

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 9, NÚM. 1, ENERO-FEBRERO 2010

ISSN: 1665-9201

EDITORIAL

La SMeO en la lucha contra el cáncer

ARTÍCULO ORIGINAL

Pegfilgrastim en la prevención primaria de la neutropenia severa inducida por quimioterapia

Nivel de ansiedad y depresión en pacientes amputados por sarcomas: estudio piloto

Toxicidad aguda en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con dosis altas de radioterapia de intensidad modulada

Náusea, vómito y ansiedad anticipatorios, una explicación conductual

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Niveles de información y análisis en el estudio del paciente con cáncer

CASO CLÍNICO

DISCURSO



SMeO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER
www.elsevier.es

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

Editorial

- The role of Mexican Society of Oncology (SMeO) in the fight against cancer* 1
Dr. Pedro Escudero de los Ríos

Original articles

- Pegfilgrastim in the primary prophylaxis of chemotherapy-induced severe neutropenia* 3
Serrano-Olvera Alberto, et al.

- Level of anxiety and depression in patients amputees by sarcomas. Pilot study* 11
Rodríguez-Velázquez Ana Laura, et al.

- Acute toxicity in patients with localized prostate cancer treated with high dose of Intensity Modulated Radiotherapy* 19
Núñez-Guardado Gabriela, et al.

- Nausea, vomiting and anxiety anticipatory, a behavioral explanation* 25
Rodríguez-Velázquez Ana Laura, et al.

Review article

- Informational and analysis levels in the study of cancer patient.* 30
Valdespino-Gómez Víctor M, et al.

Contenido

Editorial

- La SMeO en la lucha contra el cáncer 1
Dr. Pedro Escudero de los Ríos

Artículo original

- Pegfilgrastim en la prevención primaria de la neutropenia severa inducida por quimioterapia 3
Serrano-Olvera Alberto, et al.

- Nivel de ansiedad y depresión en pacientes amputados por sarcomas: estudio piloto 11
Rodríguez-Velázquez Ana Laura, et al.

- Toxicidad aguda en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con dosis altas de radioterapia de intensidad modulada 19
Núñez-Guardado Gabriela, et al.

- Náusea, vómito y ansiedad anticipatorios, una explicación conductual 25
Rodríguez-Velázquez Ana Laura, et al.

Artículo de revisión

- Niveles de información y análisis en el estudio del paciente con cáncer 30
Valdespino-Gómez Víctor M, et al.

Contents

Clinical case

*Hodgkin's Lymphoma and
thymofibrolipoma association.
A case report*

Páez-Aguirre Sandra Flor, *et al.*

Speech

*Speech the occasion of making position
as President of the Mexican Society of
Oncology (SMeO) 2010-2011*

Dr. Rogelio Martínez Macías

Contenido

Caso clínico

*Linfoma Hodgkin asociado
a timofibrolipoma: reporte
de un caso*

Páez-Aguirre Sandra Flor, et al.

Discurso

*Discurso del Dr. Rogelio Martínez Macías
en su toma de posición como Presidente de
la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO)
2010-2011*

Dr. Rogelio Martínez Macías

La SMeO en la lucha contra el cáncer

El cáncer es una de las principales causas de defunción en todo el mundo, la OMS calcula que 7.6 millones de personas fallecieron por este motivo en 2005, y que en los próximos 10 años morirán 84 millones más, si no se toman medidas adecuadas y oportunas. Para el año 2020 el cáncer podría matar a 10,3 millones de personas, lo cual significa que cabría esperar que en América Central, del Sur y países del Caribe hubiera 825,400 decesos. Más de 70% de las defunciones ocurren en países con ingresos bajos y medios, donde los recursos disponibles para la prevención, diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad son escasos o nulos. Además, se observa que las tendencias claramente muestran el aumento de las tasas de ciertas neoplasias en los países en vías de desarrollo.

Ante este panorama, resulta evidente que los sistemas nacionales de salud deben prepararse mejor para atender esta alta demanda de atención, y para ello es necesario hacer varias consideraciones: más de una tercera parte de los cánceres pueden prevenirse, otro tercio (como el cáncer de cérvix, de mama, de cabeza y cuello, así como el colorrectal), tiene mayores posibilidades de curación si se detecta en una fase temprana de la enfermedad. En lo que respecta a los pacientes con enfermedad avanzada, el objetivo debe ser mejorar su calidad de vida, a través de nuevos tratamientos y cuidados paliativos integrales.

La Organización Internacional de Energía Atómica ha enfatizado la trascendencia de estos hechos: ***Si no se da más prioridad al cáncer, los sistemas de atención de salud de los países con ingresos bajos y medianos tropezarán con***

problemas aún mayores a medida que aumente el número de casos. Dicho en otras palabras se incrementará el número de defunciones prematuras causadas por cánceres curables con las consecuentes repercusiones económicas y sociales. Esto significa que el cáncer puede llegar a constituirse como el mayor obstáculo para el desarrollo socioeconómico de las naciones.

Por todo lo anterior, la OMS recomienda el diseño de programas de salud pública encaminados a *reducir el número de casos y muertes por cáncer, y mejorar la calidad de vida de los pacientes*, por medio de la implantación sistemática y equitativa de estrategias de prevención, detección temprana, diagnóstico, tratamiento y de paliación basadas en evidencias, con el fin de lograr la mejor utilización de recursos disponibles.

Un programa con estas características y este enfoque debe evaluar las diferentes opciones para control de estas enfermedades e implementar los que son más eficaces, desde el punto de vista *costo-beneficio* para la mayor parte de la población. Más aún, este programa debe promover la elaboración de registros adecuados sobre el cáncer, el diseño y aplicación de *guías de tratamiento*, hacer énfasis en la prevención, en la detección temprana de casos, así como brindar el mayor confort posible a los pacientes con enfermedad avanzada.

A su vez, esta evaluación ha de comprender el *diagnóstico sobre la situación que prevalece en nuestro país*, ya que con esta base, se podrán establecer las líneas de acción; la toma de decisiones se hará sobre fundamentos racionales, que deberán incluir las condiciones para realizar

una evaluación objetiva de resultados, que permitan instrumentar e implementar políticas encaminadas a promover cambios que propicien mejoras sustantivas.

En nuestro país, los tumores malignos ocasionan 13% de las defunciones en adultos, y sin que se cuente con datos exactos, se estima que cada año hay 110,000 casos nuevos de cáncer. De las defunciones, 45% son mujeres y 55% varones.

Los datos anteriores explican de manera evidente, el papel que debe desempeñar la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) como parte importante del sistema de salud. La *Misión* de la SMeO consiste en reunir a los profesionales de la medicina, interesados en el conocimiento de las neoplasias malignas, con el fin de mantener un proceso continuo de actualización y educación sobre la prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación y cuidados paliativos de las neoplasias malignas, manteniendo un compromiso de responsabilidad social centrado en la calidad y el humanismo. De la misma manera, define su *Visión*, que tiene por objeto

integrar a los profesionales, instituciones y organizaciones civiles interesadas en el estudio de las neoplasias malignas, para conformar un sistema que haga posible un proceso continuo de educación, actualización e investigación, que incida en la prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento de los pacientes con cáncer, con un enfoque humanístico.

Sin duda alguna, el papel de nuestra querida Sociedad es fundamental para promover la salud, el trabajo en equipo y la vinculación entre instituciones y gobierno a fin de mantener una lucha frontal y total contra el cáncer; ésta es nuestra función, nuestro sino. Ello implica una gran responsabilidad y gran reto, al cual los integrantes de la SMeO seguiremos respondiendo con entusiasmo, conocimiento y convicción.

Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

Presidente Sociedad Mexicana de Oncología,
Bienio 2008-2009

Pegfilgrastim en la prevención primaria de la neutropenia severa inducida por quimioterapia

Pegfilgrastim in the primary prophylaxis of chemotherapy-induced severe neutropenia

Serrano Olvera Alberto,¹ Albán Fernando,² Villalobos Alberto,³ Gerson Cwilich Raquel.⁴

► RESUMEN

Antecedentes: La neutropenia severa (NS) es la toxicidad limitante más común en quimioterapia (QT); su aparición puede complicar la evolución de los pacientes. Además, la NS obliga a reducir o retrasar la dosis de QT. Pegfilgrastim (PgF) es un factor de crecimiento de colonias de granulocitos, unido a una molécula de polietilenglicol.

Objetivos: Evaluar la eficacia y seguridad de PgF en la prevención primaria de la NS inducida por QT.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo llevado a cabo entre octubre de 2006 a junio de 2008. Incluyó a 28 pacientes mayores de 18 años (edad promedio 53.5 años; de ellos 22 mujeres [76.8%] con neoplasia confirmada), quienes fueron tratados con QT, y recibieron profilaxis primaria por NS con PgF 6 mg subcutáneo, en dosis fija, 24 horas después de que terminó cada ciclo de QT. Se realizó biometría hemática el día uno y al nadir de cada ciclo. Se registró edad, sexo, sitio anatómico de la neoplasia, variedad histológica, etapa clínica, estado físico funcional (ECOG), número y tipo de factores de riesgo (FR) de padecer NS y neutropenia febril (NF), esquema y ciclos de QT, número de aplicaciones de PgF, eventos adversos relacionados con PgF, número de retrasos o reducciones de dosis en la aplicación de la QT.

Resultados: Los pacientes recibieron en total 116 ciclos de QT y 116 aplicaciones de PgF. Las combinaciones

► ABSTRACT

Background: Chemotherapy-induced severe neutropenia (SN) is the most common dose-limiting toxicity of chemotherapy (CT), its development can complicate the patients evolution. Additionally, SN forces us to reduce CT dosage or to delay its application. Pegfilgrastim (PgF) is a granulocyte colony-stimulating factor bound to a polyethylene glycol molecule.

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of PgF as primary prophylaxis of CT-induced SN.

Patients and Methods: A retrospective study from October 2006 to June 2008. The Study included 28 patients > 18 years old with confirmed tumors (mean age 53.5 yrs, 22 of them women [76.8%]), that were treated with CT and received 6 mg PgF fixed-dose, subcutaneously 24 hours after having finished each cycle. Complete blood count (CBC) performed on day one and nadir of each cycle. Age, gender, site of neoplasm, histology, stage, functional state (ECOG), number and types of risk factors (RF) for developing SN and FN, incidence of leucopenia and neutropenia G3-4, scheme and number of CT cycles, number of PgF applications, adverse events related to PgF, delays or dosage reductions were recorded.

Results: Patients received 116 cycles and 116 PgF applications. AC and TAC were the most common treatment combinations. Main RF was feminine gender in 22 patients (78.6%). We recovered 95.7% (111/116) and 77.6% (90/116) basal CBCs and nadir, respectively. In basal counts, leucopenia or neutropenia G 3-4 were not detected, whereas at

1 Oncología Médica, Centro de Cáncer ABC. Subdirección de Investigación clínica. Instituto Nacional de Cancerología; México D.F.
2 Medicina General.

3 Hematología, Centro Médico ABC; México D.F.

4 Oncología Médica; Directora del Centro de Cáncer ABC; México D.F.

Correspondencia: Dr. Alberto Serrano-Olvera. Departamento de Oncología Médica Centro de Cáncer ABC. Sur 128, No. 203. Colonia las Américas. México D.F. CP 01120. Fax: 2572 8430.

Correo electrónico: serranoolvera@yahoo.com.mx,

lfad_doc@hotmail.com, avillabosabc@yahoo.com.mx, rgerson1@yahoo.com

más frecuentes fueron AC y TAC. El FR más común fue el sexo femenino en 22 pacientes (78.6%). En las cuentas basales no se detectó leucopenia ni neutropenia de grados 3 o 4, mientras que al nadir se detectaron tres con leucopenia G3 y 1 G4 (4.4%); neutropenia G4 en cuatro ciclos (4.4%). Reducción de dosis en 1 paciente (3.5%), retraso en nueve ciclos (8.1%), necesidad de antibióticos en dos sujetos (7.1%), infección en uno (3.5%), transfusiones en tres pacientes (10.7%) y síntomas relacionados con PgF en un caso (3.5%).

Conclusiones: Pegfilgrastim es eficaz en la prevención primaria de neutropenia severa relacionada con la quimioterapia. Se debe determinar el riesgo de neutropenia severa en todos los pacientes que reciben esta modalidad de tratamiento.

Palabras clave: Neutropenia severa, neutropenia febril, prevención primaria, pegfilgrastim, México.

the nadir 3 cycles with leucopenia G3 and one G4 were observed; in addition, neutropenia G4 in four cycles (4.4%). There was a decrease of dosage in one patient (3,5%), delay in 9 cycles (8.1%), antibiotic use in 2 cases (7,1%), infection in one (3,5%), transfusions in three patients (10,7%) and symptoms related to PgF in one case (3,5%).

Conclusions: Pegfilgrastim is effective as primary prophylaxis. The risk of chemotherapy induced severe neutropenia should be evaluated for all patients undergo this treatment modality.

Key words: Severe neutropenia, febrile neutropenia, primary prophylaxis, pegfilgrastim, Mexico.

