



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Indexada en DOAJ • SCOPUS • ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

Volumen 21. Núm. 1, Enero-Marzo 2022

L-ISSN: 1665-9201

La importancia del cáncer infantil en México

**Efectividad del tapentadol en el paciente oncológico
con dolor neuropático**

**Low-dose diethylstilbestrol for heavily pretreated
metastatic castration-resistant prostate cancer**

**Terapia de células T con receptores de antígenos
quiméricos: revisión de la literatura**

**Evaluación del dolor en paciente oncológico
pediátrico: un análisis bibliométrico**

**Síntomas afectivos prodrómicos y cáncer de páncreas:
una revisión exploratoria**



PERMANYER MÉXICO
www.permanyer.com

SMeO

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

www.smeo.org.mx

La importancia del cáncer infantil en México

The importance of childhood cancer in Mexico

Roberto Rivera-Luna*

Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

El cáncer entre los 0 y 18 años ha ido aumentando mundialmente su incidencia en forma muy significativa, sobre todo en los países de ingresos medios y bajos. Existen múltiples factores que se mencionan para esta alza. Por un lado, en México, gracias a las compañías de salud de los años 80 para las inmunizaciones en la población infantil, la atención institucional del recién nacido de alto riesgo, el uso temprano de antibióticos para las neumonías de la infancia, así como el manejo temprano de hidratación oral en los cuadros diarreicos, han permitido disminuir la mortalidad neonatal y del lactante y consecuentemente tener una población mayor en la etapa preescolar y escolar. Con estas medidas de salud pública esta población ha entrado a la edad del cáncer infantil.

Antes de los años 80 eran pocas las instituciones públicas nacionales que en forma multidisciplinaria podían atender al niño con cáncer. Fue hasta los años 90 que los gobiernos estatales y federales empezaron a desarrollar un sistema de atención integral para estos niños, sin embargo, el equipamiento de las instituciones ha sido, a lo largo de los años, lento y económicamente difícil de cumplir, tanto en infraestructura técnica como humana.

Con un régimen de salud pública desarticulado con diferentes sistemas de salud, indiscutiblemente el de mayor población de atención es el de la Secretaría de Salud, con hospitales estatales, federales aunados a universitarios y descentralizados que constituían hasta el año 2018 un total de 60 instituciones acreditadas para el manejo integral del niño con cáncer y que en

un momento contenían en algunos Estados más de un nosocomio. A pesar de este esfuerzo, muchas instituciones no cuentan con servicios de radioterapia, de neurocirugía y solo son muy pocas instituciones que poseen una unidad de trasplante de células progenitoras. Desafortunadamente en el momento actual son solo 31 hospitales los acreditados; esto se debe a la falta de planeación, de nuevos recursos técnicos y humanos, y consecuentemente al reconocimiento de que el cáncer infantil es un problema de salud nacional.

Todas estas limitaciones se basan en la falta de conocimiento de las autoridades de salud sobre la incidencia del cáncer infantil en México, la cual es de 151/millones/año (2019), con grave aumento de las leucemias agudas, las cuales actualmente representan el 50% de todos los padecimientos malignos entre 0 y 18 años. Aun estando lejos de ser un país de altos recursos económicos, nuestra incidencia es semejante a la de los EE.UU.

El problema del cáncer infantil en México reviste características no únicamente epidemiológicas o financieras: la carencia de enfermeras y médicos especializados en la materia, la falta de instituciones hospitalarias de tercer nivel, y el muy importante déficit de abastecimiento de medicamentos oncológicos condicionan tasas de mortalidad de 5.4/100,000/año (2021). Dichas tasas están muy por arriba de las de varios países del continente americano, como Colombia, Chile, Argentina, Puerto Rico, Costa Rica, EE.UU. y Canadá.

Correspondencia:

*Roberto Rivera-Luna

E-mail: riveraluna@yahoo.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-01-2022

Fecha de aceptación: 24-01-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.M22000218

Disponible en internet: 14-02-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(1):1-2

www.gamo-smeo.com

Es necesario que México retome el cáncer infantil como problema nacional de salud de la infancia, sobre todo si consideramos que desde hace más de diez años el cáncer pediátrico, de acuerdo con la Dirección General de Epidemiología, representa la

segunda causa de muerte entre los niños de 4 a 14 años. Esto es imperativo sobre todo si tomamos en consideración que la supervivencia-curación de esta enfermedad es del 80% en países semejantes a México.

Efectividad del tapentadol en el paciente oncológico con dolor neuropático

Gabriela A. Mimiaga-López¹, Ma. del Rocío Guillén-Núñez¹, José A. Rodríguez-Martínez^{2*},
Ale I. González-Cázares¹ y Ángel M. Juárez-Lemus¹

¹Servicio de Allogología, Instituto Nacional de Cancerología; ²Servicio de Neuroimagen, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Ciudad de México, México

Resumen

Objetivo: Determinar la efectividad del tapentadol en el paciente oncológico con dolor neuropático. **Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, observacional y prospectivo incluyendo pacientes con diagnóstico oncológico y dolor neuropático atendidos en la Clínica del Dolor entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2019. **Resultados:** Se incluyeron 63 pacientes con una edad promedio de 59.07 ± 11.06 años, de los cuales el 76.2% ($n = 48$) fueron del sexo femenino. En las escalas EVERA (escala verbal analógica) y DN4 (dolor neuropático en 4 preguntas), se observó una diferencia significativa postratamiento y al usar inicialmente tapentadol se observó una menor proporción de efectos adversos. **Conclusiones:** El tapentadol demostró ser una herramienta igual de eficaz que otros tratamientos tanto como fármaco inicial o de rotación y usado como primera línea tuvo mejor tolerabilidad.

Palabras clave: Tapentadol. Dolor neuropático. Opioides. Dolor oncológico.

Effectiveness of Tapentadol in cancer patients with neuropathic pain

Abstract

Objective: To determine the effectiveness of Tapentadol in cancer patients with neuropathic pain. **Material and methods:** A descriptive, longitudinal, observational and prospective study was carried out including patients with cancer diagnosis and neuropathic pain treated at the pain clinic between January 1, 2014 and December 31, 2019. **Results:** 63 patients with a mean age of 59.07 ± 11.06 years were included, of which 76.2% ($n = 48$) were female. In the EVERA (verbal analog scale) and DN4 (neuropathic pain in 4 questions) scales, a significant difference was observed after treatment and when Tapentadol was initially used, a lower proportion of adverse effects was observed. **Conclusions:** Tapentadol proved to be an equally effective tool as other treatments, both as an initial or rotation drug, and when used as first line, it had better tolerability.

Keywords: Tapentadol. Neuropathic pain. Opioids. Oncological pain.

Correspondencia:

*José A. Rodríguez-Martínez

E-mail: resumenespepe@gmail.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 13-02-2021

Fecha de aceptación: 07-01-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000026

Disponible en internet: 14-02-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(1):3-9

www.gamo-smeo.com

Introducción

El dolor es el síntoma más común del cáncer al momento del diagnóstico y aumenta su prevalencia durante y más allá del tratamiento oncológico; incluso al día de hoy se reporta una prevalencia del 33 al 40% de pacientes supervivientes de cáncer con dolor¹.

El dolor neuropático (DN) es un tipo de dolor común en el cáncer, como resultado del daño directo al sistema nervioso por un tumor primario, metástasis o por los esquemas de tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonoterapia, etc.)².

En el 60% de los pacientes con cáncer, la causa predominante del dolor es nociceptivo, el 20% tiene un componente dominante neuropático y el 20% restante es una combinación de DN y nociceptivo (denominado dolor mixto). Por lo tanto, alrededor del 40% de los pacientes oncológicos puede presentar un síndrome doloroso con componente neuropático³.

El DN en cáncer se asocia con malos resultados. Se ha observado que se asocia con un mayor tratamiento oncológico y mayores requerimientos analgésicos (incluidos opioides potentes y analgésicos adyuvantes). Además, muestran menor rendimiento y peor funcionamiento físico, cognitivo y social⁴.

El DN tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes, así como en el bienestar social, económico y psicológico. En particular, tiene una carga económica aun mayor para la sociedad en su conjunto cuando se considera el costo financiero de tratarlo en el entorno crónico⁵.

Las estimaciones de su prevalencia en la población general varían desde un 1% hasta un 7-8%, sin embargo, cuando se tienen en cuenta afecciones tales como diabetes (26%), herpes zóster (19%) y dolor posquirúrgico (10%), la incidencia es mucho mayor. Hay una serie de pautas, recomendaciones nacionales e internacionales para la evaluación y el tratamiento del DN⁶.

En el paciente oncológico, alrededor de 2/3 partes del DN está asociado a la tumoración como tal (infiltración directa del tumor primario o compresión de un nervio o un plexo nervioso, neuropatías paraneoplásicas y metástasis óseas), el 20% de los casos puede ser atribuido a los tratamientos oncológicos (cirugía, radioterapia, quimioterapia) y en el 10-15% a comorbilidades (neuropatía diabética distal dolorosa, deficiencia de vitamina B, neuralgia postherpética, esclerosis múltiple, trauma, tras evento vascular cerebral, etc.)⁷⁻⁹.

La terapia farmacológica conforma la base de la terapia de primera y segunda línea en DN. Los antidepresivos tricíclicos, los inhibidores de la recaptura de

serotonina y noradrenalina, gabapentanoídes, tramadol, lidocaína y capsaicina son las opciones más efectivas¹⁰.

El tapentadol es un nuevo analgésico de acción central, siendo considerado como un fármaco de una nueva clase de medicamentos, a los que se puede hacer referencia como medicamentos MOR-NRI (agonistas de receptores opioides μ -inhibidores de recaptación de noradrenalina). Posee una eficacia analgésica comparable con opioides clásicos fuertes como oxicodona/naloxona en pacientes con dolor crónico en espalda, aunque no superior a estos¹¹.

Existen múltiples estudios y autores que han encontrado que es un fármaco efectivo para el tratamiento del DN, con una adecuada tolerabilidad y que mejora la calidad de vida de los pacientes posterior a su uso, sobre todo en pacientes con resistencia a los opioides¹¹⁻¹³.

En nuestro país no se ha realizado ningún reporte sobre el empleo de tapentadol en pacientes oncológicos y DN, por lo que presentamos el siguiente estudio que tiene como objetivo determinar su efectividad en el paciente oncológico con DN que recibieron atención en la Clínica del Dolor de nuestro instituto.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, longitudinal, observacional y prospectivo incluyendo pacientes con diagnóstico oncológico y DN atendidos en la Clínica del Dolor entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2019. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes atendidos en la Clínica del Dolor con diagnóstico de DN. La información obtenida se colocó en la hoja de recolección de datos creada para tal fin. Los datos recolectados se colocaron en una base de datos con el programa SPSS versión 23.0, con el cual se obtuvo la estadística descriptiva (medidas de tendencia central y de dispersión). Para la comparación de las medias de las variables cuantitativas se usó la prueba t de Student y para la comparación de las proporciones se usó la prueba Z. Los datos se presentaron en gráficas dependiendo de las variables analizadas.

Se realizó una evaluación de dolor usando la escala numérica analógica para valorar el dolor (ENA), la escala verbal analógica para el dolor (EVERA) y el cuestionario de DN en cuatro preguntas (DN4). Para la comparación de los diferentes opioides se calcularon las dosis equianalgésicas usando los cuadros de equivalencias publicados por Hernández-Ortiz (2015)¹⁴ en donde, tomando en cuenta que la morfina por vía

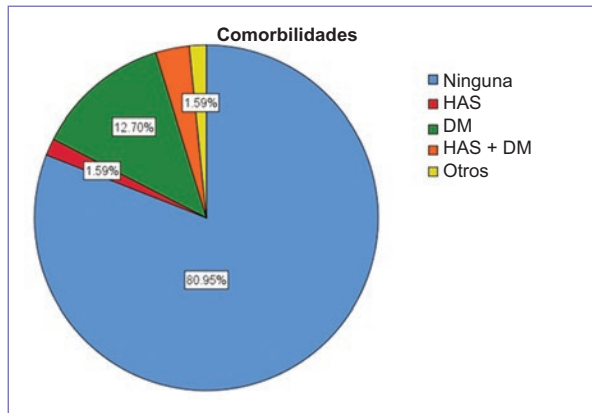


Figura 1. Gráfica de sectores que muestra la distribución de los pacientes del estudio de acuerdo con la presencia de comorbilidades. HAS: hipertensión arterial sistémica; DM: diabetes *mellitus*.

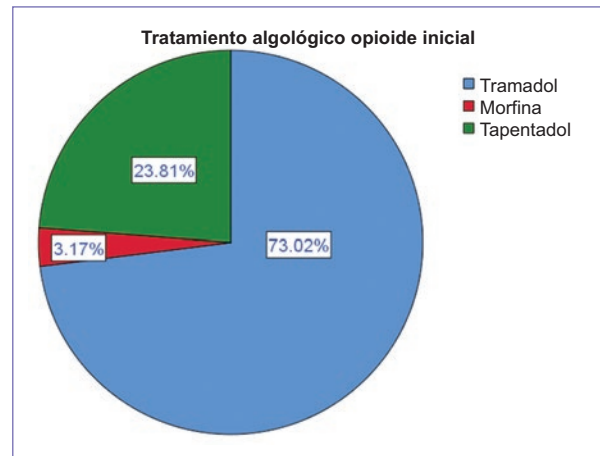


Figura 3. Gráfica de sectores que muestra la distribución de los pacientes del estudio de acuerdo con el tratamiento analgésico opiáceo al inicio del estudio.

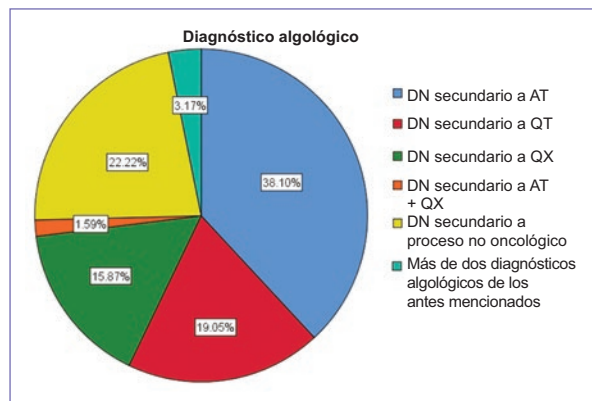


Figura 2. Gráfica de sectores que muestra la distribución de los pacientes del estudio de acuerdo con el diagnóstico oncológico. DN: dolor neuropático; AT: actividad tumoral; QT: quimioterapia; QX: cirugía.

intravenosa es tres veces más potente que la morfina por vía oral, y dos veces más potente que la morfina por vía subcutánea, se calculó la dosis a mg de morfina oral. En el cuadro de conversión la dosis total del opiáceo original se multiplica por el factor de conversión del cuadro si el opiáceo al que se cambia es menos potente que la morfina o se divide por el factor de conversión si el opiáceo es más potente.

Resultados

Se incluyeron un total de 63 pacientes con una edad promedio de 59.07 ± 11.06 años, con un rango entre 27 y 83 años. En lo que respecta al sexo, el 76.2%

($n = 48$) fueron de sexo femenino. Un 81% ($n = 51$) de los pacientes no tuvo ninguna comorbilidad, del resto de pacientes, el 12.7% ($n = 8$) tuvo diabetes *mellitus*, siendo esta la comorbilidad más frecuente (Fig. 1). El diagnóstico oncológico primario más frecuente fue el cáncer de mama, con un 27% ($n = 17$) seguido de cáncer cervicouterino con un 19.0% ($n = 12$) en segundo lugar. El diagnóstico oncológico de mayor frecuencia fue la actividad tumoral con un 38.1% ($n = 24$) y un 19.05% ($n = 12$) secundario a quimioterapia (Fig. 2). El valor del ENA al inicio del estudio tuvo una media de 5.34 ± 0.98 puntos, con un rango entre 3 y 8. En la evaluación del EVERA al inicio del estudio el resultado más frecuente fue moderado en un 88.9% ($n = 56$), siendo severo solo en el 4.8% ($n = 3$). De acuerdo con la escala DN4, el 95.2% ($n = 60$) tuvo un resultado mayor a 4. El tratamiento analgésico opiáceo inicial fue con tramadol en el 73% ($n = 46$) (Fig. 3). La dosis promedio equivalente de morfina fue de 31.5 ± 10.89 mg/día, con un rango entre 15 y 60 mg/día. El tiempo promedio hasta el ajuste de la dosis fue de dos meses con una proporción de 44.4% ($n = 28$) frente a un 19% ($n = 12$) que tardó seis meses o más (Fig. 4). La dosis promedio equivalente de morfina al mes fue de 31.47 ± 12.93 mg/día, con un rango entre 15 y 60 mg/día, y la dosis promedio de morfina a los tres meses fue de 42.73 ± 16.38 con un rango entre 15 y 90 mg/dl. Se comparó la dosis inicial con la dosis al primer mes encontrando una $p = 0.989$ no significativa, posteriormente se comparó la dosis inicial vs. la dosis a los tres meses, encontrando una $p < 0.001$ y la dosis al mes vs. la dosis a los tres meses,

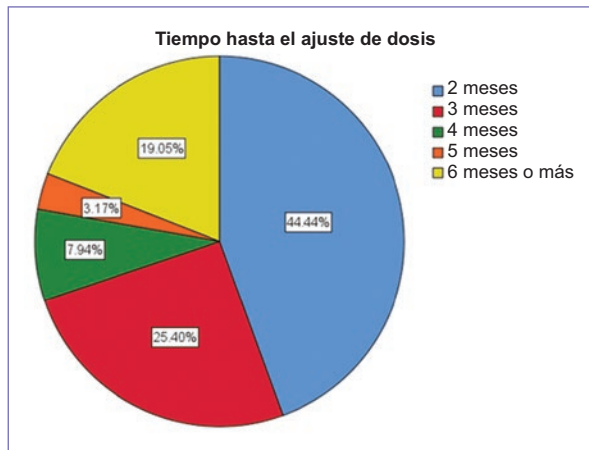


Figura 4. Gráfica de sectores que muestra la distribución de los pacientes del estudio de acuerdo con el tiempo hasta el ajuste de dosis.

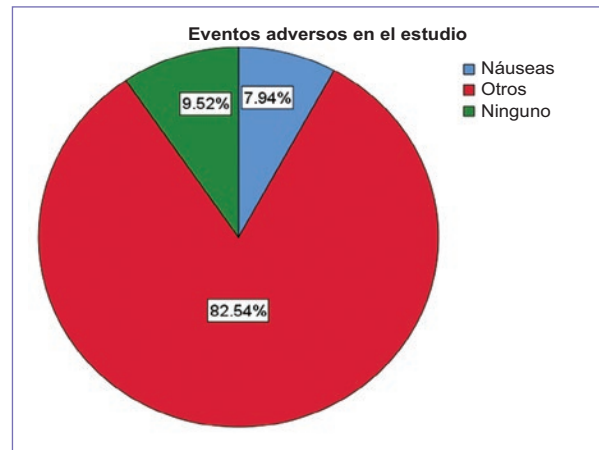


Figura 6. Gráfica de sectores que muestra la distribución de los pacientes del estudio de acuerdo con la presencia de eventos adversos.

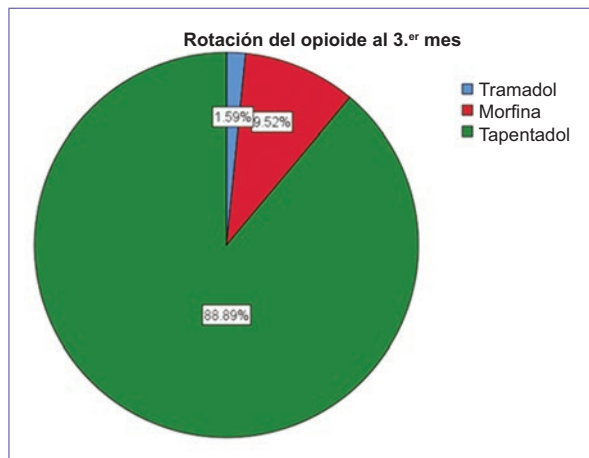


Figura 5. Gráfica de sectores que muestra la distribución de los pacientes del estudio de acuerdo con la rotación del opioide a los tres meses.

encontrando una $p < 0.001$, demostrando un aumento significativo al tercer mes.

El porcentaje de incremento de la dosis a los tres meses más frecuente fue de un 20% con un 22% ($n = 14$) y de un 30% con un 22% ($n = 14$) ambos con el mismo número de pacientes. La rotación del opioide se realizó al tercer mes en el 100% ($n = 63$), en un 88.9% ($n = 56$) a tapentadol (Fig. 5).

El 100% de los pacientes en el estudio recibió tratamiento coadyuvante con neuromodulador: el 49.2% ($n = 31$) recibió pregabalina, siendo el tratamiento más frecuente, y el 39.7% ($n = 25$) recibió gabapentina, siendo el segundo tratamiento más frecuente. En lo que

respecta a los eventos adversos de forma global se presentaron en el 90.5% ($n = 57$) de los pacientes del estudio, siendo el más frecuente las náuseas en el 7.9% ($n = 5$), como se observa en la figura 6. En los 15 pacientes que recibieron tapentadol al inicio, el 60% ($n = 9$) presentó algún efecto adverso en comparación del grupo que no recibió tapentadol, en donde el 100% ($n = 48$) presentó algún efecto adverso con una diferencia significativa con un valor de $p < 0.001$ (Tabla 1).

La escala EVERA después del tratamiento fue leve en el 93.7% ($n = 59$) y el DN4 postratamiento fue menor a 4 en el 96.8% ($n = 61$). Se comparó el porcentaje de pacientes que reportó intensidad moderada del dolor por EVERA inicial y postratamiento, encontrando un valor de $p < 0.001$; también se comparó el porcentaje de pacientes con resultado menor a 4 en la escala DN4 al inicio y postratamiento, encontrando un valor de $p < 0.001$.

Se realizó un análisis comparativo dividido en dos grupos, dependiendo del tratamiento inicial para el manejo del dolor. En el grupo donde no se usó tapentadol de primera línea, se encontró un ENA y EVERA iniciales significativamente más altos, pero sin diferencia en el DN4 inicial. Sin embargo, postratamiento se observó una dosis equivalente de morfina significativamente mayor al tercer mes (Tabla 1). Al realizar una comparación de las variables asociadas con el manejo del dolor posterior a los tres meses, cuando se realizó la rotación del fármaco opioide, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tapentadol y otros fármacos (Tabla 2).

