; a la palpación no se encontraron datos de adenomegalias cervicales. También se observó tumoración de brazo izquierdo, palpable, indurada, móvil, de aproximadamente 5 cm en la región anterior media, motivo por el cual se pidió seguimiento a oncología quirúrgica.

Ante los hallazgos descritos se solicitó una tomografía axial computarizada de cabeza y cuello (fig. 1), se realizó un ultrasonido para la lesión del brazo izquierdo (fig. 2) y se tomó una biopsia escisional en ambas lesiones. El reporte indicó CRCC metastásico en ambas lesiones y, por lo tanto, el paciente fue referido al servicio de oncología quirúrgica. Como estrategia terapéutica se consideró la extirpación de ambos tumores con preservación del órgano afectado. Las piezas quirúrgicas obtenidas se enviaron a estudio anatomopatológico para su diagnóstico definitivo. La tumoración en la base de la lengua presentaba unas dimensiones de 4.5 × 3.5 × 2 cm, en tanto que las dimensiones de la lesión del músculo bíceps braquial izquierdo fueron de 6 × 4 × 4.5 cm; los bordes quirúrgicos se encontraban libres de actividad tumoral en ambas lesiones. El reporte definitivo de patología fue de CRCC metastásico para ambas piezas quirúrgicas, confirmando el diagnóstico (fig. 3). El paciente no era candidato a tratamiento sistémico de inmunoterapia adyuvante debido a la presencia de insuficiencia renal.

En la visita de seguimiento a 4 meses, el paciente presentó metástasis a piel cabelluda en región occipital de aproximadamente 3 cm de diámetro confirmada por patología (fig. 3D), motivo por el cual fue reintervenido quirúrgicamente. Debido al deterioro del estado general de salud por el cáncer y comorbilidades asociadas, el paciente falleció 3 meses después de la última cirugía.



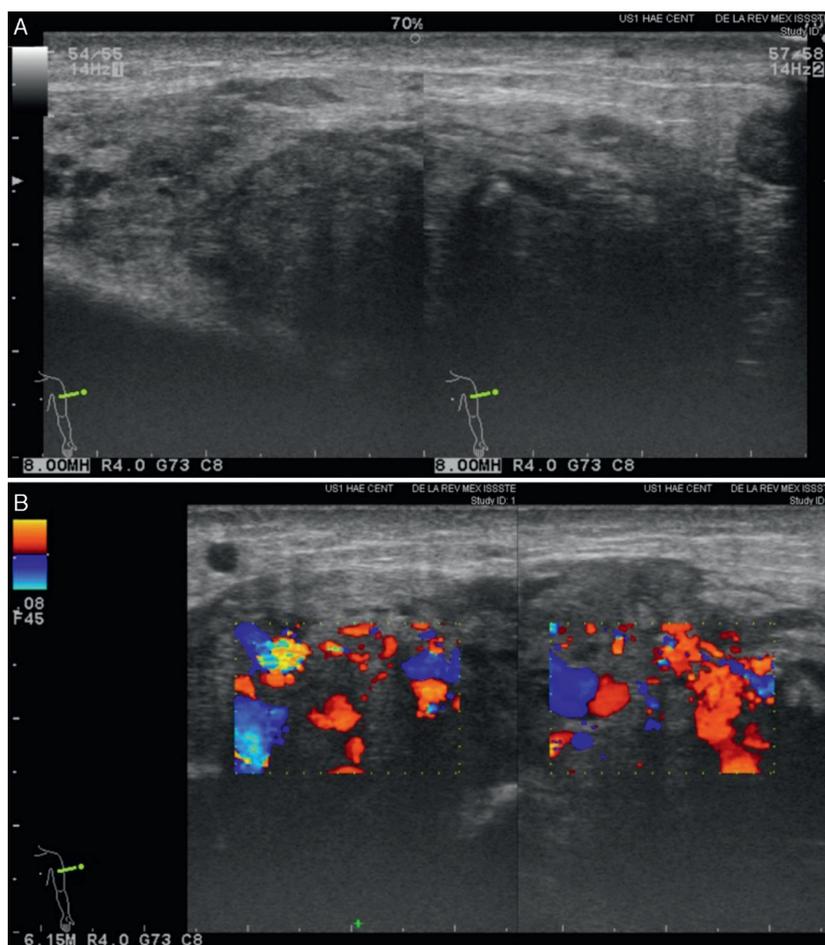
**Figura 1** Tomografía axial computarizada simple de cabeza y cuello. A) Se observa lesión tumoral, localizada en la base de la lengua, de bordes irregulares, multilobulada, heterogénea, que afecta la orofaringe. B-C) Tumoración que muestra un patrón de crecimiento de predominio derecho, infiltrando la amígdala y el pilar amigdalino. D) Se aprecia infiltración del borde libre de la epiglotis.