► INTRODUCCIÓN

Los agentes citotóxicos antitumorales ejercen sus efectos en distintos órganos, uno de sus principales blancos primarios es la médula ósea, un sitio donde pueden reducir la hematopoyesis y causar anemia, trombocitopenia y/o neutropenia. Esta última predispone al paciente a las infecciones bacterianas, que pueden poner en peligro su vida. La incidencia de leucopenia severa –relacionada con quimioterapia– varía entre 2% y 28%, mientras que la de neutropenia febril (NF) oscila entre 10% a 57%, y la mortalidad por NF es de 0 a 7%.¹ Hasta 50% de los pacientes con NF sufre una infección oculta y 20% bacteriemia. En la mayoría de los pacientes la infección es causada por organismos gram positivos, negativos u hongos.^{2,3}

Los pacientes que padecen neutropenia severa (NS) sin fiebre también tienen riesgo de infección y de ver afectada adversamente su calidad de vida. Además, la NS obliga a reducir la dosis de los fármacos quimioterapéuticos y/o a retrasar su aplicación, lo cual puede disminuir su eficacia.² La NS se define como el descenso $< 0.5 \times 10^9$ células/L, y se ha observado que la frecuencia de infecciones correlaciona con la profundidad y duración del nadir hematológico (el punto más bajo en la cuenta de neutrófilos inducido por quimioterapia).⁴ Por lo anterior, se considera que la NF constituye una urgencia oncológica que amerita hospitalización, aislamiento y antibióticos, lo que aumenta mucho los costos de tratamiento.⁵ En

EUA se registran 60 mil admisiones hospitalarias al año de pacientes con NF asociada a quimioterapia; 6.8% de ellos fallece. Se ha informado, además, que el costo promedio de la hospitalización es de \$13,332 dólares.⁶

Dados los problemas que derivan de la NS y NF, se consideró necesario valorar el riesgo de provocar estos efectos mielotóxicos, identificar y, a la vez, conocer cuáles son los factores de riesgo que dan origen a estos trastornos. Con base en distintos análisis, se ha informado que los principales factores de riesgo son: edad, mayores 65 años, estado físico funcional deficiente, episodios anteriores de neutropenia febril, radioterapia previa con campos amplios de tratamiento, administración de radioquimioterapia combinada, citopenias debidas a afección de la médula ósea, estado nutricional deficiente y etapas avanzadas de cáncer.⁷⁻¹¹

Con el fin de reducir la incidencia de NS - NF y sus complicaciones, se han empleado los factores estimulantes de colonias de granulocitos, entre ellos filgrastim, lenograstim y pegfilgrastim. La *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), la *European Society of Medical Oncology* (ESMO) y la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) recomiendan emplear la profilaxis primaria cuando el riesgo de neutropenia febril sea mayor de 20%.^{1,7,8,11,12} Los factores estimuladores de colonias de granulocitos comprenden un tipo de citocinas que regulan la proliferación, diferenciación y función de las células hematopoyéticas e inducen aumento de los neutrófilos

circulantes.¹³ pegfilgrastim es la forma pegilada del factor estimulador de colonias de granulocitos recombinante humano; la pegilación significa que los residuos de metionina de la cadena N-terminal de filgrastim se encuentran unidos a una molécula de polietilenglicol (20 kD), éstas moléculas son polímeros con pH neutro, no tóxicas e hidrosolubles, capaces de aumentar el tamaño de su estructura original, lo que les permite prolongar la vida media de eliminación renal (de 15 a 80 vs 3.5 horas), según parece, sin alterar las propiedades biológicas de filgrastim. Cuando disminuye la eliminación renal entra en juego un mecanismo llamado autorregulación neutrofílica; experimentos de laboratorio han mostrado que la unión de pegfilgrastim al receptor del factor estimulante del crecimiento de granulocitos en la superficie del neutrófilo da lugar a su internalización y degradación.^{3,4,14,15}

La Food & Drug Administration (FDA) aprobó en enero del 2002, el pegfilgrastim por su capacidad de disminuir la frecuencia de infecciones, manifestadas por NF, en pacientes con neoplasias no mieloides, a quienes se administran agentes antitumorales mielosupresores asociados a una elevada frecuencia de NF.^{13,16} Estudios internacionales han valorado la eficacia y seguridad de pegfilgrastim en comparación con filgrastim para prevenir el desarrollo de NS y NF. Los resultados indican que la terapia profiláctica primaria con pegfilgrastim reduce la incidencia de NF, los episodios de hospitalización, el uso de antibióticos, así como el número de retrasos y de ciclos de quimioterapia con reducción de dosis. Estos resultados se han observado en pacientes con neoplasias sólidas y hematológicas, así como a grupos de alto riesgo.^{5,15,17,18}

El propósito de éste estudio consistió en evaluar la eficacia y seguridad de pegfilgrastim en la prevención primaria de la NS y NF inducidas por quimioterapia.

► PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, no comparativo, realizado en un centro oncológico privado entre octubre de 2006 y junio de 2008. El estudio incluyó a todos los pacientes entre 18 y 80 años, sin distinción de sexo, con diagnóstico confirmado de cáncer, que fueron tratados con quimioterapia combinada, en intervalos de 14 o 21 días, ya fuera como terapéutica complementaria primaria o contra la enfermedad metastásica, y quienes recibieron al menos una dosis de pegfilgrastim como profilaxis primaria para prevenir NS y NF.

Por profilaxis primaria se entiende la administración de un factor estimulador de colonias de granulocitos en el primer ciclo de quimioterapia, antes de que inicie la

neutropenia.¹⁹ Veinticuatro horas después de concluir cada ciclo, se aplicó pegfilgrastim 6 mg, dosis fija y única, por vía subcutánea. El día previo o el mismo día de la administración del tratamiento antitumoral, se tomó una muestra sanguínea para determinar la cuenta de leucocitos, neutrófilos, hemoglobina y plaquetas, estos valores se consideraron como los basales de cada ciclo. Se tomó una segunda muestra en el periodo de nadir hematológico (día +7 para esquemas bisemanales y día +10 para los trisemanales) para contabilizar de nuevo las células hematológicas.

En lo que atañe a los pacientes incluidos en este estudio, se elaboraron registros de cada uno, en los que se consignaron los datos siguientes: edad, sexo, sitio anatómico de la neoplasia primaria, variedad histológica, etapa clínica, estado físico funcional (ECOG), número y tipo de factores de riesgo que los predisponían a padecer NS y NF,^{11,20} esquema de quimioterapia utilizado, número de ciclos aplicados, cuenta de leucocitos y neutrófilos basales (día -1 o 1) y en el nadir en cada ciclo, síntomas relacionados con la aplicación del factor estimulador, así como las hospitalizaciones, uso de antibióticos, aplicación de filgrastim, retraso en la administración de la quimioterapia o reducción de la dosis de los fármacos. Los resultados de cada biometría hemática, basales y en el nadir, se colectaron en forma retrospectiva.

Con el propósito de cumplir con los objetivos de éste estudio, la NF se definió como la cuenta absoluta de neutrófilos $< 1.0 \times 10^9$ células/L y la fiebre como la temperatura corporal $> 38.2^\circ\text{C}$, mientras que la NS se definió como leucopenia o neutropenia de grados 3 y 4, de acuerdo a los criterios comunes de toxicidad del National Cancer Institute (CTCAE v3). La leucopenia de grado 3 correspondió a cifras entre 1.0 y 2.0×10^9 células/L, y la de grado 4 a cuentas inferiores a 1.0×10^9 células/L; la neutropenia de grado 3 comprendió una cuenta absoluta de 0.5 a 1.0×10^9 células/L, y la grado 4, valores menores a 0.5×10^9 células/L., mientras que la hospitalización incluyó toda estancia en el nosocomio mayor de 24 horas. También, se determinó la frecuencia de uso de antibióticos en cada paciente y en cada ciclo de tratamiento. Por otra parte, la seguridad del tratamiento se determinó por medio del análisis de los efectos secundarios relacionados con la administración de pegfilgrastim, así como por la frecuencia de reducciones, retrasos u omisiones en la administración de los ciclos programados de quimioterapia.

El análisis de los resultados se efectuó con los métodos de estadística descriptiva, con medidas de tendencia central y de dispersión. La diferencia entre las cuentas de leucocitos y neutrófilos, tanto basales como al nadir, se analizaron con la prueba ANOVA.

► RESULTADOS

Durante el periodo que abarcó el estudio, 28 pacientes, con edad promedio de 53.5 años (34 a 77), 22 de mujeres (76.8%) y seis hombres (21.4%), recibieron tratamiento primario con pegfilgrastim para prevenir NS y NF. Las características generales de los pacientes se muestran en la **Tabla 1**. Quienes fueron incluidos en el estudio tenían: cáncer de mama, 11 (39.3%); gastrointestinal, seis (21.4%), y sarcomas de partes blandas, tres (10.7%). Predominaron las neoplasias en etapas avanzadas, nueve (32.1%) en etapa IV, y ocho en etapa III (28.6%); seis pacientes (21.4%) en etapa II y tres (10.7%) en etapa I; además una mujer con neoplasia del cuello uterino y otra de colon recibieron tratamiento por enfermedad recurrente.

En los 28 pacientes se aplicaron 116 ciclos de quimioterapia, mediana de cuatro y rango de uno a seis (**Tabla 1**). Once de los 28 pacientes (39.2%) recibieron cuatro ciclos; nueve (32.1%), seis ciclos; cuatro (14.3%), tres; dos (7.1%) y otros dos un solo ciclo de quimioterapia. Los esquemas de tratamiento consistieron en doxorubicina y ciclofosfamida (AC) en 29/116 ciclos (25%), docetaxel, doxorubicina y ciclofosfamida (TAC) en 12 (10.3%), FOLFIRI/cetuximab en 12 (10.3%), doxorubicina, ifosfamida y uromitexan (MAI) en 10 (8.6%) ciclos. En todos los pacientes se utilizó terapia combinada, en 20 de ellos (71.4%) con fármacos citotóxicos y, en los ocho restantes (28.6%), agentes citotóxicos y biológicos. En 20 sujetos (71.4%) se empleó la combinación de dos fármacos, en cuatro (14.3%) se usaron tres agentes y en los otros cuatro casos (14.2%) cuatro fármacos. La terapia sistémica tuvo indicación complementaria en 11 pacientes (39.2%); primaria en 6 (21.4%), y para enfermedad metastásica o recurrente en los otros once (39.2%).

Todos los enfermos analizados tuvieron al menos un factor de riesgo de padecer NS o NF (**Tabla 2**). Ocho pacientes (28.6%) acumularon 3 factores, y tres (10.7%) tuvieron 4 factores de riesgo. Entre éstos el más frecuente fue el sexo femenino en 22 casos (78.6%), seguido de neoplasia avanzada en 13 (46.4%) y quimioterapia con riesgo > 20% de NF en 12 casos (42.8%). En lo que respecta a edad mayor a 65 años hubo cuatro sujetos y con radioterapia extensa previa, cuatro más (14.3%).

De los 116 ciclos de quimioterapia aplicados se obtuvieron cuentas hematológicas basales en 111 (95.7%) y al nadir hematológico en 90/116 (77.6%). Se encontró que, para cada ciclo de tratamiento (primero al sexto), la mediana de leucocitos fue 7.8, 7.2, 6.0, 6.1, 6.3, 6.5 x 10⁹ células/L ($p > 0.05$) y al nadir 9.6, 5.5, 7.5, 7.7, 8.2, 9.5 x 10⁹ células/L ($p > 0.05$). Cabe mencionar, que no

Tabla 1.

Características generales de la población.

Tipo de neoplasia	N = 28 pts (%)	Esquema de quimioterapia	N = 28 pts (%)	N = 116 ciclos (%)
Mama	11 (39.3)	AC TAC TC	8 (28.6) 2 (7.1) 1 (3.5)	29 (25) 12 (10.3) 6 (5.1)
Gastrointestinal	6 (21.4)	FOLFIRI/cetuximab FOLFOX-4/cetuximab TOx/5-FU TOx/5-FU/Bevacizumab Irinotecan/cisplatino	2 (7.1) 1 (3.5) 1 (3.5) 1 (3.5) 1 (3.5)	12 (10.3) 1 (0.8) 3 (2.5) 6 (5.1) 3 (2.5)
Sarcomas de partes blandas	3 (10.7)	MAI Gemcitabina/Docetaxel	2 (7.1) 1 (3.5)	10 (8.6) 4 (3.4)
Pulmón	2 (7.1)	Gem/carbo/bevacizumab Vinorelbina/cisplatino	1 (3.5) 1 (3.5)	3 (2.5) 3 (2.5)
Cuello uterino	2 (7.1)	Irinotecan/cisplatino Paclitaxel/carboplatino	1 (3.5) 1 (3.5)	4 (3.4) 2 (1.7)
Encéfalo	2 (7.1)	Carbo/etoposido/bevacizumab Metotrexate AD/ácido folínico	1 (3.5) 1 (3.5)	6 (5.1) 4 (3.4)
Próstata	1 (3.5)	Docetaxel/bevacizumab	1 (3.5)	6 (5.1)
Linfoma NH	1 (3.5)	R-CHOP-21	1 (3.5)	2 (1.7)

AC: Doxorubicina/ciclofosfamida; TAC: docetaxel/doxorubicina/ciclofosfamida; TC: docetaxel/ciclofosfamida; FOLFIRI: 5-fluorouracilo/ácido folínico/irinotecan; FOLFOX-4: 5-fluorouracilo/ácido folínico/oxaliplatino; TOx/5-FU: docetaxel/oxaliplatino/5-fluorouracilo; MAI: doxorubicina/ifosfamida/uromitexan; Gem: gemcitabina; Carbo: carboplatino; AD: alta dosis; R-CHOP: rituximab/ciclofosfamida/doxorubicina/vincristina/prednisona.

se observó diferencia estadística alguna entre las cuentas basales y las tomadas al nadir (por ciclo) $p > 0.05$. La cifras de neutrófilos basales, en cada uno de los ciclos, fueron: 5.3, 5.6, 4.1, 4.0, 4.9, 5.1 x 10⁹ células/L ($p > 0.05$) y al nadir de: 6.3, 3.4, 6.4, 5.4, 7.2, 6.8 x 10⁹ células/L ($p > 0.05$); tampoco se observó diferencia entre las determinaciones basales y al nadir (por ciclo) $p > 0.05$ (**Imagen 1**). En ninguna de las mediciones basales se detectó leucopenia o neutropenia de grados 3-4, mientras que en las mediciones al nadir se detectaron tres casos de leucopenia

Imagen 1.