En el grupo donde se utilizó tapentadol como fármaco de primera línea, se observó una proporción mayor de pacientes en tratamiento concomitante con pregabalina

Tabla 1. Comparativa entre tapentadol inicial vs. otros fármacos opioides en el manejo de dolor

Variable	Grupo con tapentadol (n = 15)	Grupo sin tapentadol (n = 48)	Valor de p
ENA	5.2 ± 1.32	5.39 ± 0.86	0.005*
EVERA inicial	Moderado 66.7% (n = 10)	Moderado 95.8% (n = 46)	0.02*
EVERA post-tx	Leve 73.35 (n = 11)	Leve 100.0% (n = 48)	0.02*
DN4 inicial	Menor a 4 13.3% (n = 2)	Menor a 4 2.1% (n = 1)	0.21
DN4 post-tx	Menor a 4 86.7% (n = 13)	Menor a 4 100% (n = 48)	0.13
Tiempo al ajuste de tratamiento	3.46 ± 2.16	2.62 ± 1.82	0.227
Dosis promedio de morfina inicial	30.46 ± 14.60	31.82 ± 9.61	0.543
Dosis promedio de morfina a 1 mes	27.51 ± 12.63	32.70 ± 12.91	0.441
Dosis promedio de morfina al mes 3	27.81 ± 8.94	47.39 ± 15.40	0.008*
Porcentaje de aumento de dosis al mes 3	23.33 ± 34.10	37.08 ± 33.81	0.488
Eventos adversos	60% (n = 9)	100% (n = 48)	< 0.001*

*p < 0.05.

ENA: escala analógica de dolor; EVERA: escala verbal analógica; DN4: dolor neuropático en cuatro preguntas; tx: tratamiento.

Tabla 2. Comparativa entre tapentadol iniciado al 3.º mes vs. otros fármacos opioides en el manejo de dolor

Variable	Grupo con tapentadol (n = 56)	Grupo sin tapentadol (n = 7)	Valor de p
ENA	5.30 ± 0.95	5.71 ± 1.25	0.381
EVERA inicial	Moderado 91.1% (n = 51)	Moderado 71.4% (n = 5)	0.26
EVERA post-tx	Leve 96.4% (n = 54)	Leve 71.4% (n = 5)	0.15
DN4 inicial	Menor a 4 3.6% (n = 2)	Menor a 4 14.3% (n = 1)	0.43
DN4 post-tx	Menor a 4 96.4% (n = 54)	Menor a 4 100% (n = 7)	0.15
Eventos adversos	92.9% (n = 52)	71.45 (n = 5)	0.22

ENA: escala analógica de dolor; EVERA: escala verbal analógica; DN4: dolor neuropático en cuatro preguntas; tx: tratamiento.

como fármaco coadyuvante en un 86.7% (n = 13), mientras que en los pacientes sin tapentadol como primera línea se usó una mayor proporción de gabapentina como fármaco coadyuvante, 52.1% (n = 25), y de pregabalina un 37.5% (n = 18).

Discusión

La edad de nuestra población fue de más de 55 años, lo cual corresponde con lo previamente publicado por

otros autores como Coluzzi et al. (2015)¹⁴ y en donde también incluyeron una mayor proporción de pacientes del sexo femenino. El estudio de Coluzzi se limitó a pacientes con mieloma múltiple, mientras que en nuestro estudio incluimos a pacientes con diferentes diagnósticos oncológicos, lo cual mejora la validez externa de los datos obtenidos. Se encontraron principalmente pacientes con cáncer de mama y cáncer cervicouterino, que continúan siendo las dos principales patologías oncológicas que afectan al sexo femenino en nuestro país¹⁴.

En lo que respecta a las comorbilidades, la más frecuente fue la presencia de diabetes *mellitus*, que ya por sí misma puede llegar a causar DN, pues entre sus complicaciones se encuentra el daño a nivel sensitivo y es la forma más común de neuropatía en el mundo¹⁵.

Sin embargo, en nuestro estudio se encuentran incluidas pocas pacientes a las que se atribuye diabetes *mellitus* como causa principal del DN, esto debido a que en nuestro hospital, al ser un centro de referencia oncológico, la principal etiología del dolor se debe a causas referentes a la patología oncológica, ya que en estos pacientes la causa del DN puede ser debida a múltiples factores relacionados con el manejo de su patología o a la invasión a tejidos adyacentes y de las vainas nerviosas, encontrando en nuestro estudio que el DN se asocia principalmente a la actividad tumoral.

En lo referente al tratamiento, encontramos como hallazgo principal que independientemente del fármaco usado, existe una mejoría significativa en el manejo del dolor pretratamiento y postratamiento, lo cual se pone de manifiesto con las escalas EVERA y DN4, por lo que estamos logrando el objetivo principal de la Clínica del Dolor, que es en muchos casos un manejo efectivo del dolor, lo que a su vez impacta en una mejora en la calidad de vida¹³.

En relación con el tratamiento para DN, en nuestra clínica se usó con mayor frecuencia de primera línea el tramadol, un fármaco con buena eficacia y tolerabilidad, dejando el tapentadol para la rotación al tercer mes. Ahora bien, en relación con la prescripción de tapentadol como fármaco de primera línea, aunque la proporción de pacientes fue baja, se identificó que condiciona menos efectos adversos comparados con otros opioides.

En los pacientes que recibieron tapentadol como fármaco de rotación, no encontramos diferencias significativas en el control del dolor con otros fármacos, hallando que tiene la misma efectividad que el manejo convencional cuando se utiliza de segunda línea.

Al realizar la conversión a la dosis equivalente de morfina, uno de los hallazgos a favor del uso inicial del tapentadol fue una dosis significativamente menor al tercer mes, contrario a los pacientes que iniciaron con otros fármacos, los cuales tenían una dosis equivalente en mg/día de morfina mayor a la empleada con tapentadol, lo que se puede asociar a un mayor perfil de eventos adversos. Lo anterior se corroboró con lo encontrado por Sugiyama et al. (2018)¹³, quienes evaluaron el uso de tapentadol como fármaco de primera línea, encontrando un margen de seguridad aceptable.

Otro hallazgo importante fue que el 100% de los pacientes de nuestro estudio utilizó terapia con neuromoduladores como parte del esquema de manejo del DN y aunque nuestro estudio no tenía como finalidad registrar los miligramos utilizados de neuromoduladores, se observó durante la revisión de expedientes, dosis que no pasaban de 300 y 600 mg para pregabalin y gabapentina respectivamente; en la combinación de estos fármacos, se ha visto que reduce las dosis promedio en 24 horas del opioide, mejorando significativamente el manejo del dolor.

Conclusiones

- Los diagnósticos oncológicos primarios corresponden a los más frecuentes encontrados en población femenina, que representó el 76.2% de los pacientes incluidos en el estudio.
- El diagnóstico algológico más frecuente fue DN secundario a actividad tumoral, con un 38.1%.
- El tratamiento con opioide inicial más frecuente fue el tramadol con un 73%, mientras que al tercer mes para hacer la rotación de opioide se uso con mayor frecuencia el tapentadol en un 88.9%
- El 100% de los pacientes recibió tratamiento coadyuvante con algún neuromodulador.
- El tapentadol demostró ser una herramienta igual de eficaz que otros tratamientos al hacer la rotación del opioide al tercer mes, sin embargo se debe considerar como fármaco de primera línea por su menor incidencia de efectos adversos. Se requiere de ensayos clínicos para determinar su eficacia.
- El tapentadol usado de primera línea tuvo una dosis equivalente de morfina significativamente menor en comparación con el tramadol como fármaco de inicio.
- Independientemente del tratamiento empleado existió una mejoría global en la puntuación de EVERA y DN4 después del tratamiento.

Agradecimientos

Agradecemos al Servicio de Algología del Instituto Nacional de Cancerología por el apoyo recibido para la realización de esta investigación.

Financiamiento

Esta investigación se realizó con los recursos propios de los investigadores, no recibió ningún tipo de financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

1. Bennett M, Kaasa S, Barke A. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: Chronic cancer-related pain. *Pain*. 2019;160:38-44.
2. Finnerup N, Otto M, McQuay H. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289-305.
3. Dickenson A, Hans K. Tapentadol: a new option for the treatment of cancer and noncancer pains. *J Pain Res*. 2019;12:1509-11.
4. Edwards H, Mulve M, Bennet M. Cancer-related neuropathic pain. *Cancers*. 2019;11:373.
5. National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain in adults: Pharmacological management in non-specialist settings. Clinical Guideline 173 [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence, NICE; 20 de noviembre de 2013. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173>
6. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A Comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med*. 2019;20(Suppl 1):S2-S12.
7. Neuropathic pain in advanced cancer: causes and management [Internet]. *Nursing Times*; 2019. Disponible en: <https://www.nursingtimes.net/clinical-archive/cancer-clinical-archive/neuropathic-pain-in-advanced-cancer-causes-and-management-28-10-2019>
8. Koike H, Sobue G. Paraneoplastic neuropathy. *Elsevier*; 2013. pp. 713-726.
9. McCarberg B, Peppin J. Pain pathways and nervous system plasticity: Learning and memory in pain. *Pain Medicine*. 2019;20(12):2421-37.
10. Tzchentke T, Folgeringb, Flixb G. Tapentadol increases levels of noradrenaline in the rat spinal cord as measured by in vivo microdialysis. *Neurosci Lett*. 2012;507:151-5.
11. Ueberall M, Muller G. Efficacy and tolerability balance of oxycodone/naloxone and tapentadol in chronic low back pain with a neuropathic component: a blinded end point analysis of randomly selected routine data from 12-week prospective open-label observations. *J Pain Res*. 2016;9:1001-20.
12. Sharma M, Soni R. Improved therapeutic potential of tapentadol employing cationic exchange resins as carriers in neuropathic pain: evidence from pharmacokinetic and pharmacodynamics study. *Sci Rep*. 2018;8(1):2812.
13. Sugiyama Y, Karaoke T, Task Y. Efficacy of tapentadol for first-line opioid-resistant neuropathic pain in Japan. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(4):362-6.
14. Hernández-Ortiz A. Equianalgesia y rotación opioide en el perioperatorio. *Rev Mex Anestesiología*. 2015;38 (Supl 1):S172-S174.
15. Coluzzi F, Raffa R, Pergolizzi J. Tapentadol prolonged release for patients with multiple myeloma suffering from moderate-to-severe cancer pain due to bone disease. *J Pain Res*. 2015;8:229-38.
16. Mimenza-Alvarado A, Aguilar-Navarro S. Tratamiento farmacológico de la neuropatía diabética en el anciano. *Rev Invest Clin*. 2010;62(4):375-83.



Low-dose diethylstilbestrol for heavily pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer

Haydeé C. Verduzco-Aguirre¹, Juan Hinojosa-Fano², Fernando Gabilondo-Navarro³, and María T. Bourlon^{1*}

¹Departament of Hemato-Oncology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico; ²General and Digestive System Surgery Service, Hospital Universitari Mútua de Terrassa, Barcelona, Spain; ³Department of Surgery, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico

Abstract

Background: Diethylstilbestrol (DES) at low doses is effective in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC), understudied in the context of currently available treatments. We describe the efficacy and tolerability of low doses of DES for patients with heavily pretreated mCRPC. **Material and methods:** Single center retrospective cohort of patients with mCRPC treated with low dose DES between 2005 and 2020. **Results:** Thirty-four patients were evaluated, with a median age of 74 years (range 56-94), and a median of 3 previous treatment lines (range 1-7). 64.7% had received chemotherapy. A biochemical response was achieved in 10/32 patients (31.3%). Median progression free survival was 3.7 months. Median overall survival (OS) was 9.7 months. The most common adverse events were fatigue, gynecomastia, and nausea. Two deaths occurred due to arterial thrombosis. **Conclusions:** Low dose DES remains active in highly pretreated patients, with median PFS comparable to other available treatments. Patient selection is important for treatment safety.

Keywords: Prostate cancer. Diethylstilbestrol. Estrogenic agents.

Dosis bajas de dietilestilbestrol para cáncer de próstata metastásico resistente a la castración altamente pretratado

Resumen

Antecedentes: El dietilestilbestrol (DES) a dosis bajas en cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) está poco estudiado en pacientes altamente pretratados con terapias contemporáneas. Describimos la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con dosis bajas de DES en pacientes con CPRCm. **Material y métodos:** Estudio de cohorte retrospectivo de un centro de pacientes, entre 2005 y 2020, con CPRCm tratados con DES. **Resultados:** Se evaluaron 34 pacientes, mediana de edad 74 años (rango: 56-94), mediana de tratamientos previos 3 (rango: 1-7). El 64.7% había recibido quimioterapia. Se observó respuesta bioquímica en 10/32 pacientes (31.3%). La mediana de supervivencia libre de progresión (SLPm) fue 3.7 meses. La mediana de supervivencia global (SGm) fue 9.7 meses. Los eventos adversos más comunes fueron fatiga, ginecomastia y náuseas. Ocurrieron dos defunciones por trombosis arterial. **Conclusión:** El DES a dosis bajas es activo en pacientes altamente pretratados, con SLPm equiparable a otros tratamientos disponibles. La selección de pacientes es importante para la seguridad del tratamiento.

Palabras clave: Cáncer de próstata. Dietilestilbestrol. Estrógenos.

Correspondence:

*María T. Bourlon
E-mail: maitebourlon@gmail.com

Date of reception: 15-07-2021

Date of acceptance: 19-01-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.220000641

Available online: 14-02-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(1):10-16

www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Permanyer. This is an open access article under the terms of the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introduction

Prostate cancer is one of the most common cancers in men in the world and in Latin America¹. In Mexico, approximately one-third of patients present with *de novo* metastatic disease². Androgen deprivation therapy (ADT) is the mainstay of treatment for advanced prostate cancer, with either medical or surgical castration³.

Surgical castration achieved with bilateral orchiectomy and estrogen-based medical therapy was the cornerstones of treatment for metastatic prostate cancer for several decades. Diethylstilbestrol (DES) is an orally administered synthetic estrogen with established activity against prostate cancer since the 1940s⁴. DES administration lowers testosterone, dehydroepiandrosterone, and estrone levels, and suppresses the hypothalamus-pituitary axis as well. In addition, DES has a direct cytotoxic and proapoptotic effect on prostate cancer cells, independent of the estrogen receptor pathway⁵.

In the 1980s, medical castration using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonists was first reported as a treatment of advanced prostate cancer, with a similar response rate and 1-year survival similar to DES, but with a better safety profile⁶. Treatment with DES was associated with a higher rate of gynecomastia, nausea, vomiting, edema, and thrombotic events. Thus, once GnRH agonists were available in subcutaneous deposit presentations, the use of DES at conventional dosing was phased out.

Nevertheless, treatment with DES continued to be studied at lower doses: a dose of 1 mg/day offered similar efficacy in overall survival (OS) when compared to the higher 5 mg/day dose. In addition, there were fewer cardiovascular-related deaths in the lower dose group⁷. Moreover, given that most patients develop resistance to initial ADT, interest in DES as a later line treatment for patients with castration-resistant disease was maintained, using the safer lower dose of 1 mg/day⁸.

In the past 20 years, several therapeutic strategies have improved OS in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC), including taxane-based chemotherapy, newer androgen receptor-directed therapies, radiopharmaceuticals, and immunotherapy⁹⁻¹⁴. However, many of these options are not readily available for patients, due to limitations in health-care coverage and high out-of-pocket costs, even more so for patients living in low-and-middle-income countries (LMICs). Therefore, there is a need to search additional

cost-effective therapies to include in treatment sequencing in this setting.

The aim of this study was to describe the efficacy and tolerability of treatment with low-dose DES in patients with mCRPC. There is no information from Latin America on treatment with DES for mCRPC in the context of contemporarily available therapies.

Materials and Methods

After obtaining local Institutional Review Board approval (reference number 3502), we performed a single-center retrospective review of data for patients ≥ 18 years diagnosed with mCRPC who received DES as a treatment for this diagnosis between January 2005 and September 2020. We excluded patients with treatment or follow-up outside of our institution and those without follow-up since the beginning of treatment with DES. We obtained demographic, clinical, laboratory, pathology, and treatment information from the medical records.

We used descriptive statistics for the demographic characteristics of the population, with parametric and non-parametric tests according to the distribution of the data. We compared patients who had received chemotherapy before treatment with DES to those who had not had prior chemotherapy. We evaluated prostate-specific antigen (PSA) biochemical response, defined as a 50% or greater decrease in PSA measurement at least 4 weeks apart. Progression-free survival (PFS) was defined as the time from DES initiation to disease progression (biochemical, radiographic, or clinical) or death from any cause. OS was defined as the time from DES initiation to death from any cause. PFS and OS were calculated using Kaplan–Meier curves and compared using the log-rank test. Patients lost to follow-up were censored at the date of last follow-up.

Results

We identified 34 patients who met the inclusion criteria, with a median follow-up of 7.9 months.

The median age at treatment initiation was 74 years (range 56-94 years). Twenty-three patients (67.6%) presented with *de novo* metastatic disease. The median time from initial diagnosis of prostate cancer to the start of DES was 33 months. The median number of previous lines of treatment was 3 (range 1-7), and 24 (64.7%) had received at least one line of chemotherapy before treatment with DES. Previous use of abiraterone and enzalutamide was 32.4% and 8.8%, respectively. Other baseline population characteristics are reported in [table 1](#).

Table 1. Baseline characteristics

Characteristic	n (%) or median (interquartile range)
Age at start of DES	74 years (64-81)
Comorbidities	
Type 2 diabetes mellitus	13/34 (38.2%)
Arterial hypertension	10/34 (29.4%)
Dyslipidemia	11/34 (32.4%)
Any cardiac comorbidity	5/34 (14.7%)
Prior major cardiovascular event ^a	3/34 (8.8%)
Overweight or obesity	14/34 (41.2%)
Time of sensitivity to initial ADT	15 months (10-25)
Time from prostate cancer diagnosis to start of DES	33 months (20-99)
Gleason score	8 (7-9)
De novo metastatic disease	23/34 (67.6%)
Sites of metastases	
Bone	30/34 (88.2%)
Lymph node	22/34 (64.7%)
Visceral	6/34 (17.6%)
Previous systemic treatments	
Androgen deprivation therapy	34/34 (100%)
Chemotherapy	22/34 (64.7%)
Docetaxel	21/34 (61.8%)
Cabazitaxel	0/34 (0%)
Platinum derivatives	4/34 (11.8%)
Bicalutamide or flutamide	19/34 (55.9%)
Enzalutamide	3/34 (8.8%)
Abiraterone	11/34 (32.4%)
Ketoconazole	3/34 (8.8%)
Radium-223	2/34 (5.9%)
Lutetium-177	4/34 (11.8%)
Total of previous lines	3 (1-7)
Performance status	
ECOG 0	5/34 (14.7%)
ECOG 1	11/34 (32.4%)
ECOG 2	6/34 (17.6%)
ECOG 3	2/34 (5.9%)
Missing	10/34 (29.4%)
Laboratory values	
PSA (ng/ml)	80.3 (23-277)
Hemoglobin (g/dl)	13.1 (9.7-15.8)
Alkaline phosphatase (U/L)	141 (62-1573)
Albumin (g/dl)	4.06 (3.19-5.4)
25-hydroxyvitamin D (ng/ml)	32.9 (13.9-62.5)

^aMajor cardiovascular event: acute coronary syndrome or stroke.
ADT: androgen deprivation therapy; DES: diethylstilbestrol; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance scale; PSA: prostate-specific antigen.

The majority of patients were treated with an initial dose of DES 1 mg/day (26 patients, 76.5%). Seventeen patients (50%) deemed to have an insufficient response or disease progression while having adequate treatment tolerance received a dose increase. DES was combined with low-dose aspirin in 76.5% and with oral anticoagulants in 14.7% (Table 2).

Table 2. Treatment characteristics

Characteristic	n (%)
Initial dose of DES	
1 mg	26/34 (76.5%)
2 mg	6/34 (17.6%)
Missing	2/34 (5.9%)
Dose increased	17/34 (50.0%)
Maximum dose of DES	
1 mg	9/34 (26.5%)
2 mg	20/34 (58.8%)
3 mg	3/34 (8.8%)
Missing	2/34 (5.9%)
Type of thromboprophylaxis	
Aspirin	26/34 (76.5%)
Oral anticoagulant	5/34 (14.7%)
None	3/34 (8.8%)

DES: diethylstilbestrol.

A biochemical response was observed in 10 of the 32 patients evaluable for response (31.3%). Biochemical response rate in patients with prior chemotherapy was 33.3% and 27.3% in those without prior chemotherapy use, without a statistically significant difference ($p = 0.72$). Median PFS (mPFS) was 3.7 months (CI 95% 2.6-4.7, Fig. 1). There was no difference in mPFS according to age or stage at diagnosis, number of previous lines of treatment, prior use of chemotherapy, or maximum dose of DES. mPFS was longer in those with a biochemical response to DES: 6.7 versus 3.2 months ($p = 0.01$, Fig. 2).

Median OS (mOS) was 9.7 months (CI 95% 7.0-12.3, Fig. 3). There was no difference in mOS according to age or stage at diagnosis, number of previous lines of treatment, prior use of chemotherapy, or biochemical response to DES. mOS differed according to the maximum dose of DES received: 1 mg 6.9 months, 2 mg 11.1 months, and 3 mg 14.1 months ($p = 0.04$, Fig. 4). Fourteen patients (41.2%) received at least one subsequent line of treatment for prostate cancer.

Thirty patients were evaluable for toxicity. The most common adverse events were fatigue (66.6%), gynecomastia (56.6%), and nausea (36.6%), all Grades 1-2 (Table 3). Five patients received prophylactic breast radiotherapy for gynecomastia. One patient suspended treatment due to adverse events (non-specified bleeding). There were two deaths potentially related to treatment with DES: one due to arterial mesenteric thrombosis and one due to a myocardial infarction. The former occurred in a patient who did not receive any form of thromboprophylaxis, and the latter occurred in a patient under total anticoagulation with a history of a

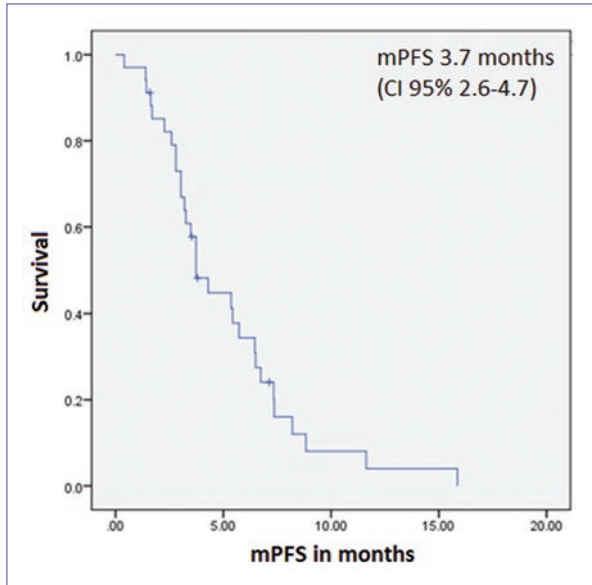


Figure 1. Median progression-free survival in the whole population.