## Discusión

### Lesiones secundarias en la lengua

En 1973, Zegarelli et al. realizaron 6,881 autopsias en pacientes con distintos tipos de cáncer, encontrando una incidencia de metástasis a lengua del 0.2% (12 casos). Este raro fenómeno se produjo sobre todo en los pacientes con diseminación generalizada de la actividad tumoral<sup>6</sup>. El 1% de todos tumores malignos que surgen en la cavidad oral son focos metastásicos y de estos solo el 5% son en la lengua<sup>7</sup>. En una revisión exhaustiva de la literatura encontramos

únicamente 7 casos publicados de metástasis a la base de la lengua por CRCC (tabla 1), evidenciando que este tipo de metástasis son extremadamente raras<sup>8-14</sup>. Las metástasis a lengua se manifiestan de 3 meses a 20 años tras la nefrectomía, y condicionan una supervivencia promedio de 5.8 meses (1-13 meses) tras la aparición de dichas metástasis<sup>15</sup>. La fisiopatología de las metástasis a la lengua se asocia generalmente a la circulación arterial, linfática o venosa. En presencia de metástasis pulmonares, las células tumorales viajan a través de la arteria lingual dorsal desde las lesiones pulmonares hasta la región de la lengua. En otros casos, como el de nuestro paciente, la diseminación puede ser favorecida por el conducto torácico o del plexo venoso