Relación entre las cifras de leucocitos y neutrófilos, y número de eventos de toxicidad de grados 3 – 4 observados.

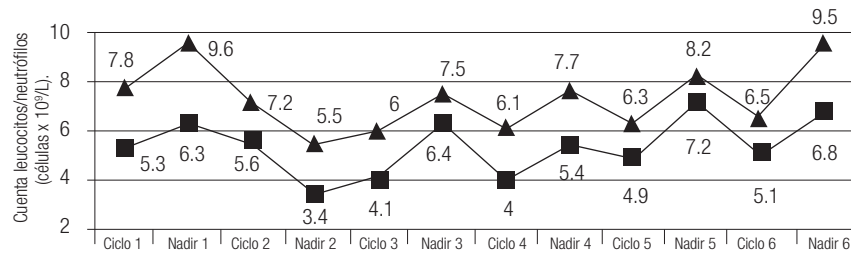


Tabla 2.

Factores de riesgo que propician el desarrollo de neutropenia severa.

	N = pacientes	Porcentaje (%)
Número de Factores de Riesgo		
1	8	28.6
2	9	32.1
3	8	28.6
4	3	10.7
Tipo de Factor de riesgo		
Sexo femenino	22	78.6
Neoplasia avanzada	13	46.4
Quimioterapia > 20% NF	12	42.8
Hemoglobina < 12 gr/L	6	21.4
Radioterapia extensa previa	4	14.3
Edad > 65 años	4	14.3
ECOG >2	2	7.1

NF: Neutropenia febril. ECOG: East Cooperative Oncology Group.

grado 3 (3.3%) y uno de grado 4 (1.1%), así como cuatro episodios de neutropenia grado 4 (4.4%) (**Imagen 1**). La totalidad de los episodios de leucopenia y/o neutropenia ocurrieron en cinco pacientes (17.8%); cuatro de ellos tenían menos de 50 años, dos con neoplasia avanzada, dos con cáncer de mama y dos recibieron docetaxel. Un paciente (3.5%) cursó con NF y hubo de ser hospitalizado, ya que sufrió herpes zoster severo y ameritó terapia con agentes antivirales, luego de una estancia de cinco días fue egresado con recuperación hematológica completa. Por otra parte, la mediana de hemoglobina en cada uno de los ciclos basales fue: 13.3, 12.5, 11.8, 11.5, 11.7 y 11.7 gr/dL ($p > 0.05$); se detectaron cuatro episodios de anemia de grado 3 (3.6%), y uno de grado 4 (1.1%), mientras que en las cuentas realizadas al nadir, la mediana fue: 12.6, 11.8, 12.1, 11.8, 11.7 y 11.7 gr/dL, respectivamente, ($p > 0.05$), sin eventos tóxicos de grados 3 o 4. En lo que atañe a las plaquetas, solo se observó un evento de grado 4 en el nadir del primer ciclo en un paciente.

En lo que respecta a la seguridad de pegfilgrastim, sólo un paciente (3.5%), en un ciclo, manifestó síntomas relacionados con la administración del pegilado; éstos consistieron en náusea y cefalea. Dos pacientes (7.1%) con NS sin fiebre requirieron antibióticos profilácticos; en ambos, y en el que sufrió Herpes Zoster, se utilizó filgrastim como tratamiento en contra de NS y NF.

Por otra parte, tres pacientes (10.7%) requirieron transfusiones de paquete globular, dos de ellos en una ocasión y uno en cuatro. Además, hubo necesidad de reducir la dosis planeada de los fármacos antitumorales en un paciente (3.5%) durante un ciclo (0.9%), asimismo, de retrasar su aplicación en nueve ciclos (8.1%). Además, en las cuentas hematológicas basales de los ciclos 2 a 6, se observaron 14/88 ciclos (15.9%) con leucocitosis $> 11 \times 10^9$ células/L [mediana 16.3, rango de 11.4 a 18.6]; neutrofilia ($> 8 \times 10^9$ células/L en 9/88 ciclos (10.2%) [mediana 11.8, rango de 11.6, rango de 8.2 a 14.2 $\times 10^9$ células/L] y trombocitosis ($> 500 \times 10^9$ células/L) en 6/88 (6.8%) de los ciclos [mediana 600, rango 515 a 755 mil].

DISCUSIÓN

En este estudio observamos que con el uso de pegfilgrastim, como prevención primaria, hubo baja incidencia de neutropenia de grado 4 (5.5% de ciclos y 17.8% de pacientes) y de neutropenia febril (3.5% de pacientes) inducida por quimioterapia. También, notamos baja incidencia de eventos adversos (3.5%), retraso de tratamientos (8.1%) y de ciclos con reducción de dosis (0.9%). Estos resultados son similares a los reportados en otros estudios comparativos.

La aplicación de factores estimulantes de colonias de granulocitos reduce el riesgo de muerte por infección [RR: 0.55; IC95% 0.33 – 0.90, $p = 0.018$], la mortalidad temprana [RR: 0.60; IC95% 0.43 – 0.83, $p = 0.002$] y la muerte por neutropenia febril [RR: 0.46; IC95% 0.43 – 0.67, $p < 0.001$]. Además, permite mantener la intensidad de dosis de la quimioterapia, en comparación con

los pacientes que no reciben el factor estimulador.¹⁹ En varios estudios prospectivos se ha comparado la eficacia y seguridad de pegfilgrastim con la de filgrastim, como fármacos de prevención primaria en contra de NS, tanto en neoplasias sólidas,²¹⁻²⁵ como hematológicas.²⁶⁻²⁹ Dichos estudios han encontrado que el rango de NF, NS, duración de la recuperación e incidencia de dolor óseo para pegfilgrastim oscila entre 1% a 14%, 15.8% a 84%; 0.6 a 2.8 días, 7% a 45%, respectivamente, mientras con filgrastim los porcentajes fueron: 4% a 27%, 27% a 83%, 1.1 a 2.4 días y 10% a 42%, respectivamente.

En el año de 2007, se publicaron los resultados de un meta-análisis de cinco estudios,^{21-23,26,27} diseñados para determinar la eficacia y seguridad del agente pegilado en comparación con filgrastim como prevención primaria en contra de NS y NF. Este meta-análisis³⁰ incluyó tres estudios fase II y dos de fase III, tres de ellos se realizaron en pacientes con cáncer de mama y dos en sujetos con linfomas. En los cinco ensayos, 319 participantes recibieron pegfilgrastim y 293 filgrastim; el cociente de riesgo acumulado para neutropenia febril en el primer ciclo de tratamiento favoreció al pegilado [RR: 0.64, IC95% 0.43 a 0.97], no hubo diferencia entre ambos medicamentos en relación a la incidencia de neutropenia de grado 4, ni en el tiempo de recuperación de la misma ($p > 0.05$). Otros reportes, con carácter retrospectivo, han informado resultados similares a los detectados por nuestro grupo en relación a la incidencia de NF, proporción de ciclos con retardo o reducción de dosis de los fármacos, hospitalizaciones y uso de antibióticos.^{5,17,31-34} Tanto en los estudios prospectivos como en los retrospectivos se ha informado que se requieren de 10 a 14 aplicaciones subcutáneas de filgrastim para lograr una cuenta sostenida de neutrófilos $> 1.5 \times 10^9$ células/L, mientras que sólo se requiere de una sola aplicación de pegfilgrastim para alcanzar la misma cifra de células.

Como antes se expuso, en nuestro trabajo, la dosis de los fármacos antitumorales se redujo en un ciclo y se retrasó la aplicación del tratamiento en nueve ciclos. Otros estudios han hallado que la necesidad de reducir las dosis es, aproximadamente, de 5%, mientras que los retrasos y/o diferimientos se observan entre 5% y 20% de los ciclos cuando se emplea el pegilado.^{21,29,35,36} En nuestro reporte, sólo un paciente desarrolló síntomas asociados a la aplicación de pegfilgrastim. Diversos autores señalan que el evento adverso más común es el dolor óseo, 7% a 45%;^{21,23,25,27,29,35,36} otros eventos adversos, infrecuentes, son púrpura vascular,²⁹ aumento en los niveles séricos de fosfatasa alcalina, deshidrogenasa láctica, ácido úrico,^{21,23} así como pioderma gangrenoso³⁷ y ruptura esplénica.³⁸ En nuestro estudio detectamos leucocitosis (15.9%),

neutrofilia (10.2%) y trombocitosis (6.8%) sostenida; no se conoce el significado de estos hallazgos; sin embargo, es posible que la leucocitosis se asocie a la premedicación con corticoesteroides, pero no queda clara la explicación en torno a la trombocitosis. Aunque ésta se observa en una pequeña proporción de los ciclos de tratamiento requiere de vigilancia estrecha, ya que la mayoría de los pacientes tienen otros factores de riesgo de sufrir estados de hipercoagulabilidad que pueden favorecer la aparición de eventos trombóticos.

El presente estudio tiene las limitaciones inherentes a su carácter retrospectivo y no es comparativo; el reducido número de sujetos y los pacientes con edades > 65 años, así como la heterogeneidad de las neoplasias estudiadas. No obstante, nuestros resultados son compatibles con los reportados en la literatura, lo cual es producto de una adecuada selección de pacientes con mediano y alto riesgo de NS y NF inducida por quimioterapia. Nuestro trabajo es uno de los pocos que señala con precisión los factores de riesgo para el surgimiento de NS y NF. En la práctica cotidiana es necesario valorar cada uno de los factores que incrementan el riesgo de NS y NF relacionado con la quimioterapia.

Por su carácter retrospectivo, nuestro estudio no incluyó un análisis de calidad de vida ni de los costos. La literatura señala que la neutropenia aumenta el dolor físico, la ansiedad y disminuye la interacción social; también, se reporta que el paciente neutropénico frecuentemente refiere fatiga y emociones negativas.³⁹ Se sugiere evaluar el impacto de la neutropenia severa sobre la calidad de vida del paciente, mediante el instrumento denominado *Functional Assessment of Cancer Therapy-Neutropenia* (FACT-N), el cual muestra correlación entre la neutropenia, malestar físico, preocupación y síntomas parecidos a los de la gripe.⁴⁰ Por otra parte, un estudio de 189 pacientes, tratados con quimioterapia, encontró que quienes son tratados con algún factor estimulador de colonias acuden con menor frecuencia al médico. En ese mismo reporte, se observó que las actividades que ven más afectadas los pacientes neutropénicos son las laborales, relaciones sociales, obligaciones familiares y responsabilidades diarias, así como el trabajo de casa y el cuidado familiar.³⁹

En nuestro estudio, no se realizamos el análisis de costos; sin embargo, en distintos modelos fármaco-económicos se ha reconocido el valor de pegfilgrastim en la prevención primaria de la NF y NS en pacientes de alto riesgo.^{40,41,42} Morgan y colaboradores,⁴³ informaron los resultados de un estudio fármaco-económico, en el que usaron un modelo costo-eficacia en una cohorte hipotética de 100 pacientes tratados con quimioterapia y

prevención primaria en contra de la NF con filgrastim, oegfilgrastim o ningún factor estimulante. Para el escenario sin profilaxis se consideró incidencia de NF en 20%, con filgrastim de 12% y con el agente pegilado de 2%; el número de hospitalizaciones, manejo ambulatorio, muerte y supervivencia se estandarizó en los tres grupos. Los autores concluyeron que pegfilgrastim reduce la frecuencia de episodios de neutropenia febril y sus costos, los cuales se estimaron en \$1 290 000 pesos sin profilaxis, \$ 939 400 con filgrastim y \$760, 800 con el agente pegilado, lo que implica una reducción de costos del 35%.

▷ CONCLUSIONES

Pegfilgrastim es eficaz y seguro como instrumento de prevención primaria de neutropenia severa y/o neutropenia febril inducida por quimioterapia. En la planeación del tratamiento con quimioterapia se debe evaluar los factores de riesgo que pueden provocar neutropenia severa. Con base en estas evidencias sugerimos que todo paciente con alto riesgo, debe recibir terapia profiláctica primaria con pegfilgrastim.