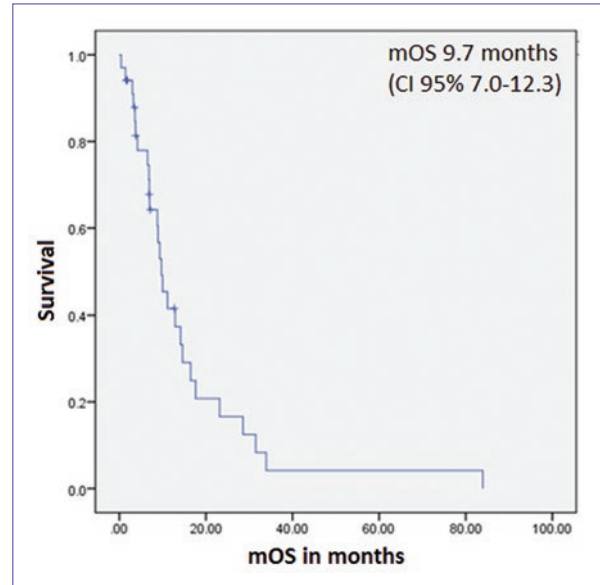


Figure 3. Median overall survival in the whole population.

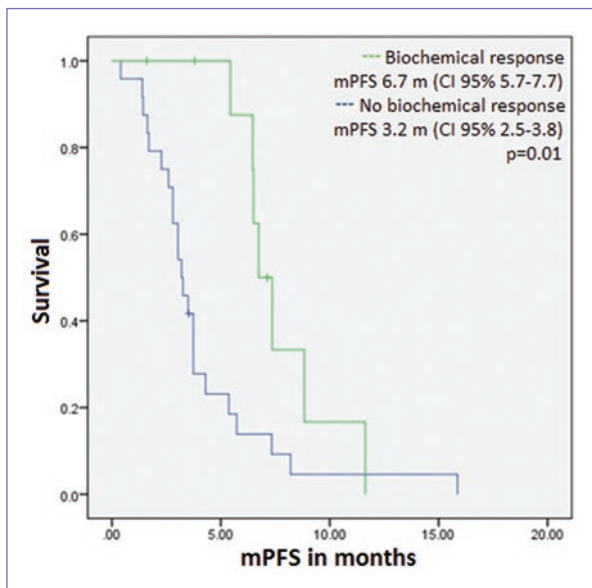


Figure 2. Median progression-free survival according to biochemical response.

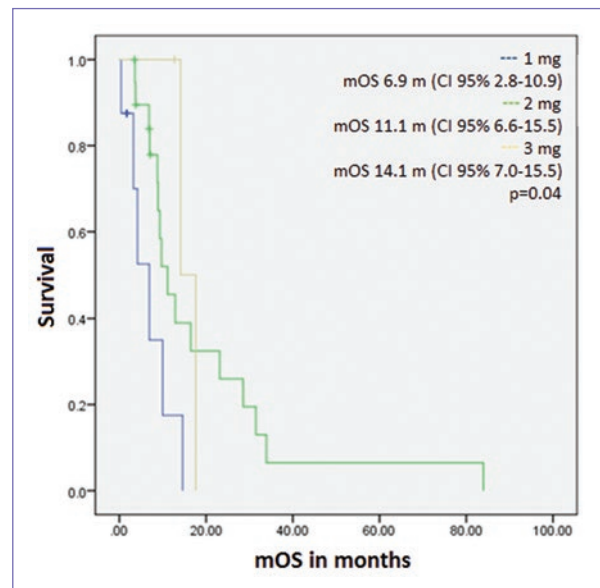


Figure 4. Median overall survival according to the maximum dose of DES received.

cardiac valve replacement. There were no other arterial or thrombotic events.

Discussion

Despite the fact that treatment with DES was mostly ceased to be used due to the reasons exposed in the

introduction, lower doses of DES have continued to be studied as a treatment for patients with progressive CRPC. In this series, we observed activity of this treatment, with a biochemical response rate of 31.3% in patients with several previous lines of therapy.

In a retrospective study¹⁵, 63 patients with CRPC (30 with metastatic disease) were treated with 1 mg of DES

Table 3. Treatment-related adverse events

Adverse event	Total	Grade 1	Grade 2	Grades 3-5
Gynecomastia	17/30 (56.7%)	11/30 (36.7%)	6/30 (20.0%)	0/30 (0%)
Arterial thrombosis	2/30 (6.7%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)	2/30 (6.7%)
Venous thrombosis	0/30 (0%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)
Fatigue	20/30 (66.7%)	8/30 (26.7%)	12/30 (40%)	0/30 (0%)
Edema	8/30 (26.7%)	8/30 (26.7%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)
Nausea	11/30 (36.7%)	9/30 (30.0%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)
Vomiting	3/30 (10.0%)	3/30 (10.0%)	0/30 (0%)	0/30 (0%)

daily in combination with aspirin. The biochemical response rate in patients without prior chemotherapy use was 38.8%, with a median time to progression of 30 weeks. In patients who had received chemotherapy, there were 3/9 biochemical responses, with a median time to progression of 11.9 weeks.

Another retrospective study from the Gustave Roussy Institute¹⁶ reported results from 20 patients treated with DES 1 mg daily, all previously treated with docetaxel. There was a PSA reduction of $\geq 30\%$ in 5 (25%) patients. mPFS was 3.7 months and mOS was 20.7 months. Biochemical response and mPFS are similar to those in our series, however, these studies report longer OS. As possible explanations for a shorter OS in our study, in this series, we describe heavily pretreated patients, with a median of three lines of treatment before the use of DES; in addition, the use of subsequent therapies after suspension of DES was relatively low (41.2%).

In comparison, other approved therapies for mCRPC after administration of docetaxel achieve mPFS of 2.8-8.3 months and OS of 14-18 months. These include cabazitaxel, abiraterone, enzalutamide, and radium-223¹⁰⁻¹³.

Regarding the observed association of an increasing dose of DES with improved survival, due to the small sample size, our analyses are merely hypothesis generating. No other previous series have reported on increasing the dose of DES for patients with progressive disease while maintaining adequate treatment tolerance. This association perhaps could also be explained by those patients having less aggressive disease being considered as maintaining some clinical benefit from DES and therefore selected to maintain the same treatment at a higher dose rather than continuing on to other lines of therapy.

As for adverse events, in the previously mentioned study by the University of Colorado, 59% of patients presented gynecomastia, which was managed with mammary gland irradiation in half of patients. There were two venous thrombotic events (lower extremity deep vein thrombosis) which required initiation of anticoagulant treatment. In that study, there was no Grade 4 or 5 adverse events. In our study, the two potentially treatment-related deaths were due to arterial thrombotic events, and one occurred in a patient with cardiovascular risk factors. Even if the use of lower doses of DES has a lower toxicity compared to the doses initially described for the treatment of advanced prostate cancer, clinicians should administer this treatment in patients eligible for thromboprophylactic medications, and keep in mind that prostate cancer occurs in a population with a higher cardiovascular risk. Besides, in the context of mCRPC, all patients have been previously exposed to some form of ADT, which has been associated with major cardiovascular events in population-based studies¹⁷⁻¹⁹. This emphasizes the importance of adequate patient selection for treatment with DES.

Although there are no specific recommendations for the follow-up of patients treated with estrogens for prostate cancer, it is important to note the incidence of cardiovascular risk factors in our series (diabetes in 38.2%, arterial hypertension in 29.4%, dyslipidemia in 32.4%, and overweight/obesity in 41.2%). Therefore, it seems reasonable to extrapolate recommendations to manage cardiovascular risk from those for patients under other forms of ADT. Another potential risk mitigating strategy is the use of transdermal estradiol, since the production of prothrombotic proteins is avoided through bypassing the hepatic metabolism of estrogen. Transdermal estradiol is currently under

study as a first line of treatment for patients with advanced prostate cancer (PATCH [NCT00303784] and arm L of the STAMPEDE trial [NCT00268476])²⁰.

The cost of treatments is also of great importance due of its impact for patient access and adherence to treatment for mCRPC. There are no cost-effectivity analyses performed in this context in Mexico, however, the daily cost of treatment with 1 mg DES is approximately 23 Mexican pesos (around 1 USD)²¹, whereas the daily cost of abiraterone or enzalutamide is approximately 2800 Mexican pesos (around 136 USD)²². A retrospective study performed through the United States Medicare system, patients who received low-income subsidies had lower rates of adherence to treatment with abiraterone or enzalutamide²³.

This study has limitations associated to its retrospective nature. However, as future directions, low-dose DES, starting from a 1 mg dose, could be studied in prospective randomized studies in comparison to already available later-line treatments, with the intention of finding active therapies that are cost effective for patients and health-care systems, particularly in resource-limited settings such as Mexico and many other LMICs²⁴.

Conclusions

Low-dose DES, starting from a 1 mg daily dosing, showed a promising biochemical response rate in heavily pretreated patients with mCRPC, with similar a mPFS to that of other available treatments that may not be accessible in resource-limited settings. Patient selection and administration with thromboprophylaxis are of utmost importance to ensure treatment safety.

Acknowledgments

We thank Fundación Aramont A. C. and Canales de Ayuda A. C.

Funding

This research has not received any specific grant from public, commercial, or non-profit sector agencies.

Conflicts of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Ethical disclosures

Protection of human and animal subjects. The authors declare that no experiments were performed on humans or animals for this study.

Confidentiality of data. The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Right to privacy and informed consent. The authors have obtained the written informed consent of the patients or subjects mentioned in the article. The corresponding author is in possession of this document.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68:394-424.
2. Cayetano-Alcaraz AA, Ramírez-Rivera JA, Sotomayor-de-Zavaleta M, Castillejos-Molina RA, Gabilondo-Navarro F, Feria-Bernal G, et al. Características de los casos incidentes de cáncer de próstata en los últimos 5 años en un hospital de tercer nivel en México. *Rev Mex Urol.* 2016;76:76-80.
3. Sartor O, de Bono JS. Metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:645-57.
4. Bosset PO, Albiges L, Seisen T, de la Motte Rouge T, Phé V, Bitker MO, et al. Current role of diethylstilbestrol in the management of advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2012;110:E826-9.
5. Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, O'Brien ET, Cook JM, Kim CS, et al. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:908-17.
6. Group LS. Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 1984;311:1281-6.
7. Bailar JC, Byar DP. Estrogen treatment for cancer of the prostate. Early results with 3 doses of diethylstilbestrol and placebo. *Cancer.* 1970;26:257-61.
8. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A Phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology.* 1998;52:257-60.
9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004;351:1502-12.
10. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147-54.
11. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367:1187-97.
12. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013;368:138-48.
13. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossá SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013;369:213-23.
14. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2010;363:411-22.
15. Clemons J, Glodé LM, Gao D, Flaig TW. Low-dose diethylstilbestrol for the treatment of advanced prostate cancer. *Urol Oncol.* 2013;31:198-204.
16. Serrate C, Lorient Y, de la Motte Rouge T, Gross-Goupil M, Massard C, Escudier B, et al. Diethylstilbestrol (DES) retains activity and is a reasonable option in patients previously treated with docetaxel for castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2009;20:965.
17. Zhao J, Zhu S, Sun L, Meng F, Zhao L, Zhao Y, et al. Androgen deprivation therapy for prostate cancer is associated with cardiovascular morbidity and mortality: a meta-analysis of population-based observational studies. *PLoS One.* 2014;9:e107516.
18. Meng F, Zhu S, Zhao J, Vados L, Wang L, Zhao Y, et al. Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer.* 2016;16:180.

19. Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, Hoffman KE, Hu JC, Parekh A, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2011;306:2359-66.
20. Gilbert DC, Duong T, Sydes M, Bara A, Clarke N, Abel P, et al. Transdermal oestradiol as a method of androgen suppression for prostate cancer within the STAMPEDE trial platform. *BJU Int*. 2018;121:680-3.
21. FarmaListo México; 2021. Available from: <https://www.farmalisto.com.mx> [Last accessed on 2021 Jan 11].
22. Farmacia San Pablo; 2021. Available from: <https://www.farmaciasanpablo.com.mx> [Last accessed on 2021 Jan 11].
23. Caram ME, Oerline MK, Dusetzina S, Herrel LA, Modi PK, Kaufman SR, et al. Adherence and out-of-pocket costs among Medicare beneficiaries who are prescribed oral targeted therapies for advanced prostate cancer. *Cancer*. 2020;126:5050-9.
24. Ali A, Khalil MA, Khan N, Abu Bakar M, Amjad A, Ahmed I, et al. Diethylstilbestrol in the treatment of castration-resistant prostate cancer: a lower-middle-income country experience. *Cureus*. 2019;11:e4470.

Terapia de células T con receptores de antígenos quiméricos: revisión de la literatura

John A. Cuenca^{1*}, Marissa G. Schettino², Ketty E. Vera² y L. Esteban Tamariz³

¹Departamento de Cuidados Críticos, División de Anestesiología, Cuidados Críticos y Medicina del Dolor, Centro Oncológico MD Anderson, Universidad de Texas, Houston, Texas, EE.UU.; ²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador; ³Departamento de Hematología y Hemoterapia, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

Resumen

La terapia de células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T, en inglés) es una de las más avanzadas formas de inmunoterapia. Se basa en la modificación genética de linfocitos T por medio de un retrovirus que funciona como vector. El material genético insertado es traducido en un receptor de membrana quimérico dirigido específicamente en contra de una proteína tumoral. Estos linfocitos proliferan y generan una respuesta inflamatoria hacia las células tumorales, alcanzado incluso, en muchos casos una, respuesta curativa. Esta nueva modalidad ha demostrado resultados prometedores en el tratamiento de malignidades refractarias a quimioterapias citotóxicas convencionales, especialmente en leucemia linfoide aguda y algunos subtipos de linfomas no Hodgkin. Actualmente existen tres formas de CAR-T aprobadas por la Food and Drug Administration. Esta revisión de la literatura sintetiza los principios de la ingeniería genética de las células CAR-T, su mecanismo de acción, aplicaciones clínicas y los efectos adversos más representativos.

Palabras clave: Terapia de células T con receptores quiméricos. Inmunoterapia adoptiva. Terapia celular adoptiva. Linfocitos-T. Hematología. Ingeniería genética.

Chimeric antigen receptor T-cell therapy: A narrative review of the literature

Abstract

Chimeric antigen receptor T cell (CAR-T) therapy is one of the most advanced forms of immunotherapy. It is based on the genetic modification of T lymphocytes through the infection by a retrovirus that serves as the vector. The genetic information is translated into the production of a chimeric membrane receptor, which is directed specifically against a tumor protein. These T lymphocytes proliferate and generate an inflammatory response targeting tumor cells, in many cases achieving a curative response. This new strategy has shown promising results in the treatment of malignancies refractory to conventional cytotoxic chemotherapies, especially in acute lymphoid leukemia and certain types of Non-Hodgkin's lymphoma. This review of the literature synthesizes the principles of the genetically engineered CAR-T cells, the anti-tumoral mechanism, clinical application, and its adverse events.

Keywords: Chimeric antigen receptor therapy. Adoptive immunotherapy. Adoptive cell therapy. T-Lymphocytes. Hematology. Genetic engineering.

Correspondencia:

*John A. Cuenca

E-mail: jacuenca@mdanderson.org

2565-005X/© 2021 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 17-08-2020

Fecha de aceptación: 31-07-2021

DOI: 10.24875/j.gamo.21000181

Disponible en internet: 14-02-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(1):17-25

www.gamo-smeo.com

Introducción

La revolucionaria terapia de células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T cells) se encuentra en el centro de atención de la medicina moderna en el ámbito de la hematología. Este tratamiento se basa en direccionar el efecto citotóxico de las células T contra las células tumorales mediante la combinación de la inmunoterapia con la ingeniería genética¹. El desarrollo inicial de las células CAR-T empezó en los años 90, pero no tuvo éxito debido a la falta de expansión dentro del organismo. Fueron necesarios muchos años e investigación para que cobraran relevancia. En la actualidad, esta modalidad de tratamiento representa una alternativa terapéutica en aquellos pacientes con tumores refractarios a terapias convencionales, mostrando incluso respuestas curativas¹.

La molécula diana sobre la cual la terapia con CAR-T dirige su acción es el CD19. El biomarcador CD19 (*cluster of differentiation 19*, antígenos de diferenciación) es una molécula de membrana expresada por los linfocitos B, tanto los precursores como los maduros. Los tumores de células B también expresan este marcador, convirtiendo al CD19 como molécula adecuada para dirigir la respuesta inmunitaria. Debido a esto, las terapias CAR-T con especificidad a CD19 han sido de los tratamientos más prometedores dentro de las terapias celulares. Esto se debe a su alta selectividad contra tumores de células B, lo que las llevó a ser aprobadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento avanzado contra la leucemia linfocítica aguda (LLA) y ciertos subtipos de linfoma no Hodgkin (LNH)²⁻⁴.

A pesar de sus potenciales beneficios, la terapia CAR-T se ha visto asociada a una serie de efectos adversos que pueden ser severos e incluso fatales. Los más comunes son el síndrome de liberación de citocinas (SLC) y el síndrome de neurotoxicidad relacionada a CAR-T⁵. Ambos requieren monitoreo clínico constante para su detección oportuna. Esta revisión de la literatura sintetiza el mecanismo, aplicaciones clínicas, efectos adversos y las implicaciones a futuro de la terapia CAR-T.

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura en las bases de datos MEDLINE y EMBASE. Se utilizaron como términos de búsqueda "Chimeric antigen receptor T cell therapy" "CAR-T" y "Cell therapy". Se seleccionaron los artículos de acuerdo con la

relevancia del objetivo de esta revisión. Adicionalmente, se empleó el principio de bola de nieve para identificar las referencias relevantes no captadas en la búsqueda inicial.

Mecanismo de acción

En 1990 las técnicas de transferencia genética fueron desarrolladas para direccionar la especificidad de las células T con el uso de CAR. Los CAR son receptores diseñados que generan una especificidad definida a una célula efectora, aumentando su función y respuesta inmunitaria⁶. La actividad antitumoral consiste en la acción complementaria tanto de la respuesta inmunitaria innata y adaptativa. La inmunidad innata, comprendida de células *natural killers* (NK) y células mieloides, reconocen y destruyen células tumorales sin restricción del complejo mayor de histocompatibilidad. Por otra parte, la inmunidad adaptativa es mediada por los linfocitos B y T mediante la especificidad antigénica controlada por las células presentadoras de antígeno, tales como las células dendríticas y los macrófagos¹.

El receptor quimérico está formado por un dominio extracelular, transmembrana e intracelular. El dominio extracelular está constituido por cadenas pesadas y ligeras de una inmunoglobulina con la capacidad de unirse específicamente a una molécula diana expresada en la superficie de las células tumorales². Contiene regiones de reconocimiento antigénico en forma de fragmento variable de cadena simple (scFv), sin embargo, otras moléculas tales como ligandos de receptores de superficie celular, también pueden ser utilizadas². El dominio intracelular correspondiente a la cadena Z del complejo CD3 (CD3 ζ), provee la señal de activación hacia la célula T una vez que el dominio extracelular tiene contacto con su objetivo (Fig. 1)¹.

La primera generación de CAR fue diseñada únicamente con el CD3 ζ , para simular el señalamiento natural de los receptores de células T (RCT). A pesar que mostraron destruir las células diana sin problema, dichos CAR a su vez resultaron ser ineficaces en consiguientes estudios clínicos por su pobre proliferación y limitada capacidad de señalización⁷⁻⁹.

La segunda y tercera generación de CAR obtuvieron mejores resultados, colocándose como la actual terapia CAR-T. Incluyeron más de un dominio de señalización intracelular para coestimular la activación de las células T por medio de la integración del RCT y CD3 ζ , encargados de la primera señal, seguido de uno o más dominios de receptores coestimuladores, tales como CD28, 4-1BB (CD137) u OX40 (CD134) encargados de

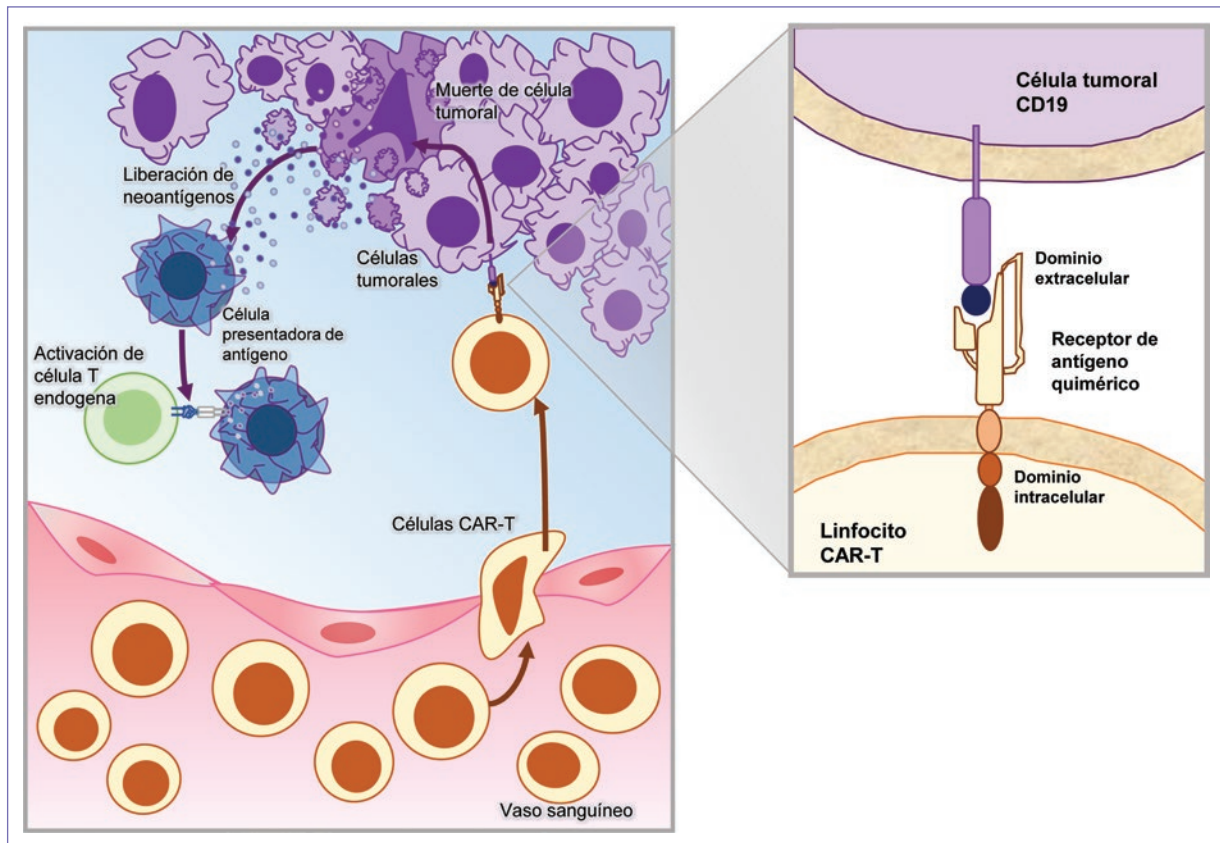


Figura 1. Receptor de antígeno quimérico (CAR). Las células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T) abandonan la circulación y se dirigen hacia el tumor, donde identifican y lisan a las células malignas. Esto conduce a la proliferación de células CAR-T y la liberación de antígenos tumorales, lo cual activa al sistema inmunitario para reclutar células no CAR-T, amplificando la respuesta antitumoral. Estructura de CAR: el CAR está constituido por dominio extracelular, transmembrana e intracelular. El dominio extracelular está en contacto con el antígeno presentado por la célula tumoral y el dominio intracelular conduce la activación de la señal y amplificación de las células CAR-T.

la segunda señal². La señal coestimuladora ha logrado aumentar la producción de citocinas, promoviendo la proliferación y supervivencia de dichas células T; para así direccionar su expansión en las exposiciones repetidas a antígenos y evitar recidivas². Por ejemplo, la coestimulación del dominio 4-1BB induce la biogénesis mitocondrial y promueve la diferenciación de las células T de memoria¹⁰. Esto mejora la eficacia de las células CAR-T y genera un sistema de vigilancia que, en teoría, puede prevenir la recurrencia de las células tumorales².