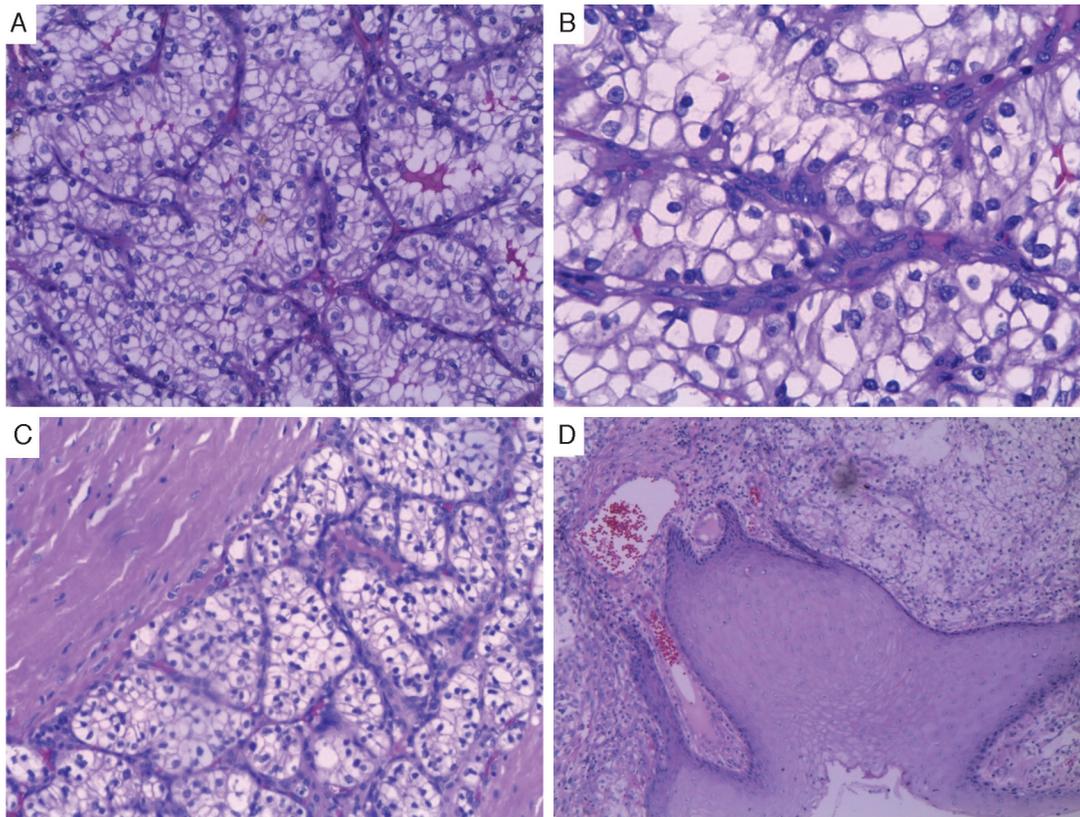


**Figura 2** Imágenes de ultrasonografía A) Ultrasonografía simple. Se aprecia en región anterior media del músculo bíceps braquial izquierdo tumoración nodular, heterogénea, de bordes irregulares y mal definidos con invasión a tejidos circundantes, B) Ultrasonografía Doppler de color que muestra un patrón altamente vascularizado.

**Tabla 1** Descripción de los casos con metástasis a la base de la lengua por carcinoma de renal de células claras reportados en la literatura

Autor	Año	Edad/sexo	Otras metástasis	Manifestación de la metástasis posnefrectomía	Tratamiento	Supervivencia
Kitao et al. <sup>8</sup>	1986	57/M	Ninguna	N/A	Res Qx	N/A, vivo
Shibayama et al. <sup>9</sup>	1993	41/M	Pulmón, hueso, ganglios linfáticos	2 años 10 meses	IFN- $\alpha$	> 1 mes, vivo
Ziyada et al. <sup>10</sup>	1994	59/M	Ninguna	Manifestación inicial del CRCC	Res Qx + IFN- $\alpha$ + Qtx	> 18 meses, vivo
Kyan y Kato <sup>11</sup>	2004	66/M	Pulmón	2 años 8 meses	IFN- $\alpha$ + IL-2	> 2 años, vivo
Huang et al. <sup>12</sup>	2006	73/F	Hígado, pulmón	8 años	Res Qx	1 mes, muerta
Morvan et al. <sup>13</sup>	2011	48/F	Seno esfenoidal	3 años	Res Qx + TxAS	> 5 años, viva
Wadasadawala et al. <sup>14</sup>	2011	48/M	Glándulas suprarrenales, pulmones	5 años	Rtx + TxAS	> 3 meses, vivo
Caso reportado en este trabajo	2014	61/M	Músculo, piel cabelluda	19 años	Res Qx	7 meses, muerto

CRCC: carcinoma de renal de células claras; F: femenino; IFN- $\alpha$ : interferón alfa; IL-2: interleucina 2; M: masculino; N/A: información no disponible; Qtx: quimioterapia; Res Qx: resección quirúrgica; Rtx: radioterapia; TxAS: terapia adyuvante con sunitinib.



**Figura 3** Cortes histológicos, tinción hematoxilina-eosina. Metástasis de carcinoma renal de células claras (CRCC). A-B) Base de la lengua. Las células se disponen formando conglomerados, con una vascularización finamente ramificada; se aprecia un citoplasma claro y una membrana citoplasmática bien definida, característicos del CRCC. C) Músculo bíceps braquial izquierdo. Se aprecia el músculo estriado sin alteraciones y en contigüidad se forman nidos de células neoplásicas metastásicas. D) Piel cabelluda. Se observa epitelio plano estratificado queratinizado, y por debajo de la capa basal, se visualiza la infiltración neoplásica.

de Batson, siendo este último la vía más frecuente debido a que se extiende desde el cráneo hasta el sacro y no ofrece resistencia a la propagación de émbolos tumorales debido a la ausencia de válvulas<sup>16</sup>.

### Lesiones secundarias en músculo

El músculo esquelético constituye uno de los sitios más raros para la metástasis tardía por CRCC y la literatura solo ofrece casos aislados<sup>17</sup>. En una revisión efectuada por Sountoulides et al. en 2011, se registraron solo 35 casos. El número tan reducido de reportes hace que cada localización metastásica en músculo constituya el informe de un caso único<sup>18</sup>. Chandler et al. publicaron en 1979 el único caso registrado de metástasis a músculo bíceps localizado en el brazo derecho, y es posible que sea el primero en reportar una lesión secundaria de CRCC en músculo esquelético<sup>19</sup>.