REFERENCIAS

- Greil R, Psenak O, Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO recommendations for the applications. *Ann Oncol* 2008;19 (2):116-119.
- Crawford J, Dale DC, Lyman GH. Chemotherapy induced neutropenia: risks, consequences and new directions for its management. *Cancer* 2004;100:228-237.
- Gabrilove JL. An analysis of current neutropenia therapies, including pegfilgrastim. *Clin Cornerstone* 2006;8(5):S19-S28.
- Waladkhani A. Pegfilgrastim: a recent advance in the prophylaxis of chemotherapy induced neutropenia. *Eur J Cancer Care* 2004;13:371-379.
- Almenar D, Mayans J, Juan O, García Bueno JM, Jalón JJ, Frau A, et al. Pegfilgrastim and daily granulocyte-colony stimulating factor: patterns of use and neutropenia-related outcomes in cancer patients in Spain – results of the LEARN study. *Eur J Cancer Care* 2009;18: 280-286.
- Caggiano V, Weiss RV, Rickert TS, Linde-Zwirble WT. Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy. *Cancer* 2005;103:1916-1924.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, Ozer H, Armitage JO, Balducci L, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24(19):3187-3206.
- National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myeloid Growth factors. VI-2009. www.nccn.org
- Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, Bohlius J, Crawford J, Ellis M, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumors. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-2453.
- Lyman GH, Kuderer NM. Epidemiology of febrile neutropenia. *Support Cancer Ther* 2003; 1: 23-35.
- Kouroukis CT, Chia S, Verma S, et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with cancer. *Curr Oncol* 2008;15:9-23.
- Gridelli C, Aapro MS, Barni S, et al. Role of colony-stimulating factors (CSF's) in solid tumors: Results of an expert panel. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63:53-64.
- Bhana N. Granulocyte colony-stimulating factors in the management chemotherapy-induced neutropenia: evidence based review. *Curr Opin Oncol* 2007;19:328-335.
- Curran MP, Goa KL. Pegfilgrastim. *Drugs* 2002; 62:1207-1213.
- Siena S, Secondino S, Giannetta L, et al. Optimizing management of neutropenia and anemia in cancer chemotherapy - advances in cytokine therapy. *Crit Rev Hematol Oncol* 2003;48S:S39-S47.
- FDA approved label for Neulasta. Disponible en: <http://www.fda.gov/Cder/biologics/products/pegfam/013102.htm>
- Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007;12:1416-1424.
- Mughal TI. Current and future use of hematopoietic growth factors in cancer medicine. *Hematol/Oncol* 2004;22:121-134.
- Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony stimulating growth factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007;21:3158-3167.
- Lyman GH. Risks and consequences of chemotherapy induced neutropenia. *Clin Cornerstone* 2006;8 (5):S12-S18.
- Green MD, Koelbl H, Baselga J, et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. *Ann Oncol* 2003; 14:29-35.
- Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:727-731.
- Holmes FA, Jones SE, O'Shaughnessy J, et al. Comparable efficacy and safety profiles of once-per-cycle pegfilgrastim and daily injection filgrastim in chemotherapy-induced neutropenia: a multicenter dose finding study in women with breast cancer. *Ann Oncol* 2002;13:903-909.
- von Minckwitz G, Kümmel S, du Bois A, et al. Pegfilgrastim + ciprofloxacin for primary prophylaxis with TAC docetaxel/doxorubicin(cyclophosphamide) chemotherapy for breast cancer. Results from the GEPARTRIO study. *Ann Oncol* 2008;19 292-298.
- Romieu G, Clemens M, Mahlberg R, et al. Pegfilgrastim supports delivery of FEC-100 chemotherapy in elderly patients with high-risk breast carcinoma: a randomized phase II trial. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2007;64:64-72.
- Grigg A, Solal-Celigny P, Hoskin P, et al. Open-label, randomized study of pegfilgrastim vs daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in elderly patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1503-1508.
- Vose J, Crump M, Lazarus H, et al. Randomized, multicenter, open-label study of pegfilgrastim compared with daily filgrastim after chemotherapy for lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:514-519.
- Brusamolino E, Rusconi C, Montalbetti L, et al. Dose-dense R-CHOP-14 supported by pegfilgrastim in patients with diffuse large B-cell lymphoma: a phase II study of feasibility and toxicity. *Hematologica* 2006;91:496-502.
- Sierra J, Szer J, Kassis J, et al. A single dose of pegfilgrastim compared with daily filgrastim for supporting neutrophil recovery in patients treated for low to intermediate risk acute myeloid leukemia: results from a randomized, double-blind, phase II trial. *BMC Cancer* 2008;8:195.
- Pinto L, Liu Z, Doan Q, et al. Comparison of pegfilgrastim with filgrastim in febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled-trials. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2283-2295.
- Ozer H, Mirtsching B, Rader M, et al. Neutropenic events in community practices reduced by first and subsequent cycle pegfilgrastim use. *Oncologist* 2007;12:484-494.
- Schippering W, Holub R, Dandachi N, et al. Frequency of febrile neutropenia in breast cancer patients receiving epirubicin and docetaxel/paclitaxel with colony-stimulating growth factors: a comparison of filgrastim or lenograstim with pegfilgrastim. *Oncology* 2006;70:290-293.
- Morrison VA, Wong M, Hersham D, et al. Observational study of the prevalence of febrile neutropenia in patients who received filgrastim or pegfilgrastim associated with 3 - 4 week chemotherapy regimens in community oncology practices. *J Manag Care Pharm* 2007;13:337-348.
- von Minckwitz G, Schwenkglenks M, Skacel T, et al. Febrile neutropenia and related complications in breast cancer patients receiving pegfilgrastim primary prophylaxis versus current practice neutropaenia management: results from and integrated analysis. *Eur J Cancer* 2009;45:608-617.
- Jones RL, Walsh G, Ashley S, et al. A randomized pilot phase II study of doxorubicin and cyclophosphamide (AC) or epirubicin and cyclophosphamide (EC) given 2 weekly with pegfilgrastim (accelerated) vs 3 weekly (standard) for women with early breast cancer. *Br J Cancer* 2009;100:305-310.
- Vogel CL, Wojtukiewicz MZ, Carroll RR, et al. First and subsequent cycle use of pegfilgrastim prevents febrile neutropenia in patients with breast cancer: a multicenter, double-blind, placebo controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2005;23:1178-1184.
- Miall FM, Harman K, Kennedy B, Dyer MJS. Pyoderma gangrenosum complicating pegylated granulocyte colony stimulating factor in Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2005;132:114-117.

38. Arshad M, Seiter K, Bilaniuk J, et al. Side effects to cancer treatment: CASE 2. Splenic rupture following pegfilgrastim. *J Clin Oncol* 2005;23:8533-8534.
39. Fortner BV, Tauer K, Zhu L, et al. Medical visits for chemotherapy-induced neutropenia: a survey of the impact on patient time and activities. *BMC Cancer* 2004;4:22
40. Wagner LI, Beamont JL, Ding B, et al. Measuring-health quality of life and neutropenia - specific concerns among older adults undergoing chemotherapy: validations of the functional assessment of cancer therapy-neutropenia (FACT-N). *Supp Care Cancer* 2008;16:47-56.
41. Eldar-Lissai A, Cosler LE, Culakova E, Lyman GH. Economic analysis of prophylactic pegfilgrastim in adult cancer patients receiving chemotherapy. *Value Health* 2008;11:172-179.
42. Numnum TM, Kimball KJ, Rocconi RP, et al. Pegfilgrastim for the prevention of febrile neutropenia in patients with epithelial ovarian carcinoma: a cost - effectiveness analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:1019-1024.
43. Morgan G, Nambo LMJ, Reynoso NN. Análisis económico del uso profiláctico de factores estimulantes de colonias para prevenir eventos de neutropenia febril en pacientes que reciben quimioterapia mieloablativa. *GAMO* 2009;8:26-32.

Nivel de ansiedad y depresión en pacientes amputados por sarcomas: estudio piloto

Level of anxiety and depression in patients amputees by sarcomas. Pilot study

Rodríguez-Velázquez Ana Laura,¹ Alvarado-Aguilar Salvador,² Cuellar-Hübbe Mario,³ Villavicencio-Valencia Verónica,³ Gómez-García Francisco Javier.³

▷ RESUMEN

Objetivo: Determinar, mediante la aplicación de la escala de ansiedad y depresión de Beck, el nivel de ansiedad y depresión que experimentan los pacientes que sufren amputación de extremidades por sarcoma en el Servicio de Piel y Partes Blandas del Instituto Nacional de Cancerología de México (INC).

Materiales y métodos: Se realizó un estudio exploratorio que incluyó a ocho pacientes quienes fueron amputados en el Servicio de Piel y Partes blandas del INC. La aplicación del instrumento se llevó a cabo en dos fases: la primera un día antes de que fueran sometidos a cirugía radical, en la que se aplicó, además, de manera, simultánea una entrevista semi estructurada para conocer el estado pre mórbido del sujeto; la segunda se efectuó un mes después de la cirugía.

Resultados: Se encontró que antes y después de la cirugía el 97.5% de los sujetos experimentan niveles moderados e intensos de ansiedad (67.5%), y que 75% padecen depresión profunda después de la cirugía. Tanto la ansiedad como la depresión aumentaron después de la cirugía un 12.5% y 50%, respectivamente.

Palabras clave: Ansiedad, depresión, amputados, cáncer, México.

▷ ABSTRACT

Objective: To determine by means of the administration of the scale of anxiety and depression of Beck which is the level of anxiety and depression of patient amputees of extremities by sarcoma in the service of skin and parts in the Instituto Nacional de Cancerología of Mexico (INC).

Material and methods: Exploratory type study in eight patients who were amputated, in the Service of Skin and Soft Parts of the INC. The application of the instrument was carried out in two phases, a first day before being put under the surgery, where also an interview semi structured was applied of simultaneous way to know the state pre morbid the subject, and a second month after the surgery.

Results: We found that the 97.5% of the subjects before and after the surgery handle moderate and severe levels of anxiety (67,5%), and in depression after the surgery 75% handle severe levels. As much the anxiety as the depression increased after the surgery in 12.5% and 50%, respectively.

Key words: Anxiety, depression, amputee y cancer, Mexico.

¹Universidad del Valle de México, Campus Tlalpan.

²Servicio de psicooncología Instituto Nacional de Cancerología de México.

³Servicio de Piel y partes blandas Instituto Nacional de Cancerología de México.

Correspondencia: Dra. Ana Laura Rodríguez Velázquez. Tochihiuitl No. 45 Miguel Hidalgo CP 14410 Tlalpan. México D.F. Teléfono: 5171 1581. Correo electrónico: ana_ro_vel@hotmail.com, lic.analaurarovel@hotmail.com

► INTRODUCCIÓN

En la actualidad se considera que el cáncer constituye un problema de salud pública en México, en virtud de sus graves manifestaciones clínicas, su letalidad y la variedad de factores de riesgo, tanto individuales como ambientales, a los que se asocia. Según el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de la Secretaría de Salud,¹ en el año 2003 murieron por estas enfermedades 60 046 personas.

En ocasiones, en algunos pacientes no es posible lograr el control local del cáncer, ni preservar el funcionamiento de la extremidad afectada por esta neoplasia, una situación extrema en la que se recomienda la amputación del miembro. Aunque en algunos centros de Europa y Estados Unidos logran conservar la extremidad en un 90% de los casos, en México esto no es posible, ya que generalmente los tumores se detectan en etapas localmente avanzadas.²

Según Bluestone (1994),³ el deterioro del estado físico y el diagnóstico de una enfermedad crónica, cualquiera que ésta sea, producen una reacción de duelo, en el cual la persona percibe la enfermedad según el significado que tenga para ella y las repercusiones en su desempeño familiar y social; a la vez esta noticia le provoca ansiedad, que puede dar origen a un trastorno depresivo.

Las enfermedades crónicas cada vez tienen mayores impactos económicos, sociales y psicológicos. Sin embargo, el más importante para el paciente afectado es el grado de deterioro que observa en su funcionamiento como ente biopsicosocial, dado que enfrenta limitaciones para realizar sus actividades cotidianas, como sucede cuando un sujeto sufre una amputación, un suceso que afecta su estado emocional, sus relaciones familiares y sociales, ya que se percibe a sí mismo y será visto como una persona discapacitada en una o más de estas tres esferas: física, psicológica y social.

De acuerdo a Valencia (2006),⁴ se observa una relación significativa entre las enfermedades físicas y los trastornos psicológicos, ya que las condiciones biológicas y mentales propias de algunas enfermedades, favorecen la aparición de síntomas psicológicos, los cuales, a menudo, se confunden con las manifestaciones de la enfermedad o los síntomas causados por los tratamientos médicos. Muchas personas al enterarse de que padecen alguna enfermedad crónica, experimentan algún tipo de malestar emocional, que se considera normal, en especial si se trata de trastorno devastador como el cáncer. La respuesta emocional en estas circunstancias comprende tres fases: una inicial, en la cual la persona reacciona con incredulidad, rechazo y desesperación; a continuación hay disforia, es decir, siente ansiedad y se muestra deprimida,

finalmente ocurre una de adaptación en la que se ajusta a su nueva situación, confronta la información que se le da, tiene razones para sentirse optimista y reanuda sus actividades cotidianas.