El verdadero reto al que se enfrenta esta terapia es encontrar la molécula adecuada para dirigir la fracción de reconocimiento del receptor quimérico, ya que son antígenos que también suelen expresarse en los tejidos normales. Se ha experimentado con varias moléculas, pero la que mayor efectividad ha tenido es la terapia CAR-T contra CD19 para tratar los tumores de

células B. El 30 de agosto de 2017, la terapia de células CAR-T fue aprobada por la FDA para el tratamiento de niños con LLA y para adultos con ciertos tipos de LNH, específicamente linfoma difuso de células B grandes, linfoma folicular, linfoma folicular transformado, linfoma primario de mediastino y linfoma del manto^{1,2}.

Terapias CAR-T aprobadas por la FDA

Actualmente se encuentran aprobados tres diseños de terapias CAR-T (Tabla 1):

- Tisagenlecleucel (nombre comercial Kymriah®). Es un agente CAR-T contra CD19 que usa 4-1BB/CD3 ζ como dominio coestimulador. Desarrollado por el laboratorio Novartis y la Universidad de Pensilvania. Se emplea para el tratamiento de pacientes jóvenes con LLA de precursores B refractarias y en adultos con linfoma

Tabla 1. Comparación de los productos CAR-T aprobados

	Tisagenlecleucel CTL019	Axicabtagene ciloleucel KTE-C19	Brexucabtagene autoleucel KTE-X19
Nombre comercial	Kymriah®	Yescarta®	Tecartus®
Farmacéutica	Novartis	Kite/Gilead	Kite/Gilead
Fecha aprobación	Agosto 2017	Octubre 2017	Julio 2020
Molécula diana	CD19	CD19	CD19
Dominio coestimulador	4-1BB/CD3ζ	CD28/CD3ζ	CD28/CD3ζ
Indicaciones terapéuticas aprobadas	– Leucemia linfocítica aguda – Linfoma difuso de células B grandes	– Linfoma difuso de células B grandes – Linfoma B mediastínico primario – Linfoma folicular transformado	– Linfoma de células del manto
Dosis, células T con receptores de antígeno quimérico/kg	– Leucemia linfocítica aguda: Pacientes ≤ 50 kg → 0.2–5 x 10 ⁶ células/kg Pacientes > 50 kg → 0.1–2.5 x 10 ⁸ células/kg – Linfoma difuso de células B grandes: 0.6–6 x 10 ⁸ células/kg	2 x 10 ⁶ células/kg, máxima dosis 2 x 10 ⁸ células/kg	2 x 10 ⁶ células/kg, máxima dosis 2 x 10 ⁸ células/kg
Respuesta clínica	– Leucemia linfocítica aguda: remisión completa 81% a 3 meses ¹¹ – Linfoma difuso de células B grandes: tasa de respuesta objetiva 52%, tasa de respuesta completa 42% ³	Tasa de respuesta objetiva 82% Tasa de respuesta completa 54% ⁴	Tasa de respuesta objetiva 93% Tasa de remisión completa 67% ¹²

no Hodgkin B difuso de células grandes (LBDCG) refractarios a dos o más líneas de tratamientos¹³.

- Axicabtagene ciloleucel (nombre comercial Yescarta®). Es un agente CAR-T contra CD19 de segunda generación que utiliza CD28 como dominio coestimulador. Desarrollado por la farmacéutica Kite/Gilead. Ha sido evaluado en pacientes adultos con LBDCG refractarios, con linfoma B mediastínico primario o linfoma folicular transformado¹³.
- Brexucabtagene autoleucel (nombre comercial Tecartus®). Es una terapia celular dirigida contra CD19. Al igual que el axicabtagene ciloleucel, Tecartus® fue desarrollado por Kite/Gilead. Recientemente fue aprobado por la FDA para el tratamiento del linfoma de células del manto refractario¹².

Tratamiento con CAR-T CD19 en contra de tumores de células B

Las moléculas CD19, CD20 y CD22 suelen expresarse específicamente en tumores de células B y no en otros tejidos, siendo estas el objetivo ideal para las células CAR-T. Las células CAR-T contra CD19 han mostrado tener alta efectividad en el tratamiento de

malignidades de células B severas y refractarias al tratamiento de quimioterapia. La tasa de respuesta varía del 50 al 90%, dependiendo del tipo de malignidad¹⁴⁻²². La remisión prolongada ha sido de gran notoriedad en la LLA, el LNH y la leucemia linfocítica crónica (LLC); sugiriendo que esta estrategia terapéutica puede ser incluso curativa.

Leucemia linfocítica aguda

A pesar que la LLA en niños suele responder favorablemente a quimioterapia, los niños con recaídas y adultos jóvenes de hasta 25 años con LLA tienen un pronóstico sombrío. Varios estudios, incluido el ensayo ELIANA³, han mostrado una tasa de respuesta de alrededor del 70-93% con el uso de tisagenlecleucel en aquellos pacientes con múltiples recidivas al tratamiento de la LLA^{3,14-16,22,23}. Previo a la administración de células CAR-T, el régimen de precondicionamiento utilizado fue monoterapia con ciclofosfamida o junto a fludarabina^{24,25}. La terapia combinada en comparación con la monoterapia mostró superioridad en la respuesta de remisión y duración de las células CAR-T^{22,23}. Aparentemente, el grado del tumor no disminuyó la

posibilidad de alcanzar remisión completa. Sin embargo, los pacientes con alto número de leucoblastos resultaron tener un mayor grado de toxicidad²².

Linfoma no Hodgkin

En pacientes con LNH refractarios a quimioterapia, la inmunoterapia con CAR-T demostró una respuesta favorable. La actividad antitumoral de la terapia CAR-T 4-1BB/CD3 ζ o CD28/CD3 ζ ante linfoma folicular, linfoma folicular transformado, linfoma difuso de células B grandes y linfoma primario de mediastino fueron inicialmente descritas en ensayos unicéntricos y reporte de casos^{17-19,26,27}. Sin embargo, fue el análisis de la fase 2 del ensayo ZUMA-1 el que consolidó el beneficio clínico de CAR-T para el tratamiento de linfoma difuso de células B grandes refractario con la formulación axicabtagene ciloleucel⁴. Este estudio multicéntrico de 111 pacientes evidenció una respuesta objetiva del 82% y respuesta completa del 54%. Las tasas de respuesta fueron superiores a la encontrada en el estudio retrospectivo internacional SCHOLAR-1, que evaluó los desenlaces en una población similar, encontrando respuesta objetiva del 26% y respuesta completa del 7%²⁸. Es decir, la terapia CAR-T fue más efectiva en comparación con regímenes alternativos de rescate; incluso en pacientes en los cuales el linfoma fue refractario a trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos⁴. Posteriormente, el ensayo multicéntrico JULIET, que utilizó tisagenlecleucel para linfoma difuso de células B grandes, obtuvo una tasa de respuesta objetiva del 50%¹¹.

Leucemia linfoide crónica

En contraste con los avances de CAR-T en LLA y LNH, su uso en LLC ha sido lento. Esto se debe a los resultados positivos que han obtenido el ibrutinib, el idelalisib y el venetoclax en la LLC refractaria a la quimioterapia². Sin embargo, un ensayo clínico reportó remisión completa con CAR-T 4-1BB/CD3 ζ en dos de tres pacientes con LLC refractaria a la quimioterapia²⁹. Por otro lado, un estudio clínico fase I/II evaluó 24 pacientes con LLC tratados con CAR-T 4-1BB/CD3 ζ , incluyendo 22 pacientes activamente en tratamiento con ibrutinib o intolerantes a este. En dicho estudio se observó un alto grado de eliminación de la LLC tanto en la médula como también en los nódulos linfáticos²⁰. Estos hallazgos demuestran que los CAR-T podrían ser eficaces y tal vez tener un gran potencial curativo en pacientes con LLC refractarias incluso al tratamiento

con ibrutinib y venetoclax²⁰. Adicionalmente, la combinación de ibrutinib, venetoclax e idelalisib con la infusión secuencial de células CAR-T dirigidos a múltiples antígenos como CD19, CD23 y Fc μ R (receptor Fc de inmunoglobulina G) pueden ser la tendencia de la terapia CAR-T para la LLC en el futuro³⁰.

Linfoma de células del manto

Los desenlaces de los pacientes con linfoma de células del manto refractario son pobres. Sin embargo, el estudio ZUMA-2 evaluó la efectividad del producto brexucabtagene autoleucel (KTE-19) y obtuvo resultados prometedores¹². Este ensayo clínico multicéntrico de fase 2 incluyó a 74 pacientes con linfoma de células del manto refractario o recurrente. La tasa de respuesta objetiva fue del 93%, mientras que la tasa de remisión completa fue del 67%. Estos resultados fueron consistentes en todos los subgrupos, incluyendo en el grupo de alto riesgo. A una mediana de 12.3 meses, el 57% de los pacientes que obtuvo una respuesta objetiva mantenía una respuesta sostenida. Esto llevó a que en julio de 2020 la FDA le otorgase la aprobación. El perfil de toxicidad reportado fue similar al de los otros productos CAR-T¹².

Efectos adversos

A pesar de sus grandes beneficios, esta terapia está asociada a toxicidades (Fig. 2). Las más comunes son el SLC y el síndrome de neurotoxicidad relacionada con CAR-T⁵. Sin embargo, existen otras toxicidades menos frecuentes como la aplasia de células B y la linfocitopenia hematofagocítica⁵.

Síndrome de liberación de citocinas

El SLC es el más común y ocurre típicamente dentro de los primeros días después de la infusión de las células T. Dicha reacción se debe a la liberación masiva de citocinas proinflamatorias como interferón gamma, interleucina (IL) 6 e IL-2 debido a la activación y proliferación de los linfocitos CAR-T. Además del incremento de citocinas, la proteína C reactiva y la ferritina comúnmente se encuentran elevados^{14-16,20-23,31}.

El SLC se caracteriza por ocasionar un amplio espectro de manifestaciones desde síndrome febril, hipotensión, taquicardia, coagulopatías, hipoxia e incluso disfunción multiorgánica^{14,32}. Por lo general suele ser leve, pero tiene la capacidad de poner en riesgo la vida del paciente. Entre los principales factores de riesgo para

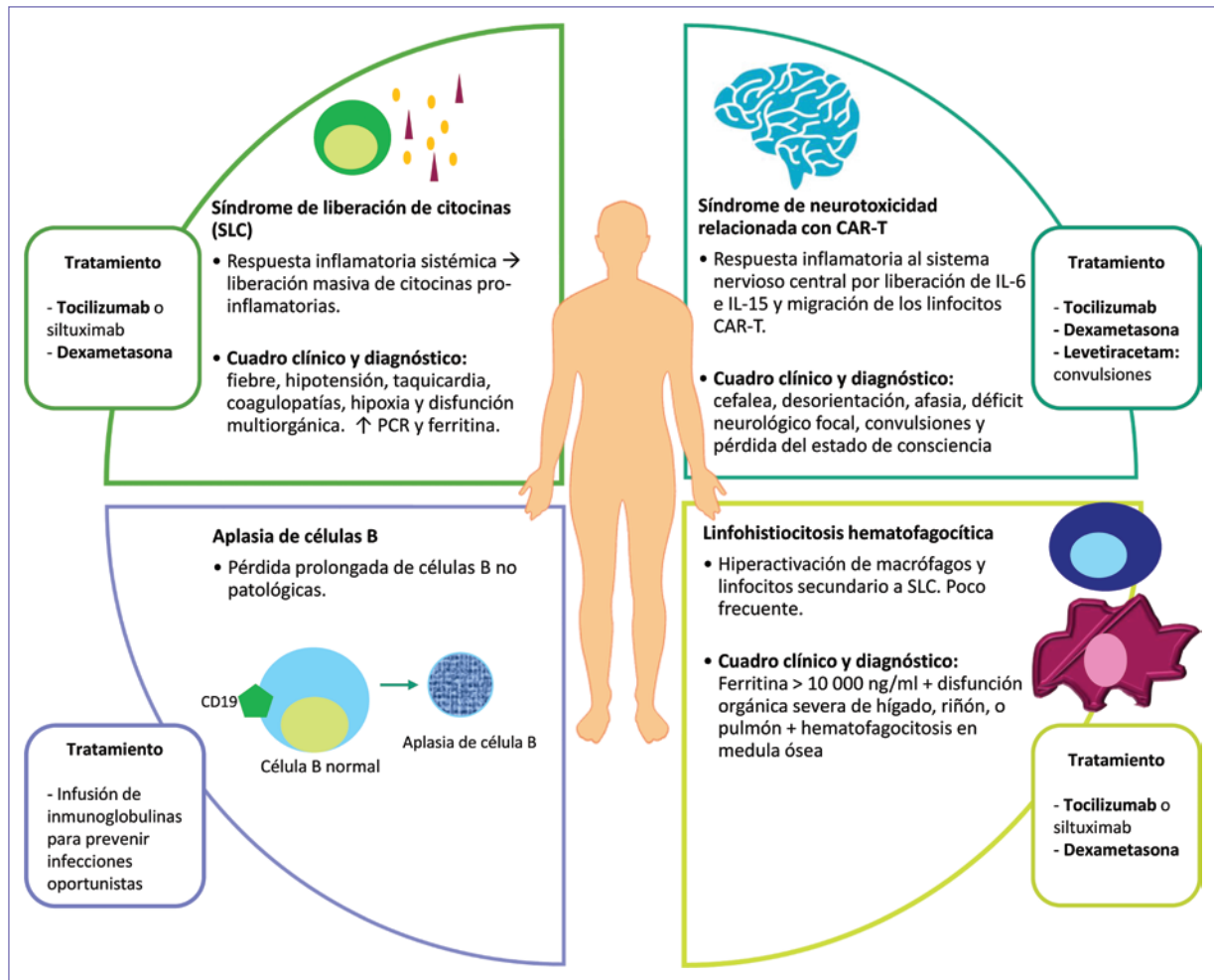


Figura 2. Efectos adversos de la terapia de células T con receptores de antígeno quimérico (CAR-T). Descripción de efectos adversos potenciales posterior al tratamiento de CAR-T. Síndrome de liberación de citocinas (SLC): es una respuesta inflamatoria sistémica; se caracteriza por fiebre, taquicardia, hipotensión, hipoxia y falla multiorgánica. Síndrome de neurotoxicidad relacionada a CAR-T: se trata de la respuesta inflamatoria al sistema nervioso central; cursa con desorientación, afasia e incluso disminución del estado de consciencia. Aplasia de las células B: pérdida prolongada de células B no patológicas. Linfohistiocitosis hematofagocítica: la hiperactivación de macrófagos y linfocitos secundario a SLC. El tratamiento se basa en el uso de anticuerpos monoclonales en contra de los receptores de interleucina (IL) 6 como el tocilizumab y el siltuximab. También se utilizan glucocorticoides como la dexametasona. PCR: proteína C reactiva.

desarrollar SLC figuran: el alto grado de carga tumoral (pacientes con mayor predisposición a sufrir lisis tumoral), elevado número de células CD19+ en la médula ósea, trombocitopenia previa al tratamiento y altas dosis de CAR-T³¹. A pesar de esto, aunque no es del todo claro, se sospecha que aquellos pacientes que no desarrollan SLC suelen tener una respuesta clínica pobre a la terapia CAR-T. El tratamiento indicado para el manejo de SLC consiste en el uso de anticuerpos monoclonales contra el receptor de IL-6 como el tocilizumab, anticuerpos monoclonales quiméricos contra la IL-6 como el siltuximab y glucocorticoides como la dexametasona^{14,32}.

Raramente, los pacientes pueden desarrollar linfohistiocitosis hemofagocítica fulminante^{5,33}.

Síndrome de neurotoxicidad asociada a CAR-T

El síndrome de neurotoxicidad relacionada con CAR-T se manifiesta con síntomas neurológicos como cefaleas, delirio, desorientación, afasia, déficit neurológico focal y, en su forma más severa, con convulsiones y pérdida del estado de consciencia. En la mayoría de los casos estos síntomas son reversibles, sin embargo, ciertos

pacientes raramente pueden desarrollar hemorragia o edema cerebral^{15,34}. Suele cursar concomitantemente junto al SLC o en muchas ocasiones posterior a ello². Dentro de los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de neurotoxicidad están el tener una alta carga tumoral o dosis de CAR-T, SLC y la preexistencia de síntomas neurológicos³⁴. A pesar de que aun no se ha llegado a un consenso, existen varias teorías que explican el desarrollo de la neurotoxicidad. Una de ellas es la difusión de citocinas inflamatorias al cerebro debido a los altos niveles séricos de IL-6 e IL-15 y la migración de los linfocitos CAR-T al sistema nervioso central, indicada por la detección de células CAR-T en el líquido cefalorraquídeo^{5,16}. Adicionalmente, el nivel de proteínas en el líquido cefalorraquídeo suele estar elevado, sugiriendo una disrupción de la barrera hematoencefálica. Disfunciones hepáticas o renales, como también la hipoxemia y las infecciones, son factores predisponentes que pueden contribuir al desarrollo de la encefalopatía por CAR-T. El manejo es similar que el SLC adicionando levetiracetam en caso de haber convulsiones⁵.

Aplasia de células B

Otro efecto adverso que suele surgir tras el tratamiento de CAR-T contra CD19+ es la aplasia de células B sanas e hipogammaglobulinemia. La pérdida prolongada o transitoria de células B no patológicas suele ser bien tolerada, normalizando sus niveles en la mayoría de los pacientes cuando las células CAR-T van disminuyendo a lo largo del tratamiento³⁵. Sin embargo, la aplasia y su consecuente disminución de inmunoglobulinas predispone a los pacientes a desarrollar infecciones oportunistas³⁶. Por tanto, el manejo se hace con infusiones mensuales de inmunoglobulinas³⁶.

Linfohistiocitosis hematofagocítica

La linfohistiocitosis hematofagocítica/síndrome de activación de macrófagos (LHH/SAM) abarca un grupo de trastornos inmunitarios graves caracterizados por hiperactivación de macrófagos y linfocitos, producción de citocinas proinflamatorias, infiltración de tejido linfohistiocítico y falla multiorgánica³⁷. Los pacientes con SLC tienen características clínicas y hallazgos de laboratorio parecidos a LHH/SAM. El diagnóstico de LHH/SAM se hace si los niveles de ferritina aumentan por encima de 10,000 ng/ml durante la fase de SLC, típicamente en los primeros cinco días después de la infusión celular, sumado a disfunción orgánica severa que involucre hígado, riñón o pulmón. La presencia de hematofagocitosis

en la biopsia de médula ósea también puede guiar el diagnóstico⁵. El tratamiento se enfoca en el uso de terapia anti-IL-6 y esteroides⁵. El pronóstico de esta complicación es pobre y habitualmente asocia la persistencia de las citopenias causadas por la quimioterapia de linfodepleción, especialmente aumentado el riesgo de complicaciones infecciosas o hemorrágicas.

Mecanismo de escape del tumor al tratamiento con células CAR-T

Una de las mayores ventajas que posee la terapia CAR-T en comparación con las terapias convencionales citotóxicas, es su actividad antitumoral continua a lo largo del tiempo. Una vez estimuladas las células T, tienen la habilidad de permanecer activas por décadas^{3,16,23,38-40}. Su persistencia, sin embargo, no es universal en todos los pacientes. Los pacientes que presentan una pérdida temprana de las células CAR-T, típicamente demostrada por el retorno de las células B CD19+, se encuentran en un alto riesgo de relapso postratamiento^{3,23,38,41}. La deficiencia intrínseca de las células T contra CD19 o una respuesta inmunitaria hacia los CAR scFv son uno de los principales mecanismos que pueden generar el fracaso de dicha terapia²². En ciertos casos, a pesar de conservar las células CAR-T, el relapso puede efectuarse debido a la expresión disminuida o ausente de la molécula de superficie CD19; o incluso por la presencia de variantes de *splicing* de CD19 que carecen de epítopos específicos para scFv^{41,42}.

En otras ocasiones, algunos tumores suelen expresar PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) o poseen células en el microambiente tumoral que pueden inhibir la proliferación y función efectora de las células CAR-T^{43,44}. El uso de terapias combinadas que tengan como objetivo estas vías podrían mejorar los resultados en este tipo de pacientes. Dentro de las estrategias alternativas para mejorar la eficacia están la selección efectiva de las células T durante la producción e ingeniería de las células CAR-T otorgando vías adicionales de coestimulación, así como 4-1BBL o la secreción de citocinas como IL-12, la cual altera el microambiente tumoral^{45,46}.

Perspectiva hacia el futuro

En oncología

El uso de linfocitos T genéticamente modificados se enfrenta a grandes desafíos en su camino a transformar el panorama del tratamiento del cáncer¹. Entre los desafíos más representativos se encuentran:

- Primero, proveer capacitación constante a todo el personal sanitario en las instituciones que busquen implementar el uso de las células CAR-T¹.
- Segundo, probar efectividad a largo plazo de generar remisión completa en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y linfomas B².
- Tercero, demostrar efectividad en el tratamiento de tumores sólidos^{1,2}.
- Cuarto, establecer métodos alternativos a CAR-T, como es el caso de la terapia con células NK, que podría ser considerada más segura que aquella de células CAR-T, ya que secretan IL-3 y factor estimulador de colonia de macrófago-granulocito, citocinas diferentes a las responsables del SLC^{47,48}.

En otras ramas de la medicina

Este nuevo tipo de terapia basada en transferencia de genes ha instaurado un amplio potencial para el futuro de la medicina moderna. Actualmente, la aplicación del principio de CAR-T en diferentes campos se encuentra en fase de investigación. Dentro de las posibles aplicaciones resaltan enfermedades infecciosas como la adquirida por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), en donde se han encontrado resultados prometedores en estudios *in vitro*, requiriendo que sean reproducidos en modelos *in vivo* de latencia de VIH inducido por terapia antirretroviral⁴⁹; procesos fibróticos por medio de la ablación de fibroblastos al dirigir las células CAR-T contra la proteína de activación de fibroblastos⁵⁰, en casos como fibrosis cardíaca⁵¹; trasplantes de órganos y autoinmunidad, en donde se ha demostrado que podrían ser usadas como células T regulatorias específicas de antígeno para ayudar a establecer tolerancia al trasplante y reestablecerla en enfermedades autoinmunes^{1,52}.