Las metástasis a músculo por cáncer renal se presentan dentro de los primeros 5 años, aunque pueden aparecer en cualquier momento desde los 6 meses hasta los 19 años. A pesar del rico suministro de sangre y la gran extensión de la superficie tisular, las metástasis a músculo esquelético son sumamente raras debido a la presencia de proteasas inhibitorias, metabolitos y factores peptídicos que se encuentran dentro y fuera de las células musculares y que producen una inhibición del crecimiento y desarrollo de metástasis. Otros

factores como las contracciones musculares y la ausencia de receptores específicos, también propician condiciones adversas para la diseminación de las células tumorales<sup>20</sup>.

### Tratamiento

El tratamiento de las metástasis es fundamentalmente paliativo y pocas veces curativo. Hasta hace 6 años, la inmunoterapia basada en citocinas como la interleucina 2 y el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) era la única opción terapéutica, pero la posibilidad de curación ocurre en muy pocos casos, puesto que menos del 20% se beneficia con dicho tratamiento<sup>21</sup>. La quimioterapia en este tipo de cáncer no está indicada debido a que existen proteínas como la P-glucoproteína, glutatión S-transferasa y la topoisomerasa II, las cuales confieren resistencia al tratamiento<sup>22</sup>. Las lesiones secundarias del CRCC expresan receptores celulares relacionados con la angiogénesis, la cual constituye un factor crucial en el desarrollo de metástasis debido a que mantiene el medio ambiente microvascular tumoral. Por tal motivo, dichas lesiones presentan resistencia al tratamiento con radioterapia, puesto que desarrollan una gran tolerancia a la hipoxia por su alto grado de vascularidad. Actualmente existen nuevos agentes moleculares dirigidos contra factores de crecimiento angiogénicos que muestran resultados favorables en ensayos clínicos con pacientes que presentan metástasis. Bevacizumab

es un anticuerpo monoclonal que inhibe el factor de crecimiento del endotelio vascular y que presenta una actividad terapéutica significativa en combinación con IFN- $\alpha$ . Sora-fenib y sunitinib son inhibidores multikinasa con actividad antiangiogénica, de los cuales el segundo muestra superioridad en comparación con el IFN- $\alpha$ . Temsirolimus es inhibidor del factor de crecimiento celular conocido como objetivo de rapamicina en mamíferos (mTOR – *Mammalian Target of Rapamycin*) y en estudios ha demostrado regresión tumoral de más de 3 meses en el 86% de los pacientes<sup>23-25</sup>.

## Conclusiones

Con este trabajo presentamos evidencia de un caso único de enfermedad metastásica sincrónica a la base de la lengua y el músculo bíceps braquial izquierdo, con ausencia de metástasis a otros órganos que comúnmente se ven afectados en el CRCC. Ante el diagnóstico de CRCC sugerimos realizar una exploración física completa y proporcionar una terapia integral.

## Financiación

Los autores no recibieron ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Agradecemos a la Dra. Julieta Ivone Castro Romero, investigadora en Ciencias Médicas «E» del Instituto Nacional de Salud Pública, por su valiosa contribución y apoyo brindado para la realización del presente trabajo, así como por sus invaluable recomendaciones.