Díaz, al revisar los estudios de Fisch (2001),⁵ encontró que existía una alta prevalencia de depresión mayor, estimada entre 4.8% y 13%, en los sujetos con diagnósticos médicos de trastornos crónicos. Estudios recientes indican que dicha prevalencia varía de 6% a 14%, que su duración es 15% más prolongada y de dos a tres veces más común en los pacientes hospitalizados o en quienes padecen enfermedades incurables, que en otros grupos de personas. La mayoría de los estudios internacionales, como los de Zaborra, Raison y Miller, Ciaramella y Poli, entre otros, han encontrado que la prevalencia de morbilidad psicológica en cáncer varía de 4.5% a 50%. Autores como Ritterband & Spielberger afirman que la prevalencia puede ser hasta de 85% en los pacientes oncológicos.

Se considera que las personas con cáncer son más vulnerables a la depresión, porque su organismo experimenta alteraciones metabólicas y endocrinas provocadas por su enfermedad, además, el tratamiento tiende a ser debilitante, lo que modifica las respuestas inmunitarias y al dolor. Asimismo, las investigaciones revelan que la depresión se asocia a otros trastornos mentales (de ansiedad, obsesivo-compulsivos, de personalidad, psicóticos, entre otros) y biológicos (cáncer, hipotiroidismo, entre otros), lo que hace difícil su identificación en la atención primaria.

En pacientes con cáncer, la ansiedad se manifiesta en niveles variables y puede aumentar conforme evoluciona la enfermedad o el tratamiento se torna más intenso. Diversos estudios han observado que 44% de los enfermos de cáncer manifiestan que sienten ansiedad, que alcanza niveles significativos en 23% de ellos.⁶

Massie y Popkin⁷ afirman que existen altas tasas de depresión y ansiedad en los pacientes que padecen cáncer, y que pueden deberse al estigma, temores, percepciones y síntomas asociados a esta enfermedad. Para la mayoría de personas, el temor principal es sufrir una muerte dolorosa. A esto se suma el miedo de perder su autosuficiencia y volverse dependientes, tener alteraciones en su apariencia, experimentar cambios en las funciones de su cuerpo y perder la compañía de las personas allegadas.

Otro investigador, Kasdan,⁸ señala que los pacientes con lesiones o amputaciones de extremidades pueden desarrollar complicaciones emocionales y psiquiátricas ante su pérdida, y cada respuesta particular debe correlacionarse con su habilidad para adaptarse a la nueva situación, lo cual depende de su personalidad, motivación, capacidad para aceptar y tolerar la adversidad, factores socioeconómicos y culturales, la naturaleza de su problema y, sobre todo, de las relaciones médico-paciente.

Según Riambau y colaboradores (2003),⁹ es común que en el preoperatorio el enfermo piense que la cirugía implicará el cese de su dolor y sufrimiento, así como el inicio de una nueva fase. Sin embargo, experimenta ansiedad y preocupación por su funcionalidad, rendimiento, imagen corporal, intimidad sexual, el dolor y la percepción que tienen las demás personas sobre su situación.

Después de la intervención quirúrgica (fase posoperatoria inmediata), el impacto brutal de la amputación da lugar a ansiedad, depresión, dependencia, hostilidad y frustración, manifestaciones que ocasionan importantes complicaciones que dificultan la recuperación y la rehabilitación. El desconsuelo posoperatorio constituye una reacción esperada ante la pérdida de un miembro, que conlleva un proceso de duelo y, en algunas ocasiones, de depresión. A la pena se añade la tendencia a la preocupación, a la introspección y al distanciamiento del mundo real, lo que, a su vez, da origen a sentimientos de culpabilidad, miedo y angustia. Las reacciones psicológicas son resultado de preocupaciones relacionadas con la seguridad, el miedo a las complicaciones y al dolor, que en algunas ocasiones provocan pérdida del autocuidado y de la orientación.

El síndrome de miembro fantasma es un fenómeno común en 90% a 100% de los amputados. Esta sensación tiende a desaparecer con el tiempo, sin embargo, algunos pacientes sienten que el miembro aún está presente, se mueve e incluso, algunas veces, experimenta dolor; se ha registrado que esta sensación persiste hasta un año después de la amputación. Melzack, en su revisión del estudio de Riambau (2003),⁹ sugiere que este síndrome se puede explicar por la presencia de conexiones neuronales en el cerebro para cada miembro, las cuales operan incluso en ausencia de estímulos y generan patrones que indican que el cuerpo está intacto.

En lo que respecta al miembro fantasma doloroso, Sriwatanakul y colaboradores al comentar los trabajos de Riambau (2003)⁹ demostraron que la experiencia dolorosa tiene relación directa con el grado de depresión y ansiedad; se ha encontrado que la padecen 54% a 85% de los amputados.

► MÉTODOS

DIAGNÓSTICO Y CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los pacientes elegidos para este estudio fueron hombres y mujeres diagnosticados con sarcoma y sometidos a amputación de extremidad, quienes debían satisfacer los siguientes criterios de inclusión:

- a) Pacientes con sarcoma candidatos a amputación de extremidad.

- b) Sin alteración psiquiátrica preexistente.
- c) Edad entre 17 y 72 años.
- d) Que hubieran firmado el consentimiento informado, antes de su participación.

Acorde con lo anterior, los criterios de exclusión que se tomaron en cuenta fueron:

- a) Pacientes con alteraciones psiquiátricas preexistentes.
- b) Con cáncer metastásico en partes blandas o huesos (es decir, cuya enfermedad no fuera un tumor primario).

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra, que se determinó con muestreo de conveniencia, que, de acuerdo con Casal y Mateu (2003),¹⁰ consiste en la elección por métodos no aleatorios de una muestra cuyas características sean similares a las de la población objetivo. En este tipo de muestreos el investigador determina la "representatividad" de modo subjetivo, ya que no es posible cuantificarla totalmente. De esta manera, se incorporaron al estudio todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante los meses de noviembre de 2008 a mayo de 2009.

La muestra final constó de ocho sujetos ($n = 8$), de los cuales seis fueron del sexo masculino y dos del femenino, con edades entre 18 y 71 años, y una media de 45 años. Durante la obtención de la muestra se encontró que seis pacientes experimentaban niveles intensos de ansiedad, por lo que, de acuerdo a la declaración de Helsinki en la cual se asienta que deberá procurarse el bienestar del paciente en todo momento, se les excluyó de la investigación y fueron remitidos a los servicios de psicooncología y psiquiatría para el tratamiento de su problema.

DISEÑO

Se llevó a cabo un estudio exploratorio en el Servicio de Piel y Partes Blandas en el Instituto Nacional de Cancerología de México, que tuvo una duración de seis meses. Se invitó a los candidatos que cumplieron con los criterios de inclusión a formar parte del presente estudio, para lo cual se recabó la firma de cada uno de ellos en el documento de consentimiento informado, según lo establecido en el protocolo de Helsinki. Una vez que se obtuvo, se realizó una entrevista semi estructurada (que se incluye en los anexos), con el fin de conocer los antecedentes de ansiedad y depresión en el paciente. Posteriormente, se aplicó la escala de ansiedad y depresión de Beck para conocer los niveles que manejaba cada sujeto. Treinta días después se ubicó a los sujetos en la consulta externa, donde se procedió a la reaplicación de la escala.

Tabla 1.

Normas de calificación del inventario de depresión de Beck para la población mexicana.

Nivel de depresión	Puntaje
Mínima	0-9
Leve	10-16
Moderada	17-29
Severa	30-63

Tabla 2.

Normas de calificación del inventario de ansiedad de Beck para la población mexicana.

Nivel de ansiedad	Puntaje
Mínima	0-5
Leve	6-15
Moderada	16-30
Severa	31-63

► INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

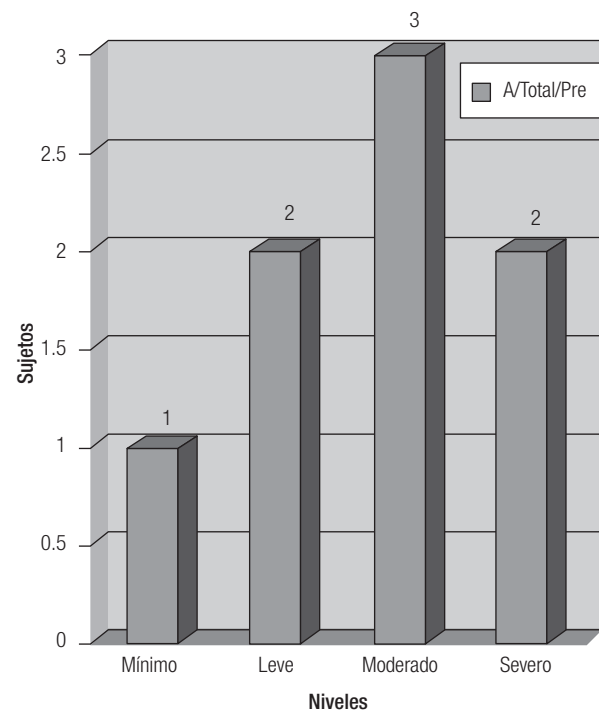
La escala de ansiedad y depresión de Beck la puede aplicar el investigador o el propio paciente (autoaplicada); consta de 42 reactivos, que evalúan el nivel de los síntomas de ansiedad y depresión. En cada reactivo, el sujeto selecciona entre cuatro posibles repuestas, la que mejor refleje su situación durante la última semana.

Esta escala tiene validez adecuada para la detección de personas con niveles de ansiedad en la población general. Robles y colaboradores (2001)¹¹ elaboraron la versión mexicana del Inventario de Beck, para ello tomaron en cuenta las propiedades psicométricas que han sido estudiadas en la población general, en la psiquiátrica, en adolescentes y en adultos. Los diferentes inventarios que diseñaron constituyen mediciones con mayor validez, convergente y divergente, según las características de los mexicanos, y se ha demostrado que tienen alta confiabilidad test/retest, por lo que se les considera instrumentos confiables para medir la sintomatología de ansiedad de nuestra población. Jurado y colaboradores (1998)¹² estandarizaron el inventario de depresión para la población de México, y concluyeron que este instrumento resulta útil para detectar y evaluar la depresión en pacientes con problemas médicos y psiquiátricos, ya que, además, discrimina los subtipos de depresión y diferencia claramente la depresión de la ansiedad. Este instrumento cumple con los requisitos básicos, a saber: análisis de reactivos, confiabilidad, estabilidad temporal, validez de constructo y validez discriminante.

La puntuación total se calcula mediante la suma de todos los reactivos y tiene un rango de 0 a 63 puntos; de acuerdo a la puntuación que obtiene cada sujeto

Imagen 1.

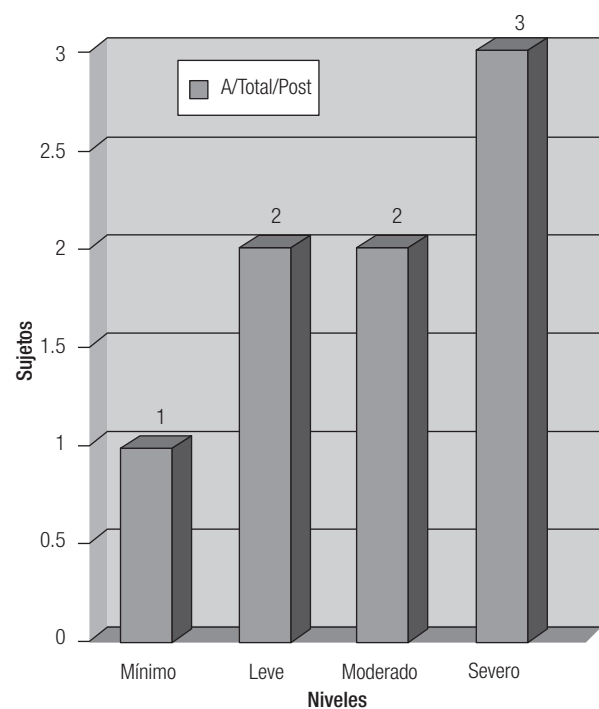
Primera aplicación de la prueba de ansiedad de Beck.



*Ansiedad/Total/Preoperatoria.

Imagen 2.

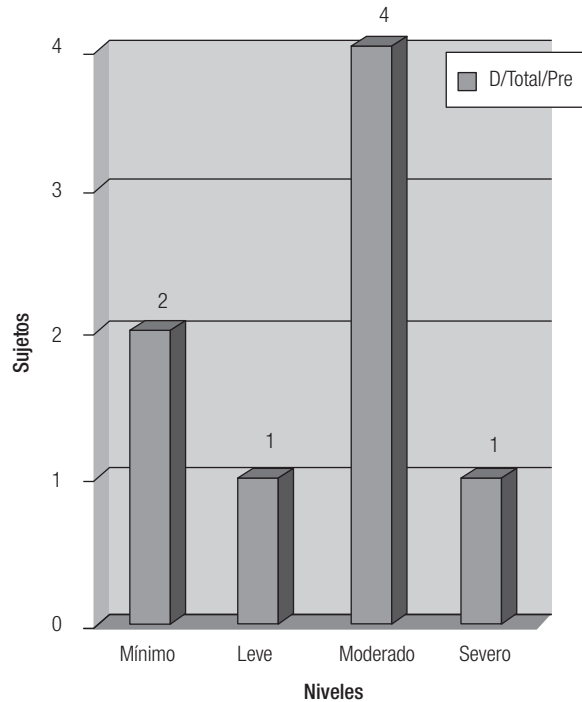
Segunda aplicación de la prueba de ansiedad de Beck.