CAR-T alogénicos

El revolucionario desarrollo de estas terapias ha generado la necesidad de un acceso más rápido a los tratamientos, pero existe la limitación de ser necesario realizar una aféresis al paciente y esperar el tiempo de procesamiento como se ha mencionado antes. Además, el producto se extrae de pacientes cuyos sistemas inmunitarios se encuentra más agotados. Por este motivo se investiga activamente en el desarrollo de productos alogénicos. El reto radica en fabricar un producto igual o más eficaz, pero sin producir manifestaciones de enfermedad de injerto contra receptor. Una

de las principales estrategias consiste en la modificación del receptor de linfocitos T⁵³.

Conclusiones

La terapia con linfocitos T con receptores quiméricos constituye un gran avance en el área de la oncohematología. Es la primera forma de terapia de transferencia génica diseñada para obtener aprobación comercial por la FDA. A pesar del alto nivel de complejidad para su elaboración, el uso de CAR-T está transformando el tratamiento contra el cáncer, especialmente en casos refractarios de linfomas B y leucemia linfoblástica aguda. Sus efectos adversos característicos, el SLC y el síndrome de neurotoxicidad, requieren que médicos y personal de hospitales estén correctamente capacitados y entrenados para su detección temprana y manejo oportuno. El principio inmunológico empleado por la terapia CAR-T está siendo investigado para diseñar terapias celulares dirigidas a condiciones como enfermedades autoinmunes, VIH y fibrosis secundaria a insuficiencia cardíaca. Esperamos que, en un futuro no muy distante, estas terapias puedan implementarse también en centros especializados a lo largo de América Latina.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. June CH, Sadelain M. Chimeric antigen receptor therapy. *N Engl J Med*. 2018;379:64-73.
2. Salter AI, Pont MJ, Riddell SR. Chimeric antigen receptor-modified T cells: CD19 and the road beyond. *Blood*. 2018;131:2621-9.

3. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378:439-48.
4. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell therapy in refractory large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2017;377:2531-44.
5. Neelapu SS, Tummala S, Kebriaei P, Wierda W, Gutierrez C, Locke FL, et al. Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:47-62.
6. Sadelain M, Brentjens R, Rivière I. The promise and potential pitfalls of chimeric antigen receptors. *Curr Opin Immunol.* 2009;21:215-23.
7. Brocker T. Chimeric Fv-zeta or Fv-epsilon receptors are not sufficient to induce activation or cytokine production in peripheral T cells. *Blood.* 2000;96:1999-2001.
8. Hombach A, Wierzchowiec A, Marquardt T, Heuser C, Usai L, Pohl C, et al. Tumor-specific T cell activation by recombinant immunoreceptors: CD3 ζ signaling and CD28 costimulation are simultaneously required for efficient IL-2 secretion and can be integrated into one combined CD28/CD3 ζ signaling receptor molecule. *J Immunol.* 2004;173:695.
9. Jensen MC, Popplewell L, Cooper LJ, DiGiusto D, Kalos M, Ostberg JR, et al. Antitransgene rejection responses contribute to attenuated persistence of adoptively transferred CD20/CD19-specific chimeric antigen receptor redirected T cells in humans. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010;16:1245-56.
10. van Bruggen JAC, Martens AWJ, Fraietta JA, Hofland T, Tonino SH, Eldering E, et al. Chronic lymphocytic leukemia cells impair mitochondrial fitness in CD8 $^{+}$ T cells and impede CAR T-cell efficacy. *Blood.* 2019;134:44-58.
11. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2019;380:45-56.
12. Wang M, Munoz J, Goy A, Locke FL, Jacobson CA, Hill BT, et al. KTE-X19 CAR T-Cell therapy in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma. *N Engl J Med.* 2020;382:1331-42.
13. Sánchez-Escamilla M, Yáñez San Segundo L, Urbano-Ispizua A, Perales M-A. Células CAR T: el futuro ya es presente. *Med Clin (Barc).* 2019;152:281-6.
14. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K, et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2014;6:224ra25.
15. Maude SL, Frey N, Shaw PA, Aplenc R, Barrett DM, Bunin NJ, et al. Chimeric antigen receptor T cells for sustained remissions in leukemia. *N Engl J Med.* 2014;371:1507-17.
16. Lee DW, Kochenderfer JN, Stetler-Stevenson M, Cui YK, Delbrook C, Feldman SA, et al. T cells expressing CD19 chimeric antigen receptors for acute lymphoblastic leukaemia in children and young adults: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet.* 2015;385:517-28.
17. Kochenderfer JN, Wilson WH, Janik JE, Dudley ME, Stetler-Stevenson M, Feldman SA, et al. Eradication of B-lineage cells and regression of lymphoma in a patient treated with autologous T cells genetically engineered to recognize CD19. *Blood.* 2010;116:4099-102.
18. Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, Yang JC, Sherry RM, Feldman SA, et al. Long-duration complete remissions of diffuse large B cell lymphoma after anti-CD19 chimeric antigen receptor T cell therapy. *Mol Ther.* 2017;25:2245-53.
19. Kochenderfer JN, Somerville RPT, Lu T, Shi V, Bot A, Rossi J, et al. Lymphoma remissions caused by anti-CD19 chimeric antigen receptor T cells are associated with high serum interleukin-15 levels. *J Clin Oncol.* 2017;35:1803-13.
20. Turtle CJ, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Cherian S, Chen X, et al. Durable molecular remissions in chronic lymphocytic leukemia treated with CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells after failure of ibrutinib. *J Clin Oncol.* 2017;35:3010-20.
21. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Hudecek M, Pender B, Robinson E, et al. Immunotherapy of non-Hodgkin's lymphoma with a defined ratio of CD8 $^{+}$ and CD4 $^{+}$ CD19-specific chimeric antigen receptor-modified T cells. *Sci Transl Med.* 2016;8:355ra116.
22. Turtle CJ, Hanafi LA, Berger C, Gooley TA, Cherian S, Hudecek M, et al. CD19 CAR-T cells of defined CD4 $^{+}$:CD8 $^{+}$ composition in adult B cell ALL patients. *J Clin Invest.* 2016;126:2123-38.
23. Gardner RA, Finney O, Annesley C, Brakke H, Summers C, Leger K, et al. Intent to treat leukemia remission by CD19CAR T cells of defined formulation and dose in children and young adults. *Blood.* 2017;129:3322-31.
24. North RJ. Cyclophosphamide-facilitated adoptive immunotherapy of an established tumor depends on elimination of tumor-induced suppressor T cells. *J Exp Med.* 1982;155:1063-74.
25. Gattinoni L, Finkelstein SE, Klebanoff CA, Antony PA, Palmer DC, Spies PJ, et al. Removal of homeostatic cytokine sinks by lymphodepletion enhances the efficacy of adoptively transferred tumor-specific CD8 $^{+}$ T cells. *J Exp Med.* 2005;202:907-12.
26. Schuster SJ, Svoboda J, Chong EA, Nasta SD, Mato AR, Anak Ö, et al. Chimeric antigen receptor T cells in refractory B-cell lymphomas. *N Engl J Med.* 2017;377:2545-54.
27. Savoldo B, Ramos CA, Liu E, Mims MP, Keating MJ, Carrum G, et al. CD28 costimulation improves expansion and persistence of chimeric antigen receptor-modified T cells in lymphoma patients. *J Clin Invest.* 2011;121:1822-6.
28. Crump M, Neelapu SS, Ferooq U, van den Neste E, Kuruvilla J, Westin J, et al. Outcomes in refractory diffuse large B-cell lymphoma: results from the international SCHOLAR-1 study. *Blood.* 2017;130:1800-8.
29. Kalos M, Levine BL, Porter DL, Katz S, Grupp SA, Bagg A, et al. T Cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med.* 2011;3:95ra73.
30. Zou Y, Xu W, Li J. Chimeric antigen receptor-modified T cell therapy in chronic lymphocytic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2018;11:130.
31. Hay KA, Hanafi LA, Li D, Gust J, Liles WC, Wurfel MM, et al. Kinetics and biomarkers of severe cytokine release syndrome after CD19 chimeric antigen receptor-modified T-cell therapy. *Blood.* 2017;130:2295-306.
32. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.* 2014;124:188-95.
33. Maude SL, Barrett D, Teachey DT, Grupp SA. Managing cytokine release syndrome associated with novel T cell-engaging therapies. *Cancer J.* 2014;20:119-22.
34. Gust J, Hay KA, Hanafi LA, Li D, Myerson D, Gonzalez-Cuyar LF, et al. Endothelial activation and blood-brain barrier disruption in neurotoxicity after adoptive immunotherapy with CD19 CAR-T cells. *Cancer Discov.* 2017;7:1404-19.
35. Paszkiewicz PJ, Fräßle SP, Srivastava S, Sommermeyer D, Hudecek M, Drexler I, et al. Targeted antibody-mediated depletion of murine CD19 CAR T cells permanently reverses B cell aplasia. *J Clin Invest.* 2016;126:4262-72.
36. Gutierrez C, McEvoy C, Mead E, Stephens RS, Munshi L, Detsky ME, et al. Management of the critically ill adult chimeric antigen receptor-T cell therapy patient: A critical care perspective. *Crit Care Med.* 2018;46:1402-10.
37. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014;383:1503-16.
38. Hay KA, Gauthier J, Hirayama AV, Voutsinas JM, Wu Q, Li D, et al. Factors associated with durable EFS in adult B-cell ALL patients achieving MRD-negative CR after CD19 CAR T-cell therapy. *Blood.* 2019;133:1652-63.
39. Brentjens RJ, Davila ML, Riviere I, Park J, Wang X, Cowell LG, et al. CD19-targeted T cells rapidly induce molecular remissions in adults with chemotherapy-refractory acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med.* 2013;5:177ra38.
40. Porter DL, Hwang W-T, Frey NV, Lacey SF, Shaw PA, Loren AW, et al. Chimeric antigen receptor T cells persist and induce sustained remissions in relapsed refractory chronic lymphocytic leukemia. *Sci Transl Med.* 2015;7:303ra139.
41. Walsh Z, Yang Y, Kohler ME. Immunobiology of chimeric antigen receptor T cells and novel designs. *Immunol Rev.* 2019;290:100-13.
42. Sotillo E, Barrett DM, Black KL, Bagashev A, Oldridge D, Wu G, et al. Convergence of acquired mutations and alternative splicing of CD19 enables resistance to CART-19 immunotherapy. *Cancer Discov.* 2015;5:1282-95.
43. Azaoui I, Uhel F, Rossille D, Pangault C, Dulong J, Le Priol J, et al. T-cell defect in diffuse large B-cell lymphomas involves expansion of myeloid-derived suppressor cells. *Blood.* 2016;128:1081-92.
44. Xu-Monette ZY, Zhou J, Young KH. PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas. *Blood.* 2018;131:68-83.
45. Stephan MT, Ponomarev V, Brentjens RJ, Chang AH, Dobrenkov KV, Heller G, et al. T cell-encoded CD80 and 4-1BBL induce auto- and trans-costimulation, resulting in potent tumor rejection. *Nat Med.* 2007;13:1440-9.
46. Pegram HJ, Lee JC, Hayman EG, Imperato GH, Tedder TF, Sadelain M, et al. Tumor-targeted T cells modified to secrete IL-12 eradicate systemic tumors without need for prior conditioning. *Blood.* 2012;119:4133-41.
47. Wang W, Jiang J, Wu C. CAR-NK for tumor immunotherapy: Clinical transformation and future prospects. *Cancer Lett.* 2020;472:175-180.
48. Liu E, Marin D, Banerjee P, Macapinlac HA, Thompson P, Basar R, et al. Use of CAR-transduced natural killer cells in CD19-positive lymphoid tumors. *N Engl J Med.* 2020;382:545-53.
49. Wagner TA. Quarter century of anti-HIV CAR T cells. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2018;15:147-54.
50. Hampton T. Exploring the potential of CAR-T therapy for heart failure. *JAMA.* 2019;322:2066.
51. Aghajanian H, Kimura T, Rurik JG, Hancock AS, Leibowitz MS, Li L, et al. Targeting cardiac fibrosis with engineered T cells. *Nature.* 2019;573:430-3.
52. Kitching AR, Jaw J. Chimeric antigen receptor T (CAR T) cells: another cancer therapy with potential applications in kidney disease and transplantation? *Kidney Int.* 2018;94:4-6.
53. Townsend MH, Bennion K, Robison RA, O'Neill KL. Paving the way towards universal treatment with allogeneic T cells. *Immunol Res.* 2020;68:63-70. <https://doi.org/10.1007/s12026-020-09119-7>

Evaluación del dolor en paciente oncológico pediátrico: un análisis bibliométrico

Rubby Castro-Osorio*, Yenny Díaz-Serrano y Luisa Arce-Rodríguez

Facultad de Psicología, Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Resumen

Antecedentes: La experiencia de dolor tiene manifestaciones físicas, cognitivas, afectivas y conductuales, sin embargo su evaluación está habitualmente orientada a aspectos como intensidad y localización, quedando fuera otros atributos igualmente relevantes. Su evaluación es una tarea compleja precisamente por su naturaleza y por las escasas herramientas para hacer valoraciones, especialmente en población oncológica. **Objetivo:** Realizar una revisión sistemática para identificar las distintas maneras de evaluar el dolor crónico/oncológico en pacientes menores de 18 años. **Material y métodos:** Siguiendo el método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), se realizó la búsqueda en tres bases de datos. **Resultados:** Se analizaron 27 artículos. Los instrumentos más utilizados evalúan diversos aspectos en la dimensión sensorial/discriminativa, especialmente coadministrada y en menor medida, las otras. **Discusión:** Existe la necesidad de instrumentos que evalúen toda la experiencia subjetiva del dolor, considerando conveniente el desarrollo tecnológico de los mismos para mejorar la oportunidad de acceso a la atención médica.

Palabras clave: Dolor en cáncer. Dolor crónico. Dolor asociado a procedimientos médicos. Evaluación del dolor.

Pain measurement in pediatric cancer patients: A bibliometric analysis

Abstract

Background: The experience of pain has physical, cognitive, affective and behavioral manifestations; however, its evaluation is usually oriented to aspects such as intensity and location, leaving out other equally relevant attributes. Its evaluation is a complex task because of its nature and the few tools to make assessments, especially in the cancer population. **Objective:** To carry out a systematic review to identify the different ways of evaluating chronic/oncological pain in patients under 18 years of age. **Material and methods:** Following the PRISMA method (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), the search was carried out in three databases. **Results:** 27 articles were analyzed. The most used instruments evaluate various aspects in the sensory/discriminative dimension, especially co-administered and, to a lesser extent, the others. **Discussion:** There is a need for instruments that evaluate the entire subjective experience of pain, considering their technological development convenient to improve the opportunity to access medical care.

Keywords: Cancer pain. Chronic pain. Pain procedural. Pain measurement.

Correspondencia:

*Rubby Castro-Osorio

E-mail: castrorubby@unbosque.edu.co

2565-005X/© 2021 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 07-12-2020

Fecha de aceptación: 12-10-2021

DOI: 10.24875/j.gamo.21000207

Disponible en internet: 14-02-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(1):26-36

www.gamo-smeo.com

Introducción

Una enfermedad crónica implica para el paciente una alteración en diferentes áreas de ajuste: familiar, social, académica, laboral y personal, además de cambios inesperados para los cuales es necesario disponer de recursos sanitarios, sociales, psicológicos y económicos que permitan afrontar la situación^{1,2}. Este es el caso del cáncer, una de las enfermedades crónicas con mayor índice mundial de prevalencia y la principal enfermedad no transmisible diagnosticada con mayor incidencia entre los años 2010 y 2030³. En Colombia, un estudio realizado por el Observatorio Nacional de Cáncer, en el año 2010, estimó una tasa de 2.5 casos por cada 100,000 individuos menores de 15 años⁴, mientras que en el 2015 se registró una prevalencia general estimada de cáncer de 501 casos por 100,000 habitantes, dentro de los cuales un 3% correspondía a menores de 18 años con una prevalencia general de 65 casos por cada 100,000 menores de edad⁵.

Los pacientes con cáncer a menudo deben someterse a procedimientos intrusivos, de larga duración, hospitalizaciones de manera recurrente y se enfrentan a cuidados en casa que alteran el funcionamiento habitual de los roles en el hogar⁶. Durante la fase diagnóstica se presentan episodios de dolor que se mantienen a lo largo del tratamiento, especialmente en los periodos de hospitalización, lo que hace necesario el manejo de este síntoma para lograr una mejor adaptación a la situación⁷.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo define como una experiencia sensorial o emocional desagradable para el individuo que está asociada a un detrimento potencial o real en un tejido⁸. Por otro lado, Melzack y Casey⁹ definen el dolor como una experiencia multidimensional conformada por: a) la dimensión sensorial/discriminativa, que se encarga de los parámetros de localización, intensidad y duración del dolor; b) dimensión motivacional/afectiva, que constituye los aspectos subjetivos del dolor, y c) la dimensión cognitiva/evaluativa que integra la experiencia del dolor según el valor que se le otorga al dolor. De esta manera, el dolor es dinámico con base en factores biológicos que determinan lo sensorial; factores psicológicos que están asociados a la respuesta de afrontamiento y ajuste; y factores sociales que implican la percepción y significado que el individuo le otorga a su dolor.

Dependiendo de su duración, el dolor se puede clasificar en: a) agudo, cuando tiene una duración menor a tres meses y un componente psicológico escaso, y

b) crónico, que tiene una duración ilimitada y contiene un componente psicológico alto, siendo este el dolor típico del paciente con cáncer¹⁰. Igualmente, el dolor agudo es causado por una estimulación nociva o dañina para los tejidos como resultado de una lesión o enfermedad corporal y rara vez es causado principalmente por factores psicológicos; mientras que el dolor crónico es de larga duración, causado por una enfermedad progresiva, que con frecuencia no responde a tratamientos e incluye deterioro físico, disminución de la actividad física y social, problemas emocionales y a menudo conduce a una incapacidad severa y prolongada cuando el control de la enfermedad y el manejo del dolor no ha tenido éxito¹¹.

El dolor puede presentarse por la presión que ejerce el crecimiento de un tumor sobre tejidos, nervios u otros órganos del cuerpo, pero también puede ser causado por el tratamiento de la enfermedad¹². Esta última característica se puede considerar como una más de las múltiples causas que pueden generar dolor en pacientes oncológicos, lo que llevaría a una clasificación adicional del dolor por invasión tumoral, el dolor secundario ocasionado por el tratamiento como la quimioterapia o radioterapia, el dolor por los procedimientos médicos como extracciones, biopsias, inyecciones y aspiraciones, y el dolor asociado al tumor o dolor por enfermedad coincidente¹³.

En pacientes pediátricos oncológicos, el dolor es el síntoma más importante y frecuente para la niñez, la familia y los profesionales de salud¹⁴, de modo que el dolor debe ser tratado, identificado y evaluado correctamente¹³. En este sentido, los objetivos de valoración del dolor son: a) la caracterización del dolor, identificando el síndrome doloroso y su fisiopatología; b) la evaluación del impacto del dolor, y c) el papel que desempeña como sufrimiento global del paciente¹⁵.

Por lo anterior, el objetivo de esta investigación es realizar un análisis bibliométrico para identificar las alternativas existentes para evaluar el dolor crónico/oncológico en la niñez y la adolescencia así como identificar cuáles de dichas alternativas están basadas en el uso de las tecnologías de la información y la comunicación, ya que según encuestas sobre el uso de estas en el hogar, en el año 2020¹⁶ el porcentaje de uso de tecnologías de información es muy elevada en infantes menores de 15 años. Por el estrés causado por los procedimientos médicos, esta alternativa sería de gran ayuda tanto para profesionales de la salud como para pacientes pediátricos y familias, ya que con una adecuada identificación de la experiencia dolorosa

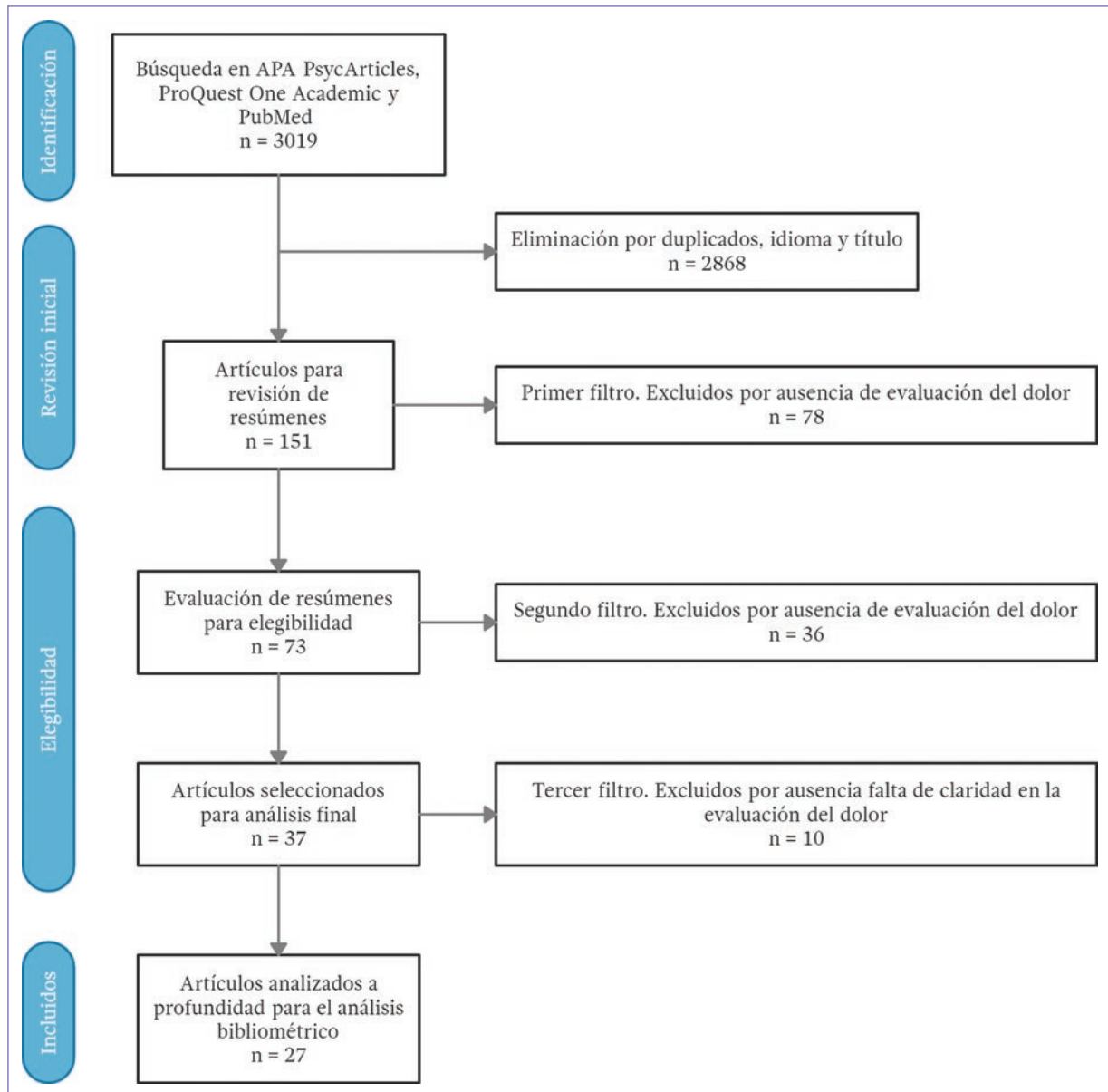


Figura 1. Flujograma PRISMA.

se puede elegir el tratamiento más apropiado para cada caso.