## Referencias

- Rodríguez J, Serrano B, Maldonado AE. Factores pronósticos en cáncer renal localizado y localmente avanzado. *Actas Urol Esp*. 2008;32:320-4.
- SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. 2011. [Actualizado Jun 2011; consultado 1 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2011/monografias/P.EPI.DE.LOS.TUMORES.MALIGNOS.México.pdf>
- Rabinovitch RA, Zelefsky MJ, Gaynor JJ, Fuks Z. Patterns of failure following surgical resection of renal cell carcinoma: Implications for adjuvant local and systemic therapy. *J Clin Oncol*. 1994;12:206-12.
- D'Elia C, Cai T, Luciani L, Bonzanini M, Malossini G. Pelvic and muscular metastasis of a renal cell carcinoma: A case report. *Oncol Lett*. 2013;5:1258-60.
- Ray A, Bhattacharya J, Ganguly S. Renal cell carcinoma presenting with oral tongue metastasis: A rare case presentation. *J Cancer Res Ther*. 2013;9:117-8.
- Zegarelli DJ, Tsukada Y, Pickren JW, Greene GW. Metastatic tumor to the tongue. Report of twelve cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1973;35:202-11.
- Friedlander AH, Singer R. Renal adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the tongue. *J Am Dent Assoc*. 1978;97:989-91.
- Kitao K, Watanabe T, Miyamura K, Shikawa K. Metastatic Gravit tumor of the base of tongue. A case report. *Jibi Inkoka*. 1986;58:67-70. Artículo en japonés.
- Shibayama T, Hasegawa S, Nakamura S, et al. Disappearance of metastatic renal cell carcinoma to the base of the tongue after systemic administration of interferon-alpha. *Eur Urol*. 1993;24:297-9.
- Ziyada WF, Brookes JD, Penman HG. Expecterated tissue leading to diagnosis of renal adenocarcinoma. *J Laryngol Otol*. 1994;108:1108-10.
- Kyan A, Kato SN. Renal cell carcinoma metastatic to the base of tongue: A case report. *Hinyokika Kiyo*. 2004;50:791-3. Artículo en japonés.
- Huang HC, Chang KP, Chen TM, Wu KF, Ueng SH. Renal cell carcinoma metastases in the head and neck. *Chang Gung Med J*. 2006;29 4 Suppl:59-65.
- Morvan JB, Veyrières JB, Mimouni O, Cathelinaud O, Allali L, Verdalle P. Clear-cell renal carcinoma metastasis to the base of the tongue and sphenoid sinus: Two very rare atypical ENT locations. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2011;128:91-4.
- Wadasadawala T, Kumar P, Agarwal J, Ghosh-Laskar S. Palliation of dysphagia with radiotherapy for exophytic base tongue metastases in a case of renal cell carcinoma. *Indian J Urol*. 2011;27:550-2.
- Marioni G, Gaio E, Poletti A, Derosas F, Staffieri A. Uncommon metastatic site of renal adenocarcinoma: The oral tongue. *Acta Otolaryngol*. 2004;124:197-201.
- Cheng ET, Greene D, Koch RJ. Metastatic renal cell carcinoma to the nose. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122:464.
- Manzelli A, Rossi P, de Majo A, Coscarella G, Gacek I, Gaspari AL. Skeletal muscle metastases from renal cell carcinoma: A case report. *Tumori*. 2006;92:549-51.
- Sountoulides P, Metaxa L, Cindolo L. Atypical presentations and rare metastatic sites of renal cell carcinoma: A review of case reports. *J Med Case Reports*. 2011;5:429 [consultado 1 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.jmedicalcasereports.com/content/pdf/1752-1947-5-429.pdf>
- Chandler RW, Shulman I, Moore TM. Renal cell carcinoma presenting as a skeletal muscle mass: A case report. *Clin Orthop Relat Res*. 1979;145:227-9.
- Lohiya V, Lohiya S, Windsor K. A large thigh mass: A blood clot or a rare skeletal muscle metastasis from renal cell carcinoma. *Springerplus*. 2013;2:399 [consultado 1 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.springerplus.com/content/pdf/2193-1801-2-399.pdf>
- Basso M 1, Cassano A, Barone C. A survey of therapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2010;28:121-33.
- Volm M, Kästel M, Mattern J, Efferth T. Expression of resistance factors (P-glycoprotein, glutathione S-transferase-pi, and topoisomerase II) and their interrelationship to proto-oncogene products in renal cell carcinomas. *Cancer*. 1993;71:3981-7.
- Heuser M, Ringert RH, Zoeller G, Hemmerlein B. Dynamic assessment of angiogenesis in renal cell carcinoma spheroids by intravital microscopy. *J Urol*. 2003;169:1267-70.
- Bellmunt J. Current treatment in advanced renal cell carcinoma (RCC): Impact of targeted therapies in the management of RCC. *Eur Urol Suppl*. 2007;6:484-91.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus Interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115-24.