*Ansiedad/Total/Postoperatoria.

Imagen 3.

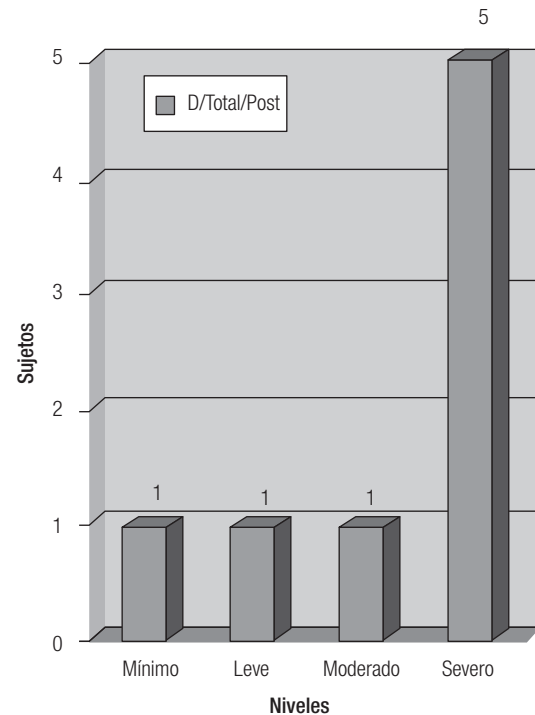
Primera aplicación de la prueba de depresión de Beck.



*Depresión/Total/Preoperatoria.

Imagen 4.

Segunda aplicación de la prueba de depresión de Beck.



*Depresión/Total/Postoperatoria.

se encuentra su equivalencia en el tabulador, que ofrece cuatro posibles resultados (**Tablas 1 y 2**).

► RESULTADOS

En la primera aplicación de la escala de ansiedad (A/Total/Pre) se encontró que un sujeto (12.5%) presentó un nivel de ansiedad mínima; dos sujetos (25%) obtuvieron la puntuación correspondiente a leve; tres (37.5%) presentaron resultados moderados de ansiedad, y dos (25%) tuvieron un nivel severo de este trastorno (**Imagen 1**).

En el *re-test* se encontró (A/Total/Post) que sólo uno (12.5%) de los ocho pacientes tuvo el nivel mínimo; 2 (25%) se ubicaron en el nivel leve; otros dos (25%) en el nivel moderado, y tres (37.5%) en el severo (**Imagen 2**).

En lo que respecta a la escala de depresión (D/Total/Pre), se encontró que dos sujetos (25%) presentaron depresión mínima; uno (12.5%) depresión leve; cuatro (50%), niveles moderados y uno (12.5%) reportó nivel severo (**Imagen 3**).

En la segunda aplicación se encontraron los siguientes resultados: uno (12.5%) tuvo nivel mínimo; uno (12.5%), nivel leve; uno (12.5%) moderado y cinco sujetos (62.5%) manifestaron niveles severos (**Imagen 4**).

► CONCLUSIÓN

En el presente estudio se concluyó que:

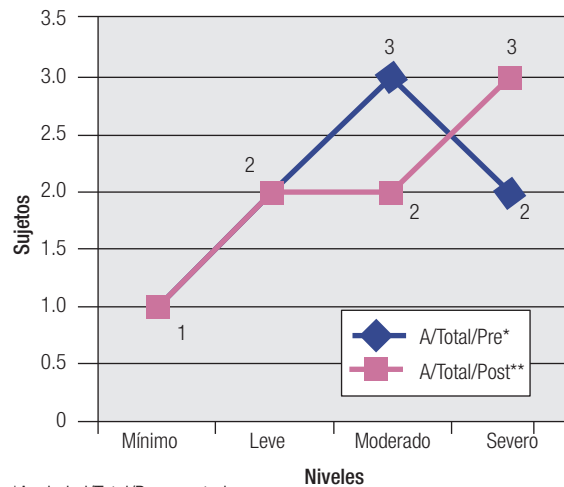
- No se evidenció aumento o disminución en el nivel (porcentaje) mínimo de ansiedad.
- En el nivel leve, no se observó diferencia alguna entre la pre y post aplicación.
- Se observó una disminución de 12.5% (un sujeto) en el nivel moderado de ansiedad en la posaplicación.
- Asimismo, en la posaplicación hubo un incremento de 12.5% (un sujeto) en el nivel severo.

Los resultados se presentan en la **Imagen 5**:

- En el nivel mínimo de depresión se encontró una disminución de 12.5% (un sujeto).
- No se observó aumento ni disminución en el nivel leve, en relación con los niveles reportados en otros estudios.
- En el nivel moderado se encontró una disminución de 37.5 %
- Finalmente, en el nivel más alto se reportó un aumento de 50%.
- Las comparaciones se pueden ver en las **Imágenes 6 y 7**:

Imagen 5.

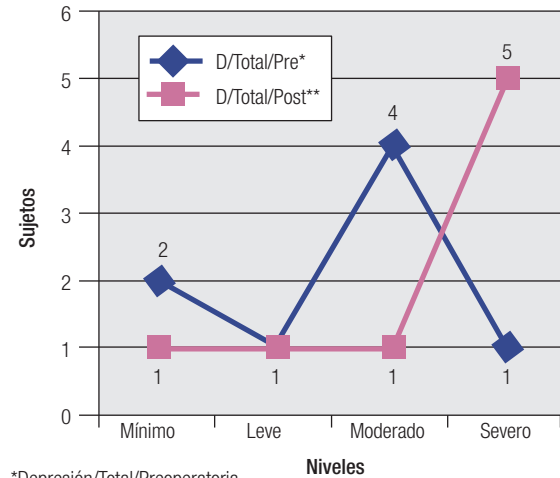
Tabla comparativa primera y segunda aplicación de prueba de ansiedad.



*Ansiedad/Tot/Preoperatoria.
**Ansiedad/Tot/Postoperatoria.

Imagen 6.

Tabla comparativa primera y segunda aplicación de prueba de depresión.



*Depresión/Tot/Preoperatoria.
**Depresión/Tot/Postoperatoria.

► ANÁLISIS DE CASOS

Se realizó un análisis de cada caso, con la intención de encontrar alguna relación entre las variables, los resultados globales se presentan en la **Tabla 3**.

Sujeto 1: Masculino, de 18 años, soltero, presentó un nivel severo de ansiedad, y moderado de depresión antes de la cirugía. Estos niveles se invirtieron en el *re-test*, ya que la ansiedad disminuyó un nivel y la depresión aumentó en la misma proporción.

Sujeto 2: Masculino, 57 años de edad; presentó niveles moderados de ansiedad y depresión antes de la cirugía, en el *re-test* aumentó a severo su nivel de depresión.

Sujeto 3: Masculino de 71 años de edad, casado, presentó un aumento de un nivel en ansiedad pre y post, e incremento de un nivel en depresión que alcanzó el máximo.

Sujeto 4: Femenino, soltera, de 23 años, tuvo disminución en ansiedad (pasó del nivel severo al mínimo). En lo que respecta al trastorno depresivo aumentó dos niveles, y llegó al máximo.

Sujeto 5: Masculino, 60 años de edad; vive en unión libre, no reportó diferencia alguna en ninguno de los dos trastornos, sin embargo, aumentó significativamente sus niveles de ansiedad y depresión, al pasar del moderado al máximo.

Sujeto 6: Masculino de 60 años de edad, padre soltero, registró aumento en el nivel de ansiedad, al ascender del nivel mínimo al moderado; en depresión registró tanto en el pre como en el post los niveles mínimos.

Tabla 3.

Resultados globales de análisis de casos.

N	SEXO	EDAD	EDO. CIVIL	A.PRE	A.POST	D.PRE	D.POST
1	M	18	S	S	L	M	S
2	F	57	C	M	M	S	M
3	M	71	C	M	L	M	S
4	F	23	S	S	MI	L	S
5	M	60	U.L.	M	S	M	S
6	M	36	S	MI	M	MI	MI
7	M	59	C	L	S	M	S
8	M	36	S	L	S	MI	L

Estado civil.

S: Soltero

C: Casado

U.L.: Unión Libre

MI: Nivel Mínimo

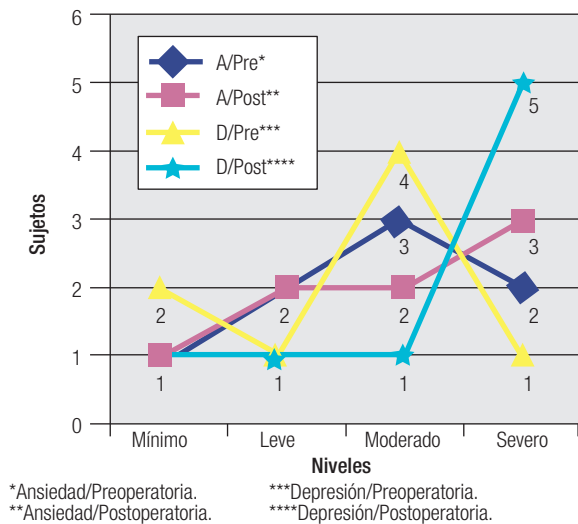
L: Nivel Leve

M: Nivel Moderado

S: Nivel Severo

Imagen 7.

Tabla comparativa de la escala en las dos fases de aplicación.



Sujeto 7: Sexo masculino, 59 años, casado; presentó un aumento significativo en ansiedad y depresión, y llegó a los niveles máximos, con un aumento de dos niveles en ansiedad y de uno en depresión.

Sujeto 8: Masculino, soltero, 36 años de edad; tuvo nivel leve de ansiedad antes de la cirugía, que llegó a severo después de esta intervención; en depresión aumentó un nivel al pasar del mínimo al leve.

► DISCUSIÓN

El presente estudio exploratorio evaluaron los niveles de ansiedad y depresión en pacientes a quienes se amputó una extremidad por sarcoma. Se encontró que 97.5% de los sujetos mostró niveles moderados y severos de ansiedad (67.5%) antes de la amputación. En lo que respecta a la depresión después de la cirugía, 75% tuvo niveles severos.

Asimismo, se observó que tanto la ansiedad como la depresión, aumentaron en ambos trastornos, después de la cirugía en 12.5% y 50%, respectivamente.

De acuerdo con Riambau (2003),⁹ en los sujetos de mayor edad las reacciones suelen ser negativas y pueden llevarlos al aislamiento social, sobre todo si existe algún duelo, dificultades económicas y limitaciones laborales. En diferentes estudios se ha sugerido que los amputados de mayor edad conllevan un riesgo más elevado de experimentar trastornos: depresión, que los jóvenes con amputaciones postraumáticas; no obstante, algunos estudios afirman lo contrario.

Cohen realizó un estudio en el que concluyó que las personas con más edad presentan niveles de depresión menores y menos síntomas psicológicos, a diferencia de los amputados más jóvenes que experimentan una depresión mayor y más síntomas psicológicos durante un periodo más prolongado luego de la amputación. Un factor de riesgo, de acuerdo con este autor, lo constituye el momento en que deben alejarse del personal de salud y de la integración a su entorno, ya que entonces se muestran más ansiosos, sensibles y con grandes dificultades de integración. Cohen identificó los factores importantes tanto para los amputados jóvenes como para adultos, y determinó que el mayor reto para los jóvenes se relaciona con identidad, aceptación social y sexualidad, mientras que para los ancianos tiene que ver con la calidad de vida, capacidad funcional y relaciones interpersonales, integración laboral, recursos económicos y sexualidad.

Riambau expone que Shukla y colaboradores (2003)⁹ estudiaron a 72 amputados en la India y encontraron que cerca de dos tercios manifestaban síntomas psiquiátricos post operatorios, y que el más común era la depresión, seguida de la ansiedad, insomnio, falta de apetito e ideas suicidas. La depresión, puede retrasar la rehabilitación, lo que a su vez intensifica el nivel de depresión.

Este estudio se coincide en sus resultados con los descritos anteriormente, dado que observó niveles más elevados de ansiedad en jóvenes (de 18, 23 y 36 años), y encontró que la depresión era mayor en personas más edad (57, 71, 60 y 59 años).

De acuerdo con Beck el nivel moderado debe considerarse patológico. Sin embargo, si revisamos el significado de la palabra *moderado*, veremos que denota un estado no alarmante de una situación, lo cual constituye una contradicción.

► ALTERNATIVAS PSICOLÓGICAS

De acuerdo con Die Trill y colaboradores (2003),¹³ debido a la gran cantidad de experiencias que se reviven durante una intervención quirúrgica, como la amputación, es fundamental conocer las preocupaciones, temores, psicopatología pre mórbida, redes de apoyo, estabilidad de las relaciones, y, principalmente el significado que atribuye el sujeto a la intervención antes de que ésta se lleve a cabo. Esto, aunado a una adecuada información médica acerca del procedimiento, puede propiciar el establecimiento de relaciones óptimas entre el cirujano y el enfermo, lo que facilitará la recuperación física y emocional de éste.