Material y métodos

Tipo de estudio

Se realizó un análisis bibliométrico, conocido como el estudio que, sin ser original, proporciona un panorama del estado actual de un tópico relevante en investigación mediante un proceso riguroso y reproducible¹⁷. Para esto se siguieron los lineamientos PRISMA

(*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) para la identificación, selección y evaluación de los artículos (Fig. 1).

La búsqueda se realizó en las bases de datos: APA PsycArticles, ProQuest One Academic y PubMed, sin restricción geográfica ni de año de publicación, con límite a enero de 2020. Los criterios de inclusión fueron: artículos en inglés y español, en población menor de 18 años con dolor oncológico o dolor crónico, y que en los estudios se mencionara el instrumento utilizado para hacer la medición del dolor en los participantes.

Unidades de análisis

Las palabras claves definidas fueron: cáncer (*neoplasm*), dimensión del dolor (*pain measurement*), dolor (*pain*), dolor en cáncer (*cancer pain*), dolor crónico (*chronic pain*) y dolor asociado a procedimientos médicos (*pain procedural*). Estas palabras fueron normalizadas mediante el Tesauro DECS (Descriptor en Ciencias de la Salud). La estrategia utilizada para la búsqueda fue la de algoritmo: ((*pain* OR “*cancer pain*” OR “*chronic pain*”) AND (“*pain measurement*” OR “*procedural, pain*”) AND (*child* OR *adolescent*) AND (*neoplasm*) NOT *palliative*).

Procedimiento

Se realizó la búsqueda en las bases de datos mencionadas mediante búsqueda avanzada en los campos título, resumen y palabras clave. Con los artículos recuperados por medio del algoritmo mencionado y la aplicación de filtros de búsqueda avanzada (para palabras clave y artículos originales) se eliminaron artículos por duplicidad, idioma y título. Posteriormente se hizo un primer filtro de exclusión a aquellos que no respondieron al objetivo de la búsqueda, es decir, las investigaciones que no incluían información sobre cómo se hizo la evaluación del dolor crónico u oncológico en menores de 18 años.

Los artículos preseleccionados para elegibilidad fueron incluidos en una rejilla para la lectura y análisis de cada estudio, de los cuales se registraron: identificación del artículo, año de publicación, autores, título, URL (*Uniform Resource Locator*) o DOI (*Digital Object Identifier*), revista, tipo de artículo, país donde se desarrolló el estudio, idioma, base de datos en la que se recuperó, objetivo de la investigación, participantes (edad y cantidad), diagnóstico (oncológico o no), tipo de dolor evaluado, dimensión del dolor a la que corresponde la evaluación, instrumento utilizado en la evaluación, forma de administración del instrumento, descripción del instrumento y si se recomendaba o no para el análisis final. Posteriormente, se hizo un segundo filtro mediante lectura de resúmenes para eliminación con base en el criterio anterior; como resultado se obtuvo el total de artículos para ser considerados para el análisis final. De aquellos que sí se recomendaron en la fase de inclusión, se hizo lectura completa de cada documento como se muestra en la figura 1, haciendo doble revisión consensuada entre las investigadoras.

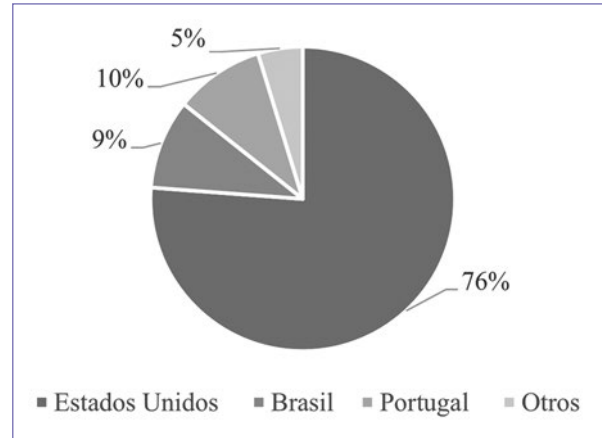


Figura 2. Producción científica por país de procedencia del estudio.

Resultados

El total de artículos recomendados para el análisis bibliométrico fue 27, siendo APA PsycArticles la base de datos con mayor porcentaje de artículos seleccionados (51.85%), seguida por PubMed con el 29.63% y ProQuest con el 18.52%. El idioma de los artículos fue inglés.

La producción científica de estos estudios fue revisada según el país en el que se llevó a cabo el estudio, siendo EE.UU. del que más artículos se recuperaron con reporte de la utilización de instrumentos o herramientas de medición del dolor (Fig. 2). En relación con el año de publicación de los estudios, no se tuvo en cuenta un rango temporal específico, sin embargo, el límite superior se estableció en enero de 2020 (Fig. 3) y se encontró que el año con mayor producción científica según los criterios empleados en la búsqueda fue 2013 con el 25.93%, seguido del 2015 con el 18.52%. Los años 2011 y 2016 tuvieron una representación del 11.11% cada uno; los años 2012, 2014 y 2017 del 7.41% cada uno y finalmente los años 1983, 2006 y 2010 del 3.70% cada uno.

El criterio de publicación de la revista en la que se realizó la publicación también se consideró para el análisis, lo que permitió identificar recursos especializados en el tema de la revisión. En la figura 4 se observan las cuatro revistas con más publicaciones para los estudios seleccionados; las demás fueron agrupadas en la categoría «otras». En esta última se encuentran: *British Journal of Cancer*, *Bull Cancer*, *Colombiana de Psiquiatría*, *Jornal Pediatria*, *Journal of Child Neurology*, *Journal of Medical Internet Research*, *Journal of Opioid Management*, *Journal of the Peripheral Nervous*

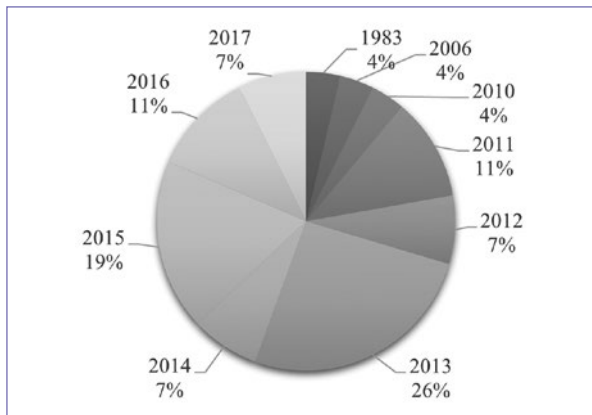


Figura 3. Producción científica por año de publicación del estudio.

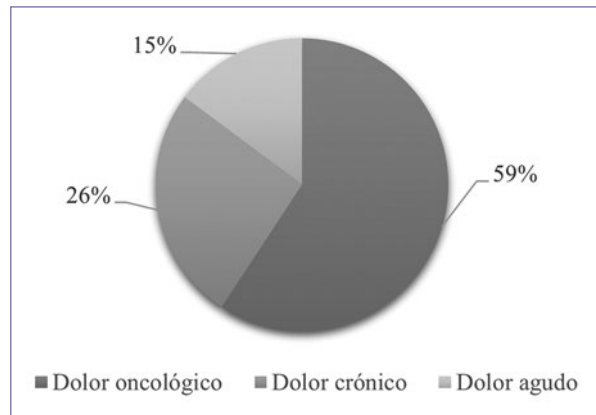


Figura 5. Producción científica por tipo de dolor en el que se realiza la evaluación.

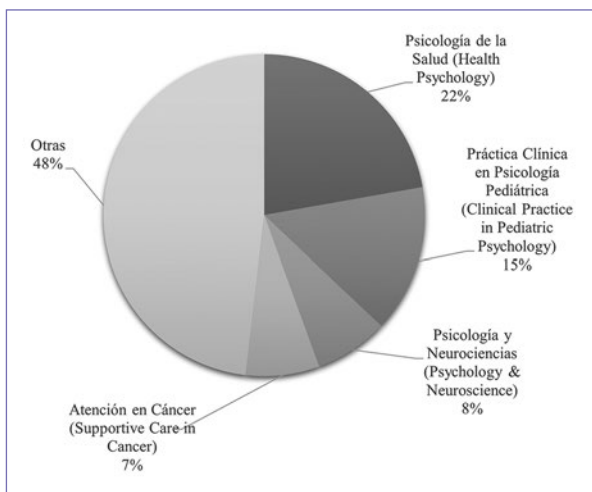


Figura 4. Producción científica por revista.

System, Pain Management Nursing, Pediatric Blood & Cancer, Psychological Assessment, Revista de Enfermería Referência y The Clinical Journal of Pain.

El tipo de estudio de dichas investigaciones fue: a) artículo empírico (88.89%), y b) otros (cada uno con el 3.70% para un total de 11.11%). En este último grupo se encontraron: estudios instrumentales, revisiones sistemáticas y síntesis. La edad para la aplicación de las evaluaciones de dolor identificadas en los estudios revisados se distribuyó de la siguiente manera: a) de 9 a 18 años, el 48.15%; b) de 0 a 18 años, el 44.44%, y c) de 0 a 8 años, el 7.41%. Finalmente, el dolor tipo oncológico fue el más evaluado (Fig. 5) con el 59.26%, seguido del dolor crónico (propio de las condiciones o intervenciones médicas de la enfermedad) con un 25.93% y dolor agudo con un 14.81%.

Medidas de dolor

La forma de aplicación de los instrumentos referidos en las investigaciones se distribuyó así: a) coadministrada, con un 70.37% los cuales incluyen al paciente y cuidador o profesional; b) autoadministrada con el 22.22%, y c) autoadministrada y coadministrada, con el 3.70%. Un 3.70% no especificó.

Teniendo en cuenta que, según Melzack y Casey, el dolor es una experiencia multidimensional que involucra las esferas sensorial/discriminativa, motivacional/afectiva y cognitiva/evaluativa⁹, se han clasificado los instrumentos reportados en las investigaciones con base en esta taxonomía (para una o más de las dimensiones) de la siguiente manera: a) la dimensión más evaluada es la sensorial/discriminativa con un 77.78%, cuyos instrumentos evalúan los parámetros de localización, intensidad y duración del dolor; b) sensorial/discriminativa y cognitiva/evaluativa con un 11.11%; c) motivacional/afectiva con un 3.70%, y d) sensorial/discriminativa y motivacional/afectiva con un 3.70% y sensorial/discriminativa, motivacional/afectiva y cognitiva/evaluativa con un 3.70%. Con base en lo anterior, a continuación se describen cada uno de los instrumentos según la dimensión del dolor que evalúan.

Dimensión sensorial/discriminativa

Se refiere a la identificación, evaluación física y localización de los factores relacionados con la percepción sensorial ante el dolor⁹. Para su evaluación se encontraron los instrumentos que se explican a continuación.

Escala de calificación numérica NRS

Permite identificar la intensidad del dolor en una escala de 1 a 10 puntos. Se responde de manera verbal mediante la valoración que da el usuario, siendo 1 el dolor más leve y 10 el dolor insoportable. Es ampliamente utilizada en el contexto hospitalario, tanto por los investigadores como por el personal sanitario de forma sistemática para el control del dolor posquirúrgico¹⁸.

Escala de dolor de caras revisada (FPS-R) o Escala afectiva facial (FAS)

Mide el nivel de intensidad de dolor percibido en niños mediante una escala de caras que representan distintas intensidades de dolor y el niño elige el más similar al dolor percibido¹⁹.

Escala de dolor de caras de Wong Baker

Mide el nivel de intensidad de dolor percibido por medio de una escala de 0 (sin dolor) a 10 (duele tanto como te puedes imaginar), donde se le pide a la persona que elija la cara que mejor represente el dolor que está experimentando¹⁸.

Escala de caras, piernas, brazos, llanto y consolable

Cada una de estas categorías es medida de acuerdo con un comportamiento calificado de 0 a 2. Donde 0 en caras es «ninguna expresión particular o sonrisa», en piernas «posición normal o relajada», en brazos «acostado en silencio, en posición normal, se mueve fácilmente», llanto «sin llanto», consolable «contenido, relajado» a 2 que es en cara «mentón tembloroso frecuente a constante, papada apretada», piernas «patadas o piernas estiradas», brazos «arqueado, rígido o sacudiéndose», llanto «llanto constante, gritos, sollozos, quejas frecuentes» y consolable «difícil de consolar o confortar». La sumatoria de todas las categorías resulta en un puntaje de 0 a 10, donde 0 es relajado y cómodo, 1-3 es molestia leve, 4-6 es dolor moderado y 7-10 es molestia o dolor severo¹⁸.

Fichas de póker

Es una escala de medición del dolor dirigido a menores en edad preescolar, donde la presencia y la

intensidad del dolor se mide mediante fichas de póker, en el cual una ficha indica un pequeño dolor, dos fichas simbolizan un poco más, tres fichas representan aun más dolor y cuatro fichas refieren un dolor que el menor haya experimentado jamás²⁰.

Escala de frecuencia, gravedad y duración del dolor

Se califica la intensidad de dolor habitual y dolor extremo en una escala de 0 (sin dolor) a 10 (peor dolor puede imaginar) y su frecuencia de dolor (número de días con dolor por periodo de dos semanas, 0-14)²¹.

Escala visual analógica

Permite medir la intensidad del dolor con la máxima reproductibilidad entre los observadores. Consiste en una línea horizontal de diez centímetros, en cuyos extremos se encuentran las expresiones extremas de un síntoma. En el izquierdo se ubica la ausencia o menor intensidad y en el derecho la mayor intensidad. Se pide al paciente que marque en la línea el punto que indique la intensidad y se mide con una regla milimetrada. La intensidad se expresa en centímetros o milímetros²².

Escala de gravedad del dolor (PSS)

Pregunta al paciente por la gravedad del dolor por medio de una calificación Likert de 9 puntos²³.

Termómetro del dolor

Al paciente se le pide que califique su nivel de dolor anticipado en un «termómetro de dolor». El termómetro del dolor se considera un análogo visual de la experiencia del dolor representada en una escala de 0 a 100²⁴.

Escala de dolor del hospital de niños de Ontario

Incluye una observación seriada de conductas: llanto, expresión facial, expresión verbal, posición del tronco, movimientos de piernas e intentos de tocar el sitio doloroso. Se asigna un puntaje a cada una de estas conductas observándolas durante 30 segundos^{20,25}.

La lista de verificación de comportamiento del procedimiento

Este instrumento de observación de comportamiento estructurado requiere que los observadores documenten la presencia y califiquen la intensidad (en una escala de 1 a 5) de las reacciones de incomodidad al dolor o la ansiedad (p. ej., dolor verbalizado, gritos, ansiedad verbalizada, resistencia física) durante un procedimiento invasivo. Es apropiado para usar con pacientes entre 6 y 18 años y tiene buena confiabilidad y validez. Los puntajes pueden variar de 0 a 24²⁶.

Motivacional/afectiva

Se identifica la constitución de los aspectos subjetivos del dolor⁹ y los siguientes instrumentos la evalúan.

Escala de catastrofismo del dolor (PSC-C y PCS-P)

Consiste en medir las creencias catastróficas cuando el dolor está presente, dentro de las cuales mide: a) rumiación, «no puedo mantenerlo fuera de mi mente»; b) ampliación, «temo que el dolor empeore», y c) impotencia, «no hay nada que pueda hacer para reducir el dolor»²⁷.

Evaluación de los desencadenantes del dolor

Cuestionario en papel y lápiz para recopilar información si el menor cree o no que ciertas variables desencadenan su dolor abdominal. Los elementos de la lista incluyen factores de dieta, factores emocionales, eventos estresantes negativos, eventos estresantes positivos, factores ambientales, enfermedad y no dormir lo suficiente²⁸.

Eficacia de afrontamiento del dolor

Es un cuestionario de autoevaluación de 39 ítems desarrollado para evaluar las estrategias y la eficacia del tratamiento del dolor en menores. La subescala de eficacia de afrontamiento del dolor incluye ítems que evalúan: a) la capacidad de cambiar el dolor; b) la capacidad de lidiar con el dolor, y c) la capacidad de cambiar el estado de ánimo y los sentimientos cuando se siente dolor. Los elementos se puntúan en una escala Likert de 5 puntos, de 1 (nunca) a 5 (muy a menudo)^{29,30}.

Sensorial/discriminativa y cognitiva evaluativa

Esta dimensión permite identificar la integración entre la experiencia del dolor cortical y la percepción del dolor, esto favorece la unión de las dos dimensiones del dolor⁹. De acuerdo con los resultados obtenidos en la presente investigación, los siguientes instrumentos la evalúan.

Cuestionario de dolor torácico

Se utiliza para evaluar la severidad del dolor torácico, por medio del tiempo transcurrido y el número de episodios en el último mes. Al cual se responde la pregunta «Por lo general, ¿qué tan grave es el dolor cuando experimenta dolor en el pecho?» en una escala de 10 puntos con anclajes verbales de 1 que es sin dolor y 10 que es extremo, el peor dolor imaginable. El tiempo transcurrido desde el inicio del dolor se registró en meses³¹.

ChIMES

Ayuda a registrar los niveles de dolor e incomodidad relacionados con comer, tragar y beber. Asimismo, consta de siete elementos: a) cantidad de dolor en la boca o garganta (ChIMES1); b) efecto del dolor en la boca o garganta al tragar (ChIMES2); c) efecto del dolor en la boca o garganta al comer (ChIMES3); d) efecto del dolor en la boca o garganta al beber (ChIMES4); e) recepción de analgésicos (ChIMES5); f) recepción de analgésicos para dolor en la boca o garganta (ChIMES6), y g) presencia de úlceras (ChIMES7). ChIMES1 a 4 cada uno recibe un puntaje de 0 a 5 donde 5 es el peor grado de síntomas. ChIMES5 recibe una puntuación de 1 si el paciente había recibido medicamentos para el dolor y ChIMES6 recibe una puntuación de 1 si recibió medicamentos para el dolor debido a la mucositis. Por el contrario, ChIMES5 y 6 recibe una puntuación de 0. Finalmente, ChIMES7 recibe una puntuación de 1 si las úlceras orales estaban presentes y 0 si estaban ausentes^{32,33}.

Herramienta de dolor pediátrico para adolescentes

La herramienta utiliza un diagrama de contorno corporal con vista frontal y posterior para localizar el dolor, una escala de clasificación gráfica de palabras de 10 cm para evaluar la intensidad del dolor, una lista de 67

descriptores de la calidad del dolor y un espacio abierto para que los menores agreguen más palabras. Los descriptores se agrupan en cuatro dimensiones: sensoriales (37 descriptores), afectivos (11 descriptores), evaluativos (8 descriptores) y temporales (11 descriptores)³⁴.

Escala de gravedad del dolor de cabeza

Se diseñó en función de la presencia de dolor de cabeza y la necesidad de acostarse durante un dolor de cabeza (no es necesario acostarse es 0, necesita acostarse el 50% del tiempo es 1 y necesita acostarse > 50% del tiempo es 2); número de días de dolor de cabeza en los últimos 30 días (sin dolor de cabeza es 0, dolor de cabeza durante 1-5 días es 1, dolor de cabeza durante 6-10 días es 2, dolor de cabeza durante 11-15 días es 3 y dolor de cabeza durante 16 días es 4); presencia de vómitos durante un dolor de cabeza (ninguno es 0, 50% del tiempo es 1, > 50% del tiempo es 2), y presencia de foto y fonofobia (ausente es 0, presente es 1). Las puntuaciones totales de la gravedad del dolor de cabeza se clasificaron de la siguiente manera: 1-4, dolor de cabeza leve; 5-8, dolor de cabeza moderado; y 9-10, dolor de cabeza severo³⁵.

Motivacional/afectiva y cognitiva/evaluativa

Esta dimensión permite identificar el aspecto emocional ante el dolor e interpreta la sensación de este. Esto favorece la unión de las dos dimensiones del dolor⁹. De acuerdo con los resultados obtenidos por la presente investigación, los siguientes instrumentos la evalúan.

PedsQL Cancer Module version 3.0

Es un instrumento específico (en cáncer) de evaluación de calidad de vida pediátrica; consta de una sección de instrucciones y 27 ítems, contenidos en ocho dimensiones: a) dolor y molestia (dos ítems); b) náuseas (cinco ítems); c) ansiedad por los procedimientos (tres ítems); d) ansiedad por el tratamiento (tres ítems); e) preocupaciones (tres ítems); f) problemas cognitivos (cinco ítems); g) apariencia física percibida (tres ítems), y h) comunicación (tres ítems)³⁶.

Sensorial/discriminativa, motivacional/afectiva y cognitiva/evaluativa

Esta dimensión es la conexión de las tres dimensiones del dolor⁹. De acuerdo con los resultados

obtenidos por la presente investigación se identificaron factores de percepción, aspectos emocionales del dolor y el análisis e interpretación de este, y los siguientes instrumentos la evalúan.

Diarios electrónicos

Evalúa intensidad del dolor, el dolor y sus causas, estado emocional, sueño, dieta y nivel de estrés¹⁸.

Varios de los instrumentos se repiten en los diferentes artículos y por su frecuencia de aparición se clasifican así: a) con un 20.45% Escala visual analógica; b) con un 11.36% Escala de dolor de caras; c) con un 9.09% Diario electrónico; d) con un 9.09% Escala de calificación numérica; e) con un 6.82% Escala de calificación de dolor de caras de Wong-Baker; f) con un 4.55% ChIMES, Escala de dolor de caras, piernas, brazos, llanto y consolable, Cuestionario de afrontamiento del dolor y Escala de catastrofización del dolor (que en conjunto suman 18.18%), y g) Cuestionario de dolor torácico, Escala de frecuencia, gravedad y duración del dolor, Evaluación de los desencadenantes del dolor, Escala de gravedad del dolor, PedsQL Cancer Module version 3.0, Termómetro de dolor, Herramienta de dolor pediátrico para adolescentes (APPT), La escala de severidad del dolor de cabeza, Lista de verificación de comportamiento del procedimiento, Escala de dolor del hospital de niños de Ontario y fichas de póker, cada una de ellas con un 2.27% y en conjunto suman un 25%.

Discusión

A partir de los resultados obtenidos y de acuerdo con el objetivo de este análisis bibliométrico, los hallazgos evidencian que los instrumentos utilizados en las investigaciones evalúan principalmente la dimensión sensorial/discriminativa. Esto podría ser debido a que este tipo de evaluación permite estudiar con mayor precisión las reacciones que tienen los pacientes frente al dolor¹¹, las cuales generalmente se evalúan de manera coadministrada, demostrando que hay preferencia en estimarlo conjuntamente con paciente, cuidador y/o profesional de la salud.

Asimismo, que esta dimensión de la experiencia dolorosa sea la más evaluada podría estar relacionado con el momento en que se realiza la evaluación (en hospitalización o en contextos investigativos) y con los profesionales que la realizan (médicos, enfermeros y otros profesionales de la salud), quienes por su área de experticia tienen mayor interés en conocer

información que les permita tomar decisiones para un tratamiento de tipo farmacológico. Los recursos con los que cuentan para hacer dichas evaluaciones a menudo están limitados a los que están disponibles en el sitio de trabajo.

El instrumento más utilizado es la Escala visual analógica, que corresponde a una de las mejores pruebas para medir la intensidad del dolor; se considera que dada la continuidad de medición proporciona una mayor sensibilidad que una escala numérica³⁷; no obstante es necesario mencionar que se sigue usando la escala original que se encuentra a blanco y negro y cuyas representaciones gráficas podrían no ser fáciles de entender por los pacientes pediátricos del mundo digital, pero esto es algo que no parece haber sido estudiado para determinar si la medida sigue siendo tan efectiva como antes e invita a la reflexión en los profesionales e investigadores sobre la vigencia y el uso de estos instrumentos en el mundo actual.

Los demás instrumentos identificados en el análisis también brindan información precisa sobre la dimensión del dolor que se evalúa. Estas observaciones son realizadas por profesionales quienes en principio están capacitados para detectar los síntomas y/o malestares, al igual que por padres y/o cuidadores que conocen al paciente por su contacto cercano y los vínculos que se han podido construir a lo largo del proceso de la enfermedad e incluso antes de este, siendo estos actores quienes pueden evidenciar la complejidad de la interacción de emociones, motivación y otros agentes que puedan afectar la sensación somática del paciente.

Otras formas de evaluar el dolor identificadas en este estudio son las relativas al uso de tecnología, las cuales evalúan la intensidad, duración, frecuencia y localización del dolor, como los diarios electrónicos y/o aplicaciones en dispositivos, que consisten en dar una descripción detallada de lo que se siente, cuándo se siente y dónde se siente. Este registro se realiza cada vez que el usuario percibe malestar y/o dolor, contiene datos como fecha y hora de ocurrencia, localización en el cuerpo, tipo de dolor, intensidad y duración del dolor, actividades relacionadas con este, emociones asociadas y otras notas adicionales respecto a lo que piensa del dolor. Por consiguiente, este sistema de evaluación puede ser un método efectivo cuando se aplica de manera correcta y con las especificaciones claras para la población, ya que evalúa las tres dimensiones.

Teniendo en cuenta los cambios a nivel de globalización y la tecnología que cada día avanzan más rápido, estos hallazgos resultan de gran interés si se desarrolla un dispositivo especializado que evalúe las

dimensiones contenidas dentro del concepto de dolor, puesto que permitiría una disminución en el desplazamiento tanto de los pacientes como del personal médico para el monitoreo de los síntomas en tiempo real, obtención de datos al instante, la inclusión cualitativa y cuantitativa de información de todas las dimensiones de la experiencia dolorosa como la motivacional y la cognitiva que a menudo son dejadas de lado como se evidencia en este estudio, entre otros; lo anterior sin dejar de lado que también es importante la vigilancia y compromiso de pacientes y profesionales a cargo de cada caso. Esto lleva a cuestionamientos de futuras investigaciones sobre las ventajas y desventajas de realizar la evaluación del dolor crónico, en especial el dolor oncológico en pacientes pediátricos mediante dispositivos electrónicos.

El principal hallazgo del análisis bibliométrico realizado es la urgente necesidad de realizar evaluaciones del dolor incluyendo las tres dimensiones que proponen Melzack y Casey⁹. Si bien es cierto que el componente sensorial del dolor es necesario para una formulación de tratamiento, solo aporta a las decisiones de tipo farmacológico, pero no a las de otras disciplinas que pueden proporcionar recursos igualmente efectivos y basados en la evidencia para la disminución del síntoma. El fin último de toda intervención es proporcionar el mayor bienestar posible, por lo que incluir los aspectos cognitivos y motivacionales que ayuden a entender la experiencia de dolor en su complejidad, aporta información igualmente valiosa para una intervención interdisciplinaria, que optimice los recursos disponibles y propenda por dicho bienestar y calidad de vida.

En el caso de los pacientes pediátricos a menudo se encuentra que los patrones de crianza, mitos y creencias, así como los modelos parentales, son los que determinan cómo se vivencia el dolor y, por ende, cómo se afronta, por lo que conocer esta información permite una mejor elección de alternativa para una intervención integral que incluya psicoeducación, evaluación multidimensional del dolor, estrategias de comunicación del dolor por parte de los pacientes, intervención interdisciplinaria según lo detectado en la evaluación, y un seguimiento efectivo para la valoración de posibles ajustes que sean requeridos en el proceso de intervención hasta la retirada de este.

Una de las limitaciones de este estudio fue la poca información sobre instrumentos de medición exclusiva para el dolor oncológico pediátrico, ya que estos instrumentos también son utilizados para otros dolores de tipo no oncológicos (pero si crónicos) y la mayoría están dirigidos a evaluar el dolor en población adulta.

Igualmente, la búsqueda se realizó en tres bases de datos donde la publicación de estudios en Latinoamérica parece ser menor, por lo que no se recuperaron estudios en población colombiana, país donde se desarrolló el presente estudio. Se recomienda para futuras investigaciones incluir este aspecto.

Finalmente, se sugiere el diseño de un instrumento de evaluación que tenga en cuenta las dimensiones mencionadas en este estudio y que incorpore desarrollo tecnológico, respondiendo de esta manera a los dos vacíos hallados: la disponibilidad de un instrumento que evalúe toda la experiencia dolorosa y que pueda ser empleado en cualquier contexto, dado que la tecnología tiene alcances que los medios físicos no proporcionan, al igual que mayor cobertura en tiempo real, favoreciendo a pacientes en la identificación de su experiencia dolorosa y con ello una mejor elección del tratamiento que requiera.

Agradecimientos

A Mariana Parra, Alexandra Rojas y Jessica Ruiz, especialistas en psicología clínica y del desarrollo infantil de la Universidad El Bosque, por sus aportes en la criba de artículos.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Cruzado JA. Tratamiento psicológico en pacientes con cáncer. Madrid: Síntesis; 2010.
2. McGrath P. Taking control: Findings of a prospective study of an educational course for patients with leukaemia. *Support Care Cancer*. 2000;8(5):377-84.
3. Organización Mundial de la Salud. Cáncer [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2018 [citado: 07/12/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
4. Vera AM, Pardo C, Duarte MC, Suárez A. Análisis de la mortalidad por leucemia aguda pediátrica en el Instituto Nacional de Cancerología. *Biomédica*. 2012;32(3):355-64.
5. Alarcón B, Guarín N, Muñoz-Galindo I, Díaz J, Arévalo H. Prevalencia del cáncer en una aseguradora en salud en Colombia, 2013. *Rev Colomb Cancerol*. 2015;19(4):210-21.
6. Méndez X, Orgilés M, López-Roig S, Espada JP. Atención psicológica en el cáncer infantil. *Psicooncología*. 2004;1(1):139-54.
7. Tremolada M, Bonichini S, Altoè GM, Pillon M, Carli M, Weisner TS. Parental perceptions of health-related quality of life in children with leukemia in the second week after the diagnosis: A quantitative model. *Support Care Cancer*. 2011;19(5):591-8.
8. Reyes D, González JC, Mohar A, Meneses A. Epidemiología del dolor por cáncer. *Rev la Soc Española Dolor*. 2011;18:118-34.
9. Ceballos D. El dolor: diferencias en la percepción de sus características en función de la patología de origen. Repositorio Abierto de la Universidad de Cantabria; 2014 [citado: 17/04/2020]. Disponible en: https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/6283/CEBALLOS_LUEN-GAS%2C_David.pdf?sequence=1&isAllowed=y
10. Puebla Díaz F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. *Oncología (Barc)*. 2005;28(3):139-43.
11. Jay SM, Elliott C, Varni JW. Acute and chronic pain in adults and children with cancer. *J Consult Clin Psychol*. 1986;54(5):601-7.
12. Requeira SM, Fernández MD, Díaz M de J. Generalidades del dolor oncológico. *Rev Electrónica Dr Zoilo E Mar Vidaurreta [Internet]*. 2014 Sep 15 [citado: 18/04/2020];40(10):14. Disponible en: http://revzoilomarinelino.sld.cu/index.php/zmv/article/view/343/html_107
13. Garrido RH. Manejo del dolor en cáncer. *Rev Med Clin Las Condes*. 2013;24(4):661-6.
14. Fernández Urtubia B, Trevigno Bravo A, Rodríguez Zamora N, Palma Torres C, Cid Barria L. Uso de opiáceos en niños con cáncer avanzado en cuidados paliativos. *Rev Chil Pediatr*. 2016;87(2):96-101.
15. Gómez P. Semiología, evaluación y glosario del dolor en cáncer. En: Acevedo JC, editor. *Dolor y cáncer*. Bogotá: Asociación Colombiana para el Estudio del Dolor; 2009. pp. 1-18.
16. Ministerio de Tecnologías de la Información y las Comunicaciones. Boletín trimestral del sector TIC - Cifras segundo trimestre de 2020 [Internet]. 2020 [citado: 07/12/2020]. Disponible en: <https://colombiatic.mintic.gov.co/679/w3-article-152244.html>
17. Sobrido Prieto M, Rumbo-Prieto JM. The systematic review: Plurality of approaches and methodologies. *Enferm Clin (Engl Ed)*. 2018;28(6):387-93.
18. Anghelescu DL, Faughnan LG, Hankins GM, Ward DA, Oakes LL. Methadone use in children and young adults at a cancer center: A retrospective study. *J Opioid Manag*. 2011;7(5):353-61.
19. Avian A, Messerer B, Weinberg A, Meissner W, Schneider C, Berghold A. The impact of item order and sex on self-report of pain intensity in children. *Heal Psychol*. 2016;35(5):483-91.
20. Oliveira NC, Linhares MB. Nonpharmacological interventions for pain relief in children: A systematic review. *Psychol Neurosci*. 2015;8(1):28-38.
21. Tran ST, Jastrowski KE, Anderson KK, Davies WH, Hainsworth KR. Patterns of anxiety symptoms in pediatric chronic pain as reported by youth, mothers, and fathers. *Clin Pract Pediatr Psychol*. 2016;4(1):51-62.
22. Bromberg M, Gil K, Schanberg L. Daily sleep quality and mood as predictors of pain in children with juvenile polyarticular arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2011;9(Suppl 1):P129.
23. Carter BD, Kronenberger WG, Threlkeld B, Townsend A, Pruitt A. The children's health & illness recovery program (CHIRP): Feasibility and preliminary efficacy in a clinical sample of adolescents with chronic pain and fatigue. *Clin Pract Pediatr Psychol*. 2013;1(2):184-95.
24. Jay S, Elliott CH, Fitzgibbons I, Woody P, Siegel S. A comparative study of cognitive behavior therapy versus general anesthesia for painful medical procedures in children. *Pain*. 1995;62(1):3-9.
25. García-Galicia A, Lara-Muñoz M del C, Arechiga-Santamaría A, Montiel-Jarquín AJ, López-Colombo A. Validez y consistencia de una nueva escala (facial del dolor) y de la versión en español de la escala de CHEOPS para evaluar el dolor postoperatorio en niños. *Cir Cir*. 2012;80(6):510-5.
26. Liossi C, White P, Hatira P. Randomized clinical trial of local anesthetic versus a combination of local anesthetic with self-hypnosis in the management of pediatric procedure-related pain. *Heal Psychol*. 2006;25(3):307-15.

27. Noel M, Rabbitts JA, Fales J, Chorney J, Palermo TM. The influence of pain memories on children's and adolescents' post-surgical pain experience: A longitudinal dyadic analysis. *Heal Psychol*. 2017;36(10):987-95.
28. Schurman JV, Friesen CA. Identifying potential pediatric chronic abdominal pain triggers using ecological momentary assessment. *Clin Pract Pediatr Psychol*. 2015;3(2):131-41.
29. Solé E, Castarlenas E, Miró J. A catalan adaptation and validation of the pain catastrophizing scale for children. *Psychol Assess*. 2016;28(6):e119-26.
30. Lynch-Jordan AM, Sil S, Cunningham NR, Joffe N, Slater SK, Tran ST, et al. Measuring treatment response in an outpatient pediatric pain program. *Clin Pract Pediatr Psychol*. 2015;3(1):1-11.
31. Lee JL, Gilleland J, Campbell RM, Simpson P, Johnson GL, Dooley KJ, et al. Health care utilization and psychosocial factors in pediatric noncardiac chest pain. *Heal Psychol*. 2013;32(3):320-7.
32. Jacobs MS. Psychological factors influencing chronic pain and the impact of litigation. *Curr Phys Med Rehabil Reports*. 2013;1(2):135-41.
33. Qutob AF, Allen G, Gue S, Revesz T, Logan RM, Keefe D. Implementation of a hospital oral care protocol and recording of oral mucositis in children receiving cancer treatment: A retrospective and a prospective study. *Support Care Cancer*. 2013;21(4):1113-20.
34. Fernandes A, Batalha L, Perdigão A, de Campos C, Nascimento L, Jacob E. Validação cultural do Adolescent Pediatric Pain Tool (APPT) em crianças portuguesas com cancro. *Rev Enferm Ref*. 2015;4:99-105.
35. Khan RB, Merchant TE, Boop FA, Sanford RA, Ledet D, Onar-Thomas A, et al. Headaches in children with craniopharyngioma. *J Child Neurol*. 2013;28(12):1622-5.
36. Fontibón LF, Ardilla SL, Sánchez R. Adaptación transcultural del cuestionario PedsQL Cancer Module version 3.0 para su uso en Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2017;46(3):161-7.
37. Kahl C, Cleland JA. Visual analogue scale, numeric pain rating scale and the McGill pain Questionnaire: an overview of psychometric properties. *Phys Ther Rev*. 2005;10(2):123-8.

Síntomas afectivos prodrómicos y cáncer de páncreas: una revisión exploratoria

Eduardo A. Tuta-Quintero*, Juan F. Coronado-Sarmiento y Juan Pimentel

Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía, Colombia

Resumen

Introducción: La depresión y ansiedad se pueden presentar como síntomas prodrómicos del desarrollo neoplásico, sin embargo hasta el momento es escasa la evidencia que lo respalde. **Objetivo:** Describir la evidencia científica disponible sobre la depresión y la ansiedad como síntomas previos al diagnóstico del cáncer de páncreas. **Material y métodos:** Búsqueda sistemática exploratoria utilizando la extensión PRISMA para el reporte de revisiones sistemáticas exploratorias y estrategias de búsqueda adaptadas para PubMed y Scopus. **Resultados:** Se incluyeron un total de 16 publicaciones correspondientes a estudios de cohorte retrospectiva ($n = 7$), reportes de casos ($n = 4$), estudios de cohorte prospectiva ($n = 2$), series de casos ($n = 2$) y estudios de casos y controles ($n = 1$). **Conclusión:** La depresión y la ansiedad en pacientes sin antecedentes de patología psiquiátrica y con factores de riesgo para cáncer de páncreas podrían representar un marcador temprano para el diagnóstico de esta neoplasia. Resulta necesario conducir estudios observacionales más robustos que permitan determinar el impacto de estos síntomas en el enfoque clínico inicial de pacientes con cáncer de páncreas.

Palabras clave: Depresión. Ansiedad. Cáncer de páncreas. Revisión sistemática.

Prodromal affective symptoms and pancreatic cancer: A scoping review

Abstract

Background: Depression and anxiety can present as prodromal symptoms of pancreatic cancer. There is little evidence, however, supporting this hypothesis. **Objective:** To describe the available scientific evidence regarding depression and anxiety as prodromal symptoms of pancreatic cancer. **Material and methods:** Scoping review using the PRISMA extension for reporting scoping reviews, and search strategies adapted to PubMed and Scopus. **Results:** We included a total of 16 publications in English and Spanish: retrospective cohort studies ($n = 7$), case reports ($n = 4$), prospective cohort studies ($n = 2$), cases series ($n = 2$), and a case control study ($n = 1$). **Conclusion:** Depression and anxiety in patients without medical history of psychiatric pathology and risk factors for developing pancreatic cancer could represent early markers for diagnosis of this neoplasia. It is necessary to conduct more robust observational studies to determine the impact of this clinical approach.

Keywords: Depression. Anxiety. Pancreatic cancer. Systematic review.

Correspondencia:

*Eduardo A. Tuta-Quintero

E-mail: Eduardotuqu@unisabana.edu.co

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permayner. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 19-03-2021

Fecha de aceptación: 06-01-2022

DOI: 10.24875/j.gamo.22000042

Disponible en internet: 14-02-2022

Gac Mex Oncol. 2022;21(1):37-44

www.gamo-smeo.com

Introducción

La incidencia mundial de cáncer en 2020 fue de 19.3 millones de nuevos casos. Debido en gran parte a un diagnóstico tardío, el cáncer de páncreas (CP) es uno de los más letales; su incidencia es del 2.6%, con una mortalidad en hombres estimada del 5.3% y en mujeres del 3.8%, posicionándose como la séptima causa principal de muerte por cáncer en ambos sexos¹. Los factores de riesgo asociados incluyen tabaquismo, pancreatitis crónica, obesidad y sexo masculino. Este último en relación con el consumo excesivo de alcohol².

Debido a la ubicación anatómica del páncreas, el CP es generalmente asintomático e indetectable al examen físico en estadios iniciales, limitando los beneficios de la resección quirúrgica combinada con quimioterapia adyuvante³. En estadios avanzados los signos y síntomas son inespecíficos, incluyendo ictericia, pérdida de peso involuntaria, dolor abdominal o dolor de espalda². Las técnicas diagnósticas se basan en imágenes como tomografía computarizada, resonancia magnética, ecografía endoscópica y tomografía por emisión de positrones, las cuales son altamente costosas⁴. Por lo anterior, los biomarcadores en la sangre, saliva, orina y células circulantes son un área de investigación importante y prometedora para el diagnóstico temprano de la enfermedad^{4,5}, especialmente en regiones con recursos limitados.

Las alteraciones del estado de ánimo pueden ser síntomas tempranos e incluso presentarse en un estado subclínico de enfermedades como hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, infarto agudo de miocardio y cáncer de pulmón⁶. Múltiples publicaciones reportan la depresión, ansiedad e incluso ataques de pánico como pródromos afectivos más comunes en pacientes con diagnóstico de CP^{7,8}. Se ha propuesto que un estado de inflamación crónica, una respuesta inmunitaria no controlada y niveles elevados de la interleucina 6 (IL-6) pueden tener un rol en la patogénesis de la depresión y ansiedad como síntomas prodrómicos del CP^{9,10}. Hasta el momento no existe claridad en si los síntomas psiquiátricos se deben al proceso neoplásico o son consecuencia de un desequilibrio del sistema inmunitario y posterior desarrollo del CP¹¹.

La asociación entre alteraciones del estado de ánimo y el CP podría ayudar a profesionales de la salud, especialmente en el ámbito de la atención primaria, a mejorar el enfoque diagnóstico y manejo temprano de la enfermedad. Esta revisión sistemática exploratoria

mapea y describe la evidencia científica disponible sobre la depresión y la ansiedad como síntomas previos al diagnóstico del CP, permitiendo a los profesionales de la salud consultar esta información como apoyo para informar sus decisiones clínicas.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática exploratoria siguiendo los métodos propuestos por Arksey y O'Malley¹² y modificados por Levac¹³: a) definir la pregunta de investigación; b) buscar e identificar los estudios relevantes; c) recolectar los datos, y d) resumir y reportar los resultados. Este estudio respondió a las siguientes preguntas de investigación:

- ¿Cuál es la evidencia científica disponible sobre la depresión y la ansiedad como síntomas prodrómicos en el diagnóstico de CP?
- ¿Cuál es la fisiopatología que explica los síntomas depresivos y la ansiedad como síntomas prodrómicos de CP?

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron: a) publicaciones empíricas (estudios experimentales, observacionales, *in vivo* e *in vitro*); b) publicaciones en inglés y español; c) sin límite de tiempo; d) publicaciones que estudian o discuten la depresión y ansiedad como síntomas prodrómicos en el diagnóstico del CP, y d) la patología estudiada es el CP. Se excluyeron publicaciones teóricas como guías de manejo clínico, protocolos de revisión y publicaciones sin disponibilidad de resúmenes.

Selección de estudios y extracción de datos

Utilizando operadores booleanos idóneos para cada base de datos, se realizaron estrategias de búsqueda para PubMed y Scopus. La búsqueda inicial fue el 8 de marzo del año 2021, realizada por un autor (ET). Por medio de la aplicación web de acceso gratuito para la gestión de revisiones sistemáticas Rayyan, dos autores (ME y AV) revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes, aplicando los criterios de selección. Se realizaron reuniones periódicas con todos los autores generando un consenso sobre los documentos de texto completo y registro incluidos. Se extrajeron los siguientes datos de los estudios elegibles: autores, tipo de estudio, objetivo, país de los autores y hallazgos principales.