En este proceso el psicooncólogo desempeña una función de gran importancia, no obstante, es el cirujano quien puede llevar a cabo una excelente labor junto con el psicoterapeuta.

La participación del personal psiquiátrico es imprescindible en el tratamiento de los pacientes que presentan este trastorno. Es por ello que tanto el psicooncólogo como el cirujano deben conocer la sintomatología ansiosa y, de ser posible, realizar una evaluación con algún instrumento, a fin de que informen con oportunidad al servicio de psiquiatría si el paciente presenta niveles moderados y severos de ansiedad, depresión o ambos trastornos.

Las consecuencias de la cirugía pueden causar disfuncionalidad en la familia del paciente, una situación que se manifiesta con el desarrollo de actitudes perjudiciales para el amputado, como sobreprotección, regresión y relaciones de dependencia, que le ocasionan sentimientos de aislamiento y soledad. Por ello es importante que los familiares reciban apoyo psicológico adecuado.

REFERENCIAS

1. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas Compendio Mortalidad/ Morbilidad/ 2003. Secretaría de Salud.
2. Herrera Gómez A, Cuéllar Hube M, Gamboa Vignolle SWC, Padilla Rosciano AE, Dolores Velásquez R. Sarcomas de tejidos blandos en el tronco y extremidades. En: Herrera Gómez A, Granados García M. Manual de Oncología. 3ª ed. México: Mc. Graw Hill; 2006. p. 637-650.
3. Bluestone R. Artritis reumatoidea. 4ª ed. *Rheumatology reviews and reports*. 1994.
4. Valencia Lara S. Depresión en personas diagnosticadas con cáncer. *Diversitas*. 2006; 2 (2): 241-257.
5. Díaz C. Acontecimientos Vitales y Ajuste Psicosocial en Pacientes con Enfermedades Crónicas. 1ª ed. México: Larousse; 2001. 34-46.
6. Stark D, Kiely M, Smith A. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (14): 3137-48.
7. Massie J, Popkin M. Depressive disorders. J. (Ed). *Psycho-oncology*. 1998; 3 (4): 518-540.
8. Kasdan, ML. Expanded profile of the SHAFT syndrome. *J. Hand Surg*; 23ª ed:1998.
9. González MA, Oriol V, Rimbau C, Salinas CF. Aspectos psicológicos en amputados. En: Amputación de extremidad inferior y discapacidad. Prótesis y rehabilitación. 1ª ed. España: Masson; 2003. p. 214-222.
10. Casal J, Mateu E. Tipos de muestreo. *Rev. Epidem. Med. Prev.* (2003) 1: 3-7.
11. Sanz J, Vázquez C. Fiabilidad, validez y datos Normativos del Inventario para la depresión de Beck. *Psicothema*. 1998.
12. Jurado S, Villegas ME, Méndez L, Rodríguez F, Loperena V, Varela R. La estandarización del inventario de depresión de Beck para los residentes de la ciudad de México. *Salud Mental*. 1998; 21(3): 26-30.
13. Die TM, Die GA. La cirugía oncológica. En: *Psicooncología*. 2ª ed. España: ADES. Ed. S.L.; 2003. p. 263-274.

Toxicidad aguda en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con dosis altas de radioterapia de intensidad modulada

Acute toxicity in patients with localized prostate cancer treated with high dose of Intensity Modulated Radiotherapy

Núñez-Guardado Gabriel,¹ Luján-Castilla Pomponio José,² Villanueva-Navarro Luia Felipe,³ Bautista-Hernández Maria Yicel,¹ Rubio-Nava Oscar,¹ Villavicencio-Queijeiro Michelle Aline,¹ Márquez-Díaz Claudia.⁴

▷ RESUMEN

Introducción: El cáncer de próstata es la neoplasia más común del sexo masculino en todo el mundo. Se estima que en el 2006 hubo 234,460 nuevos casos en EUA, y en este mismo año constituyó la tercera causa de muerte con 27,350 fallecimientos. De acuerdo al último RHNM (Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas), durante 2005, ocupó en México el primer lugar de incidencia en varones mayores de 65 años con 4,026 nuevos casos. Los datos epidemiológicos anteriores, así como la biología tumoral y el comportamiento radiobiológico de esta neoplasia, son las razones fundamentales por las que se dispone de una amplia diversidad terapéutica, lo que representa un reto para la medicina actual. En las últimas tres décadas, el tratamiento con Radioterapia ha tenido una gran transformación, que ha ido del RT convencional a la Radioterapia Conformal Tridimensional (RTC-3D) y ahora a la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT), técnica que ha permitido impartir una dosis mayor al tejido tumoral, sin incremento de la toxicidad.

Objetivo: Determinar la toxicidad aguda en pacientes con cáncer de próstata localizado, que son tratados con radioterapia radical de intensidad modulada.

Materiales y Métodos: En el estudio participaron 40 pacientes con cáncer de próstata localizado, durante el

▷ ABSTRACT

Introduction: the prostate cancer is the most common of male sex to worldwide level. In the 2006 year were estimated 234,460 new cases in USA, and in this same year was to third cause of death with 27,350 cases. According to the last RHNM (Histopathology report of malignant neoplasia) in 2005, the incidence of this cancer in Mexico was the number one in men over age 65 with 4,026 cases. That previous, so with tumor biology and radio biologic behavior this neoplasia is good reasons that exist actually a therapeutic diversity enlarges. Thereby establish a challenge in this moment to medicine. In the last three decade, the treatments with radiotherapy have undergone o great change: from conventional radiotherapy to three-dimensional conformal radiation therapy (RTC-3D) and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) now; this technique has allowed irradiate a high dose on tumoral tissue without toxicity increase.

Objective: Determine the acute toxicity in patients with localized prostate cancer treated with radical radiotherapy of intensity modulated.

Material and Methods: The study Included 40 patients in a lapse to encompass from to August of 2005 to August 2008 with localized prostate cancer. The treatment was with radiotherapy with radical purpose, 21 patients received conformal radiotherapy and 19 patients intensity modulated. Acute toxicity genitourinary and gastrointestinal was determining utilized χ^2 test.

1Médico adscrito al Servicio de Radio-Oncología.

2Jefe de Servicio de Radio-Oncología.

3Jefe de Física Médica.

4Técnico Dosimetrista.

Hospital General de México O.D. (Servicio de Radio-Oncología).

Correspondencia: Dra. Gabriela Núñez Guardado. Calle 10 No 646 Trabajadores del Hierro Azcapotzalco D.F. CP: 02650. Teléfono cel.: 55 1356 0557. Correo electrónico: ganugu@yahoo.com.mx

periodo comprendido entre agosto del 2005 a agosto del 2008. El tratamiento consistió en radioterapia radical e incluyó a 21 pacientes, quienes recibieron tratamiento conformal y 19 pacientes de intensidad modulada. Se determinó la toxicidad aguda genitourinaria y gastrointestinal por medio de la prueba de X^2 .

Resultados: La toxicidad genitourinaria fue mayor en el grupo que recibió tratamiento con radioterapia conformal; la toxicidad gastrointestinal fue similar en ambos grupos. Sólo se observó toxicidad de grados I y II de acuerdo a la escala modificada RTOG 9406.

Conclusión: La radioterapia de Intensidad modulada reduce la toxicidad aguda, por lo cual en la actualidad se considera la mejor opción terapéutica para pacientes con cáncer de próstata localizado.

Palabras clave: Cáncer de próstata, radioterapia externa conformal (RTC-3D), radioterapia de intensidad modulada (IMRT), toxicidad aguda, México.

Results: The genitourinary toxicity was greater in the group that received conformal radiotherapy; the gastrointestinal was same in both groups. Only have grade I-II toxicity to accord modified scale to RTOG 9406.

Conclusions: Intensity modulated radiotherapy reduced to acute toxicity, whereas in this moment is the best option therapeutic in patients with localized prostate cancer.

Key words: Prostate cancer, conformal external radiotherapy (RTC-3D), intensity modulated radiotherapy (IMRT), acute toxicity, Mexico.

► INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es la neoplasia más frecuente del sexo masculino en todo el mundo. Se estima que en el 2006 hubo 234,460 nuevos casos en EUA, y en ese mismo año constituyó la tercera causa de muerte con 27,350 fallecimientos.¹ En México, de acuerdo al último RHNH (Reporte Histopatológico de Neoplasias Malignas), ocupa el primer lugar de incidencia en varones mayores de 65 años con 4,026 casos.² En las últimas tres décadas, el tratamiento con Radioterapia ha sufrido una gran transformación, que ha ido de la RT convencional a la Radioterapia Conformal Tridimensional (RTC-3D) y actualmente a la Radioterapia de Intensidad Modulada (IMRT), técnica que ha permitido impartir una dosis mayor al tejido tumoral, sin incremento de la toxicidad.³⁻⁶

El tratamiento del cáncer de próstata localizado se determina principalmente con base en la esperanza de vida de cada paciente. En el caso de la radioterapia ha habido un cambio notable, ya que cuando es radical, sus efectos adversos, sobre todo en lo que atañe a la función sexual y urinaria, se han reducido casi en 50%, y ahora ofrece al paciente una mejor calidad de vida.^{4,7-9} Como antes se mencionó, la radioterapia ha evolucionado como consecuencia de los avances tecnológicos, que en este campo ha tenido aplicación, principalmente, en los sistemas de planeación de tratamiento conformal y, más recientemente, en los de intensidad modulada, que

permiten impartir una dosis de 74Gy (y ahora mayor de 80Gy) al tejido tumoral, con lo que se logra obtener un impacto positivo en el control bioquímico del 15 al 20%, así como un periodo mayor sin la enfermedad.¹⁰ Al mismo tiempo, estas técnicas refinadas hacen posible mejorar los resultados en lo que hace a la toxicidad genitourinaria y gastrointestinal, tanto aguda como tardía, como lo demuestra el hecho de que el MSKCC haya disminuido considerablemente (menos de 20%) y que la dosis a órganos de riesgo sea menor al límite de tolerancia permitido.¹⁰

El servicio de Radio-Oncología del Hospital General de México O.D. (HGM) es la primera y única institución de la República Mexicana reconocida por IMRT. En este centro, el cáncer de próstata es la patología principal que se trata con esta modalidad de radioterapia.¹¹

► OBJETIVO

Determinar y comparar la toxicidad aguda genitourinaria (GU) y gastrointestinal (GI) en pacientes con cáncer de próstata localizado, tratados con RTC-3D y altas dosis de IMRT en el Servicio de Radio-Oncología del Hospital General de México.

► MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio analítico, observacional, longitudinal y de cohorte, durante el periodo comprendido de

agosto del 2005 a agosto del 2008, que incluyó a 40 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata localizado, que recibían tratamiento en el servicio de Radio-Onco-logía del Hospital General de México. Estos sujetos habían sido referidos de diversas instituciones como: PEMEX, ISEMYM, Hospital Obregón, Hospital Naval y del servicio de Urología de nuestra institución. Previamente habían sido estadificados, según su nivel de riesgo, de conformidad con los criterios de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN). Se les seleccionó, con base en determinaciones clínicas, para que recibieran terapéutica RTC-3D en la modalidad de IMRT, con un Acelerador Lineal (ELEKTA SL15 y VARIAN 21EX-2452).

Criterios de inclusión: Enfermedad localizada de acuerdo a la clasificación de AJCC 2002, reporte histopatológico (RHP) de adenocarcinoma de próstata, con especificación de suma Gleason, antígeno prostático específico (APE) determinado antes de iniciar el tratamiento, con o sin terapéutica hormonal complementaria (neocomplementaria o complementaria) con seguimiento mínimo de seis meses para valorar la posible toxicidad aguda.

Criterios de exclusión: Enfermedad avanzada metastásica, RHP incompleto, estirpe distinta a adenocarcinoma de próstata, historia clínica sin suma de Gleason, sin valor de APE previo a tratamiento, pacientes postoperados (POP) o con recaída local y bioquímica indicativa de que habían recibido radioterapia previa.

Se determinaron las variables demográficas de la enfermedad y del tratamiento, con base en el expediente clínico. Asimismo, se revisaron los planes terapéuticos correspondientes, entre ellos el histograma dosis-volumen (HDV).

Las toxicidades agudas genitourinarias (GU) y gastrointestinales (GI) se valoraron durante el tratamiento, mediante la escala modificada de RTOG 9406; al término de éste, se realizaron al mes y a los seis meses. La relación causa-efecto se valoró por medio de la prueba de X^2 .