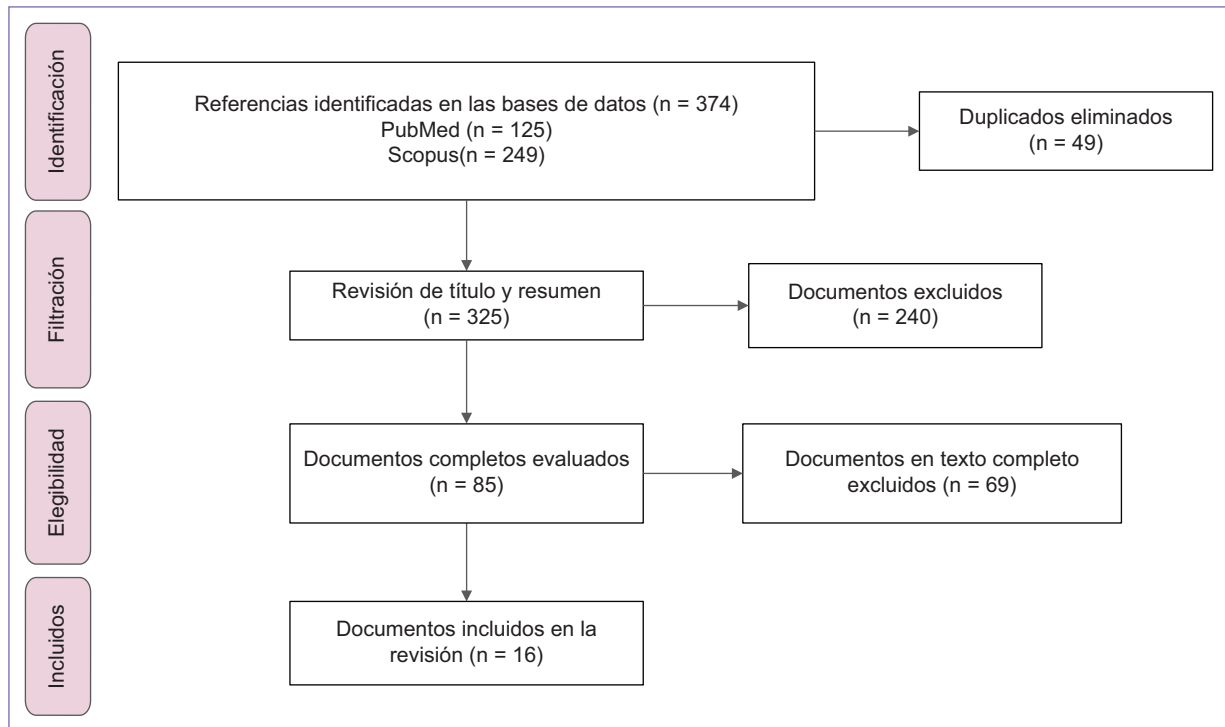


Figura 1. Flujograma PRISMA.

Síntesis y presentación de los resultados

Los resultados de la revisión se presentan siguiendo las categorías propuestas por Grudniewicz et al.¹⁴; se crearon dos tablas para mostrar una descripción general de los estudios, seguido de una síntesis narrativa de los hallazgos más importantes. En este artículo se empleó la extensión de la declaración PRISMA para reportar revisiones sistemáticas exploratorias (PRISMA-ScR)¹⁵

Resultados

Se incluyeron un total de 16 publicaciones (Fig. 1), correspondientes a estudios de cohorte retrospectiva (n = 7), reportes de casos (n = 4), estudios de cohorte prospectiva (n = 2), series de casos (n = 2) y estudios de casos y controles (n = 1). El país de los autores con mayor procedencia fue EE.UU. (n = 11), seguido de Suecia (n = 1), Inglaterra (n = 1), Portugal (n = 1), Francia (n = 1) y Japón (n = 1). Los hallazgos principales de cada publicación se describen en la tabla 1.

Yaskin²⁹ fue el primero en presentar en 1931 una serie de cuatro pacientes con síntomas ansiosos y depresivos que aproximadamente 2-4 meses posterior a estos cuadros tuvieron diagnóstico de CP, lo que sugirió

una relación entre la neoplasia y la presentación clínica temprana de un trastorno depresivo mayor o ansioso. Tiempo después, Joffe et al.¹⁷ evaluaron a 21 sujetos con sospecha diagnóstica de neoplasia intraabdominal, encontrando que la depresión es frecuentemente asociada como un síntoma temprano de presentación en pacientes con CP. Sin embargo, los autores resaltaron su pequeño tamaño de muestra y la necesidad de realizar más estudios que exploren la asociación.

Olson et al.¹⁹ evaluaron variables de peso, presencia de fatiga, síntomas depresivos y dificultad para concentrarse en el año previo al diagnóstico en 510 pacientes con CP. Los autores reportaron una prevalencia de síntomas depresivos de un 16% (*odds ratio* [OR]: 2.0; intervalo de confianza del 95%: 1.09-3.57), destacándose como un potencial marcador temprano de la enfermedad. Hallazgos similares fueron reportados por Walter et al.¹⁸, quienes evaluaron de forma prospectiva a 119 pacientes con CP, evidenciando que hasta un 51% presentó fatiga. En relación con la pregunta «sentirse diferente», la cual incluía síntomas de depresión y ansiedad, un 34% (p = 0.001) de los pacientes respondió afirmativamente.

Se han propuesto varias vías fisiopatológicas que vinculan la relación sintomática entre ansiedad y depresión con el CP. Breitbart et al.²³ desarrollaron un

Tabla 1. Características de los artículos encontrados en las bases de datos

Autores	Tipo de documento	Objetivo	Fecha de publicación	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/ contribución
Ferreira et al., 2021 ¹⁶	Reporte de caso	Evaluar la capacidad diagnóstica de la depresión mayor como síntoma prodromático del CP	2021	<i>BMJ Case Reports</i>	Portugal	La presencia de ansiedad y/o depresión pueden ser manifestaciones prodromáticas que tener en cuenta en esta patología
Seoud et al., 2020 ¹⁷	Estudio de cohorte retrospectiva	Establecer la presencia de depresión antes y después del diagnóstico de CP	2020	<i>Pancreas</i>	EE.UU.	Se encontró que un 21% de los pacientes analizados (48,667) presentó diagnóstico de depresión antes del diagnóstico de CP
Walter et al., 2016 ¹⁸	Estudio de cohorte prospectiva	Identificar síntomas y factores asociados con el diagnóstico de CP	2016	<i>Lancet Gastroenterology & Hepatology</i>	Inglaterra	Se evidenció poca correlación entre el diagnóstico de depresión y ansiedad con el diagnóstico de CP
Olson et al., 2016 ¹⁹	Estudio de casos y controles	Evaluar la presencia de pérdida de peso, diabetes, fatiga y depresión como síndromes paraneoplásicos que preceden el CP	2015	<i>Pancreas</i>	EE.UU.	Se encontró una baja presentación de depresión y fatiga en pacientes con CP, sin embargo, dicha asociación empezó un año atrás del diagnóstico
Tobias et al., 2015 ²⁰	Estudio de cohorte retrospectiva	Evaluar la relación entre el CP, la depresión y los niveles de citocinas proinflamatorias	2015	<i>Medical Hypotheses</i>	EE.UU.	Se encontró una relación entre el CP y la depresión que puede corresponder a una manifestación inflamatoria del trastorno depresivo
Botwinick et al., 2014 ²¹	Estudio de cohorte retrospectiva	Evaluar la relación entre el CP y la depresión a través de la vía del ácido quinurénico	2014	<i>International Hepato-Pancreato-Biliary Association</i>	EE.UU.	Se evidenció una relación entre el ácido quinurénico depresión y el CP
Okamura et al., 2014 ²²	Reporte de caso	Presentar un caso con manifestación inicial de trastorno depresivo que posteriormente se diagnosticó de CP	2014	<i>Activitas Nervosa Superior</i>	Japón	Es importante un adecuado enfoque del curso clínico de un paciente con depresión y ansiedad como síntomas prodromáticos del CP
Breibart et al., 2014 ²³	Estudio de cohorte retrospectiva	Evaluar en cuatro subgrupos poblacionales la relación entre los niveles de citocinas y su correlación con depresión y CP	2014	<i>Psychooncology</i>	EE.UU.	Existe una relación directa entre los niveles de IL-6 en pacientes con CP y depresión; en menor medida se evidenció un aumento de los niveles de IL-2 e IL-4
Sebti et al., 2015 ²⁴	Serie de casos	Evaluar la incidencia de sintomatología depresiva en pacientes con diagnóstico de CP	2014	<i>Palliative and Supportive Care</i>	Francia	Se encontró asociación entre síntomas depresivos y CP

(Continúa)

Tabla 1. Características de los artículos encontrados en las bases de datos (*continuación*)

Autores	Tipo de documento	Objetivo	Fecha de publicación	Revista	País de los autores	Hallazgo principal/contribución
Griffeth et al.,	Reporte de caso	Documentar una crisis de pánico como precursor del CP	2008	<i>Psychosomatics</i>	EE.UU.	Se documentó una posible relación entre ansiedad, depresión y CP; sin embargo, los ataques de pánico no se relacionan como un marcador temprano de esta neoplasia
Carney et al., 2003 ²⁵	Estudio de cohorte retrospectiva	Determinar una relación entre depresión y CP en población general	2003	<i>Psychosomatic Medicine</i> 2008 ⁷	EE.UU.	En pacientes con diagnóstico previo de depresión, hubo mayor desarrollo de páncreas que de cualquier otra neoplasia (OR: 4.56; IC 95%: 1.07-19.38; p = 0.03)
Passik et al., 199 ⁹⁸	Reporte de caso	Exponer cuadros prodrómicos psiquiátricos en pacientes con CP	1998	<i>Psycho-Oncology</i>	EE.UU.	Cuadro clínicos de ataques de pánico pueden preceder el diagnóstico de CP
Joffe et al., 1986 ²⁶	Estudio de cohorte retrospectiva	Establecer la relación de síntomas psiquiátricos previo al diagnóstico de cáncer intraabdominal (estómago o páncreas)	1986	<i>General Hospital Psychiatry</i>	EE.UU.	Se encontró una relación entre la depresión y la presentación de CP (p < 0.001); los síntomas más comunes fueron disforia, anhedonia e ideación suicida
Jacobsoon et al. ²⁷	Estudio de cohorte retrospectiva	Establecer la presencia de síntomas somáticos y psiquiátricos en pacientes con cáncer de estómago y páncreas	1971	<i>The Acta Psychiatrica Scandinavica</i>	Suecia	Pacientes con síntomas psiquiátricos (depresión y ansiedad) presentaron mayores tasas de CP, relacionándose como una manifestación clínica temprana de este cáncer
Fras et al., 1968 ²⁸	Estudio de cohorte prospectiva	Evaluar el desarrollo de síntomas psiquiátricos antes o después del diagnóstico de CP o cáncer de colon	1968	<i>Gastroenterology</i>	EE.UU.	Se evidenció una mayor incidencia de síntomas depresivos en pacientes antes del diagnóstico de CP
Yaskin, 1931 ²⁹	Serie de casos	Evaluar las manifestaciones psiquiátricas previas al diagnóstico de CP	1931	<i>JAMA</i>	EE.UU.	Síntomas como ansiedad y depresión podrían asociarse como marcadores prodrómicos en el diagnóstico del CP

CP: cáncer de páncreas; IL: interleucina; OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

estudio de cohorte retrospectivo para evaluar la relación entre citocinas proinflamatorias, depresión y el CP en 75 pacientes. Los autores dividieron a los participantes en cuatro grupos: presencia de depresión (grupo con y sin depresión) y con diagnóstico de CP (grupo

con y sin CP). Utilizando la escala de síntomas depresivos de Hamilton (HAMD), los investigadores encontraron una relación entre elevados niveles de IL-6, presencia de los síntomas de depresión (r: 0.27; p = 0.003) y severidad de los síntomas (r: 0.29;

$p = 0.002$), en el grupo de pacientes con CP. Además, los niveles de IL-2 e IL-4 se asociaron en menor proporción a la IL-6, con la presentación y severidad de síntomas depresivos ($r: 1.67$; $p = 0.002$).

Botwinick et al.²¹ estudiaron la relación entre los niveles en suero del ácido quinurénico (quinurenina) con la presencia de síntomas ansiosos y depresivos en pacientes con CP. Los autores usaron el inventario de Beck para cada síntoma psiquiátrico y reportaron una relación inversamente proporcional entre la concentración de los metabolitos de ácido quinurénico y la severidad de los síntomas depresivos y ansiosos ($p = 0.008$, $p = 0.029$). Otros mecanismos fisiopatológicos propuestos involucran a una enzima llamada indolamina 2,3 dioxidasasa (IDO), encargada de metabolizar el triptófano e inhibir la síntesis de la serotonina. Este último neurotransmisor está implicado directamente en la fisiopatología de la depresión. De la misma manera, los autores observaron que el potencial de diseminación linfática del CP se asoció con niveles elevados de ácido quinurénico ($p = 0.021$).

Discusión

Nuestra revisión exploró la relación entre la depresión y ansiedad como síntomas prodrómicos en el diagnóstico de CP. Encontramos que síntomas afectivos como la depresión y ansiedad pueden tener un rol en el diagnóstico temprano del CP¹⁶⁻²⁵, impactando favorablemente en el manejo temprano de la enfermedad y mejorando potencialmente las tasas de supervivencia de la enfermedad. Si bien la depresión y la ansiedad pueden ser precursores potenciales de un diagnóstico de CP, los estudios aun no son claros en si es una consecuencia o precursor del proceso carcinogénico^{10,26-29}. Lo anterior dado el evidente impacto psicológico y social al que se enfrentan los pacientes con un diagnóstico de un cáncer con mal pronóstico³⁰. En cualquier caso, los profesionales de la salud deberían tener en cuenta la presencia de síntomas afectivos en pacientes con factores de riesgo para CP y sin antecedentes de enfermedades mentales, como signos que sugieren potencialmente esta enfermedad.

Diferentes estudios reportaron una relación directa entre elevados niveles de citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-4 e IL-2 en pacientes con CP y depresión²³. Las IL proinflamatorias, particularmente la IL-6, tienen la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica y localizarse el núcleo preóptico, hipocampo e hipotálamo medial, modulando la acción de la dopamina y limitando la síntesis de norepinefrina, impactando

así directamente en la fisiopatología de síntomas depresivos³¹. Por otro lado, algunos estudios reportaron niveles elevados de IL-6 en plasma en pacientes con CP y síntomas depresivos en comparación con los pacientes con cáncer sin depresión¹¹. Los síntomas afectivos como manifestación temprana del CP podrían ser consecuencia de una respuesta inmunitaria inflamatoria descontrolada asociada con la enfermedad, y a su vez, ser utilizada como herramienta de detección o marcador temprano de la enfermedad en conjunto con los niveles de la IL-6. Sin embargo, se ha explorado la medición de estas citocinas para predecir el estadio tumoral y supervivencia, y la sensibilidad y especificidad reportada no permiten resultados confiables³².

Aparte de las IL, otras moléculas podrían tener un papel en la fisiopatogénesis de síntomas afectivos en pacientes con CP. Por ejemplo, la vía de la quinurenina y sobreproducción de IDO se potencia por las citocinas proinflamatorias a nivel central³³, precipitando la sintomatología depresiva y ansiosa evidenciada en algunos pacientes con CP. De la misma manera, dentro del microambiente tumoral, las células tumorales desencadenan una respuesta inmunitaria no controlada y un aumento de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa, producidas por macrófagos y monocitos¹⁰.

Otros trastornos neoplásicos también se han asociado con síntomas afectivos. La encefalitis límbica paraneoplásica se ha relacionado con la angustia psicológica en pacientes con tumores testiculares, uterinos y mamaros sin invasión metastásica al sistema nervioso central³⁴. Este síndrome paraneoplásico se caracteriza por un deterioro de la memoria reciente y síntomas neuropsiquiátricos como ansiedad, depresión y confusión³⁵. De igual manera, se han descrito casos de pacientes con neoplasias neuroendocrinas pancreáticas benignas y desarrollo de síntomas depresivos³⁶, lo que establece que otro tipo de alteraciones metabólicas pueden conllevar el desarrollo de sintomatología de índole psiquiátrica, por lo que la evaluación de estos pacientes en presencia de sintomatología o desarrollo clínico atípico debe ser exhaustiva.

Limitaciones y fortalezas

Una de las principales limitaciones en la evaluación de la angustia psicológica presentada en las publicaciones incluidas fue lo heterogéneo de las poblaciones a estudio, debido a la variedad clínica en la presentación del cáncer y el estado del paciente al momento

de dicha encuesta, que puede llevar a un sesgo de recuerdo. Así mismo, es necesario investigar la posibilidad de generalizar los presentes hallazgos en periodos más recientes o en otras poblaciones.

Nuestro estudio incluyó publicaciones en idioma inglés y español depositadas en dos bases de datos: PubMed y Scopus, que son las más consultadas por la comunidad médica científica mundial. De la misma manera, es necesario mencionar que las revisiones sistemáticas exploratorias, basadas en la extensión de la guía PRISMA¹⁵, no exigen una revisión de la calidad de la literatura incluida.

Conclusión

El CP es una enfermedad prevalente dentro de los cánceres gastrointestinales; actualmente su diagnóstico es tardío y su tasa de mortalidad es alta. La depresión y la ansiedad en pacientes sin antecedentes de patología psiquiátrica y con factores de riesgo para CP podrían representar un marcador temprano para el diagnóstico de esta neoplasia. Pese a ello, resulta necesario conducir estudios observacionales con una mayor población muestral y tiempo de seguimiento que permitan determinar la factibilidad e impacto de este enfoque clínico; además, invitar a la comunidad médica oncológica a reportar este tipo de síntomas para obtener información a mayor escala y en consecuencia poder obtener mejores conclusiones de su significado. Sin embargo, no deja de ser una información válida para profesionales de la salud, especialmente aquellos trabajando en atención primaria en áreas con recursos limitados.

Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial o con ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
2. Moore A, Donahue T. Pancreatic cancer. *JAMA.* 2019;322(14):1426.
3. Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(1):11-26.
4. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2018;24(19):2047-60.
5. Fu Z, Jiao Y, Li Y, Ji B, Jia B, Liu B. TYMS presents a novel biomarker for diagnosis and prognosis in patients with pancreatic cancer. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(51):e18487.
6. Cosci F, Fava GA, Sonino N. Mood and anxiety disorders as early manifestations of medical illness: a systematic review. *Psychother Psychosom.* 2015;84(1):22-9.
7. Griffith BT, Mehra A. Panic as a harbinger of pancreatic cancer. *Psychosomatics.* 2008;49(6):538-9.
8. Passik SD, Roth AJ. Anxiety symptoms and panic attacks preceding pancreatic cancer diagnosis. *Psycho Oncology.* 1999;8(3):268-72.
9. Kenner BJ. Early detection of pancreatic cancer: The role of depression and anxiety as a precursor for disease. *Pancreas.* 2018;47(4):363-7.
10. Padoan A, Plebani M, Basso D. Inflammation and pancreatic cancer: Focus on metabolism, cytokines, and immunity. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3):676.
11. Jarrin Jara MD, Gautam AS, Peesapati VSR, Sadik M, Khan S. The Role of Interleukin-6 and Inflammatory Cytokines in Pancreatic Cancer-Associated Depression. *Cureus.* 2020; 23;12(8):e9969.
12. Arksey H, O'Malley L. Scoping studies: towards a methodological framework. *Int J Soc Res Methodol.* 2005;8:19-32.
13. Levac D, Colquhoun H, O'Brien KK. Scoping studies: advancing the methodology. *Implement Sci.* 2010;5:69.
14. Grudniewicz A, Nelson M, Kuluski K, Lui V, Cunningham HV, X Nie J, et al. Treatment goal setting for complex patients: protocol for a scoping review. *BMJ Open.* 2016;6(5):e011869.
15. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, et al. PRISMA Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Ann Intern Med.* 2018;169:467.
16. Ferreira M, Moreira H, Esperto H, Carvahlo A. Depression preceding the diagnosis of pancreatic cancer. *BMJ Case Rep.* 2021;14(23):1-3.
17. Seoud T, Syed A, Carleton N, Rossi C, Kenner B, Quershi H, et al. Depression before and after a diagnosis of pancreatic cancer: Results from a national, population-based study. *Pancreas.* 2020;49(8):1117-22.
18. Walter FM, Mills K, Mendonça SC, Abel GA, Basu B, Carroll N, et al. Symptoms and patient factors associated with diagnostic intervals for pancreatic cancer (SYMPTOM pancreatic study): a prospective cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(4):298-306.
19. Olson SH, Xu Y, Herzog K, Saldia A, DeFilippis EM, Li P, et al. Weight loss, diabetes, fatigue, and depression preceding pancreatic cancer. *Pancreas.* 2016;45(7):986-91.
20. Tobias K, Rosenfeld B, Pessin H, Breitbart W. Measuring sickness behavior in the context of pancreatic cancer. *Med Hypotheses.* 2015 Mar;84(3):231-7.
21. Botwinick IC, Pursell L, Yu G, Cooper T, Mann JJ, Chabot JA. A biological basis for depression in pancreatic cancer. *HPB (Oxford).* 2014;16(8):740-3.
22. Okamura T, Arai H, Furukawa M, Takana O, Hosoda M, Nakajima S, et al. Case of "Premonitory Depression" in Patient with Major Depressive Disorder Followed by Pancreatic Cancer. *Act Nerv Super (Praha).* 2014;54(4).
23. Breitbart W, Rosenfeld B, Tobias K, Pessin H, Ku GY, Yuan J, et al. Depression, cytokines, and pancreatic cancer. *Psychooncology.* 2014 Mar;23(3):339-45.
24. Sebt J, Desseigne F, Saltel P. Prodromal depression in pancreatic cancer: Retrospective evaluation on ten patients. *Palliat Support Care.* 2015 Jun;13(3):801-7.
25. Carney CP, Jones L, Woolson RF, Noyes R Jr, Doebbeling BN. Relationship between depression and pancreatic cancer in the general population. *Psychosom Med.* 2003 Sep-Oct;65(5):884-8.

26. Joffe RT, Rubinow DR, Denicoff KD, Maher M, Sindelar WF. Depression and carcinoma of the pancreas. *Gen Hosp Psychiatry*. 1986;8:241-5.
27. Jacobsson L, Ottosson J -O. Initial Mental Disorders in Carcinoma of Pancreas and Stomach. *Acta Psychiatr Scand*. 1971;47(221 S):120-7.
28. Frasci I, Litin EM, Bartholomew LG. Mental Symptoms as an Aid in Early Diagnosis of Carcinoma of the Pancreas. *Gastroenterology*. 1968;55(2):191-8.
29. Yaskin J. Nervous symptoms as early manifestations of carcinoma of the pancreas. *JAMA*. 1931;96(20):1664-8.
30. Mayr M, Schmid RM. Pancreatic cancer and depression: myth and truth. *BMC Cancer*. 2010;10:569.
31. Pop VV, Seicean A, Lupan I, Samasca G, Burz CC. IL-6 roles - Molecular pathway and clinical implication in pancreatic cancer - A systemic review. *Immunol Lett*. 2017;181:45-50.
32. Vainer N, Dehlendorff C, Johansen JS. Systematic literature review of IL-6 as a biomarker or treatment target in patients with gastric, bile duct, pancreatic and colorectal cancer. *Oncotarget*. 2018;9(51):29820-41.
33. Barnes A, Yeo T, Leiby B, Kay A, Winter J. Pancreatic cancer-associated depression. A case report and review of the literature. *Pancreas*. 2018;47(9):1065-77.
34. Gultekin SH, Rosenfeld MR, Voltz R, Eichen J, Posner JB, Dalmau J. Paraneoplastic limbic encephalitis: Neurological symptoms, immunological findings and tumour association in 50 patients. *Brain*. 2000;123(Pt 7):1481-94.
35. Kao YC, Lin MI, Weng WC, Lee WT. Neuropsychiatric disorders due to limbic encephalitis: Immunologic aspect. *Int J Mol Sci*. 2020;22(1):389.
36. Chirinos-Revilla JL, Fernandez-Sivincha JG. Insulinoma found in patient with apparent mental disorder: A case report. *Rev Gastroenterol Peru*. 2017;38(1):82-4.