La simulación de los pacientes que serían tratados con técnica RTC-3D, se efectuó por medio de TAC (Tomógrafo *High Speed*) simple, en decúbito dorsal, con cortes de 5 mm de espesor, desde L2-L3 hasta 5 cm debajo de tuberosidades isquiáticas. Se utilizó sistema de planeación Eclipse 7.3.10 y Precise PLAN 2.11, conformado por MLC; energía de 18 Mv o 10 Mv. Los volúmenes se determinaron de acuerdo al ICRU 50 GTV: próstata y vesículas seminales (VS), CTV: GTV + 0.5cm y PTV: CTV + 0.8 a 1 cm, excepto en margen posterior en la 1ª fase y, en la 2ª fase, la próstata + 5 mm. Se consideraron como órganos de riesgo (OR) las cabezas femorales,

vejiga y recto (estos dos últimos contorneados según las guías de RTOG). En la primera fase se administró a los pacientes con riesgo intermedio (RI) y riesgo alto (RA) RT de pelvis, con técnica de caja, límites de campo AP y PA: superior: L4-L5; inferior: 1.5 a 2 cm de distancia de la unión entre próstata y uretra prostática (1 cm debajo de la tuberosidad isquiática); lateral (ambos lados): 1.5 a 2 cm de líneas innominadas; campos laterales: anterior, sínfisis de pubis y posterior S2-S3. La dosis aplicada incluyendo GL iliacos externo e internos, vesículas seminales y próstata, fue de 4500cGy/25Fx o 5000cGy/25Fx. En la segunda fase hubo incremento a próstata y VS, en siete campos, hasta alcanzar una dosis total ≥ 70 Gy, previa verificación a tratamiento.

Durante la primera fase, se citó a los pacientes que recibieron RTC-3D, para que acudieran a consulta externa cada 10 días; en la segunda fase, las citas fueron semanales. Una vez terminada la RT, se les pidió que acudieran a consulta al mes, a los tres y a los seis meses para valorar toxicidad aguda y reajustar el tratamiento; se hizo seguimiento trimestral durante los dos primeros años.

En los pacientes tratados con modalidad de IMRT, la simulación se realizó por medio de TAC (Tomógrafo *High Speed*) simple y contrastada, con posición en decúbito dorsal, cortes de 3 mm de espesor, desde L2-L3, hasta 5 cm debajo de las tuberosidades isquiáticas. En todos los sujetos se utilizó el sistema de planeación Eclipse 7.3.10, con campos conformados por MLC. En la primera fase la energía fue de 18 Mv, y en la segunda y tercera, de 6Mv. Los volúmenes se determinaron de acuerdo al ICRU 50 GTV, CTV y PTV. En pacientes con RI y RA, la primera fase comprendió RT de pelvis con técnica de caja, RTE C3D, límites convencionales (previamente descritos); la segunda y tercera fases: IMRT GTV: próstata + VS, CTV1: GTV + 0.5 cm de margen, PTV1: CTV + 1 cm, excepto posterior; CTV2: sólo de próstata + 0.5 cm y PTV2: CTV + 0.5 cm. Se usó la técnica de siete campos, para administrar una dosis ≥ 7200 cGy a 7960 cGy al tumor primario. Los criterios con base en los cuales se incluyó a los pacientes fueron los siguientes: GTV debía recibir el 100% de la dosis y CTV el 95%, sin rebasar dosis tolerancias para vejiga y recto. Además debía hacerse una verificación previa del tratamiento (que consta de dos partes: primera, dosificación dosimétrica y segunda, distribución volumétrica) y, posteriormente, dos veces por semana, se tomaron dos imágenes, AP y lateral, por medio de portal *view*; sistemas de calidad, previamente autorizados.

Durante la primera fase, se citó a los pacientes tratados con técnica de IMRT, para que acudieran a consulta externa cada 10 días; las citas en segunda fase fueron semanales y en tercera fase dos veces a la semana, para

valorar toxicidad aguda, y para reajustar el tratamiento. Una vez que concluyó el RT, acudieron mensualmente durante cuatro meses, y después bimensualmente durante los dos primeros años de seguimiento.

► RESULTADOS

Del total de 40 pacientes sometidos a radioterapia radical, 21 recibieron RTC-3D y 19 fueron tratados con IMRT. La **Tabla 1** muestra las características generales de cada grupo, así como la etapificación por riesgo.

En lo que respecta a la toxicidad GU, en el grupo tratado con RTC-3D, 14 pacientes la tuvieron: 11 de grado I y tres de grado II. En el grupo de IMRT, se detectó en siete: seis de grado I y sólo uno de grado III. La toxicidad GI, se observó en 11 pacientes del grupo de RTC-3D, y en ocho pacientes del grupo que recibió IMRT; ninguno de ellos con grado III. La **Imagen 1** muestra una gráfica de la toxicidad GU por grados, y la **Imagen 2**, la GI, también por grados.

Como antes se mencionó, en algunos pacientes la RT se complementó con terapéutica hormonal, que incluyó un solo anti andrógeno o su combinación con otro medicamento (neocomplementaria): en el grupo de RTC-3D, 14 pacientes (66.6%) la utilizaron y siete (33.3%) no. En el grupo de IMRT, 17 pacientes (89%) la recibieron: 10 (58.8%) con inhibidor central, siete (41.2%) con doble bloqueo hormonal y dos (10.5%) sólo fueron tratados con radioterapia.

El tiempo promedio de seguimiento de los pacientes tratados con RTC-3D fue de 12.6 meses (rango de seis a 32 meses), y en los pacientes con IMRT, de 10.8 meses (seis a 22 meses).

Durante este intervalo de tiempo dos pacientes con RTC-3D, quienes fueron tratados con una dosis total de 72Gy, tuvieron recaída bioquímica, de acuerdo a criterios de RTOG; se hizo un ajuste en su tratamiento hormonal y actualmente no manifiestan síntomas de actividad tumoral.

► DISCUSIÓN

Existen múltiples estudios, con un adecuado nivel de evidencia, que demuestran el beneficio de la RT (RTC-3D o IMRT) en el CP localizado. Dado que el tejido prostático muestra respuesta tardía por su índice alfa/beta, según el modelo lineal cuadrático, en la actualidad se investiga el uso de hipofraccionamiento para tratar mejor esta neoplasia.¹⁰⁻¹³

En este estudio la edad promedio de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 68.4 años. En la población mexicana el porcentaje de enfermos con cáncer avanzado es del 22.4%, una cifra mayor a la reportada en la literatura, pero que concuerda con lo esperado en

Tabla 1.

Características generales.

Variable	Tipo	RTC-3D	IMRT
Px (No.)		21	19
DEM	Edad (promedio)	69.0 (56-83)	67.9 (54-77)
ENF	EC TNM		
	T1	5	1
	T2	7	14
	T3	9	4
	N0	21	19
	Gleason		
	4-6	7	12
	7	5	4
	8-10	9	3
	APE Pre-Tx (promedio)	31.4ng/ml	25.8ng/ml
	Riesgo		
	Bajo	1	3
	Intermedio	6	5
	Alto	14	11
	Enf. comórbida (DM)	6	3
Tx	Tx Hormonal		
	Si	14	17
	No	7	2
	Dosis Pelvis	45Gy	45Gy
	Dosis Final (promedio)	70.3Gy	78.6Gy

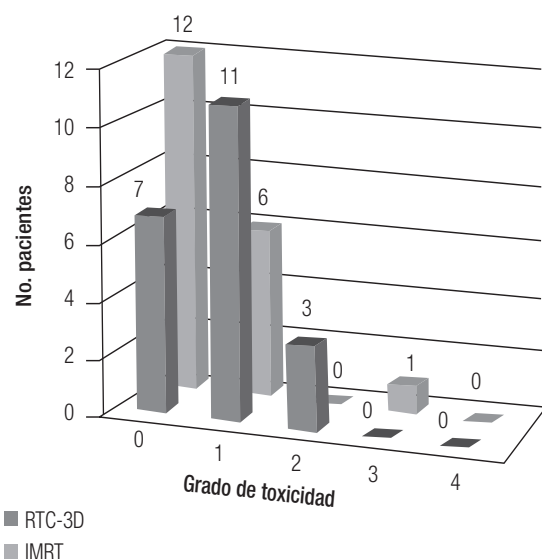
Abreviaturas: Px = paciente, DEM = demográficas, ENF = enfermedad, EC = estadio clínico, APE = antígeno prostático específico, Tx = tratamiento, DM = diabetes mellitus.

países en vías de desarrollo como el nuestro, donde los sistemas de detección oportuna tienen poca difusión entre la población general y, por ello, cuando el paciente acude al médico aquejado por molestias secundarias, ya tiene diseminación hematógena o por contigüidad. En México predomina el grado bajo (47.5% de los pacientes) según la escala de Gleason.

En nuestra institución, durante mucho tiempo, el CP se trató, principalmente, con cirugía, y la RT se utilizó como tratamiento complementario en la mayoría de los pacientes o como paliativo cuando la enfermedad ya se había diseminado. En los últimos años, el tratamiento con radioterapia, en su modalidad de IMRT, se ha convertido en la mejor opción para los pacientes con CP localizado, ya que es posible aumentar las dosis que se irradian a un órgano blanco hasta un límite de 7960cGy. Aunque el tiempo promedio de

Imagen 1.

Toxicidad gastrointestinal.



RTC-3D: Radioterapia conformal tridimensional, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada.

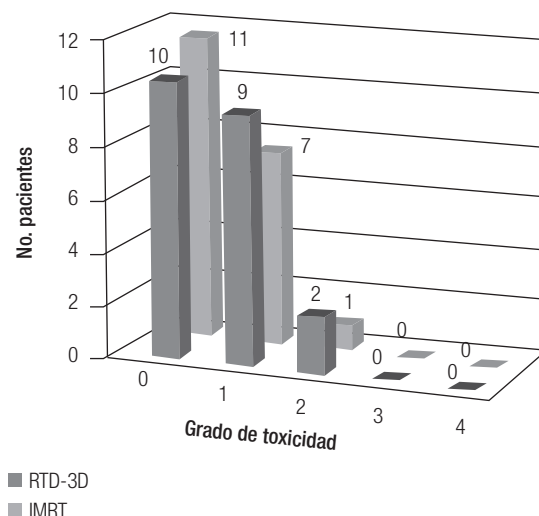
seguimiento es corto (10.8 meses), ningún paciente ha sufrido recaída bioquímica.

La dosis promedio aplicada con IMRT es mucho mayor en comparación con la RTC-3D, y su toxicidad aguda es similar a la reportada en la bibliografía mundial.¹⁴⁻¹⁹ Nuestro estudio no aporta datos significativos, aunque son considerablemente mejores para los pacientes que recibieron IMRT. Probablemente, no fue posible obtener mejores resultados a los consignados a nivel mundial, debido a que la mayoría de los pacientes son clasificados como RA, por lo que es necesario ofrecer como primera fase del tratamiento la radioterapia a pelvis, con técnica conformal, para cubrir zonas linfoportadoras primarias, dado que estos pacientes tienen una probabilidad mayor de 15% de sufrir afección patológica (de acuerdo a la fórmula de Roach).²⁰ En ningún grupo de pacientes se encontró toxicidad de grado IV y sólo uno, en quien se documentó al inicio del tratamiento un proceso infeccioso crónico con patología concomitante de larga evolución, tuvo toxicidad GU GI.

Es importante considerar que 22.5% de los pacientes no recibió el beneficio demostrado de un tratamiento hormonal neoadyuvante previo a la RT,²⁰⁻²⁸ ya que por el nivel socioeconómico de nuestra población suspenden esta terapéutica antes del tiempo planeado, más aún, por esta misma causa muchos enfermos no concluyen el tratamiento con radioterapia.

Imagen 2.

Toxicidad genitourinaria.



RTC-3D: Radioterapia conformal tridimensional, IMRT: Radioterapia de intensidad modulada.

CONCLUSIÓN

En la modalidad de tratamiento IMRT es menor la toxicidad aguda tanto GU como GI, en comparación con la RTC-3D. La dosis promedio a V50, que se imparte tanto al recto como a la vejiga, es 6% menor en los pacientes tratados con IMRT, en comparación con quienes reciben RTC-3D. Éstos tienen un riesgo > 24% de presentar toxicidad aguda GI, y de 80% de toxicidad aguda GU, en comparación con los que recibieron IMRT. Aunque no se observó ningún hallazgo significativo en lo que respecta a la toxicidad aguda, calculada por χ^2 ($p > 0.05$), fue menor la toxicidad con IMRT.

Es necesario llevar a cabo estudios con un mayor número de pacientes y ampliar el tiempo de seguimiento para valorar plenamente el impacto de esta nueva tecnología.

REFERENCIAS

- Gunderson LL, Tepper JE. Clinical Radiation Oncology. Second Edition, Elsevier, Philadelphia 2007.
- RHNM: Reporte Histopatológico Nacional México, 2005.
- Perez CA, et al. Principles and practice of radiation oncology. Fifty ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2007.
- Hansen EK, Roach M. Handbook of evidence-based radiation oncology. Springer, San Francisco, California 2005.
- Walsh PC, et al. Localized Prostate Cancer. NEJM 2007;357:2696-705.
- Ryan CJ, Small EJ. Prostate cancer update. Current Opinion in Oncology 2006;18:284-288.
- Boehmer D, et al. Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer. Radiotherapy and Oncology 2006;79:259-269.

8. Chodak GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *NEJM* 1994;330:242-248.
9. Speilht JL, Roach M. Radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer: Evolving standards, consensus, controversies and new directions. *JCO* 2005;23(32):8176-8184.
10. Howard MS. Prostate cancer matters. *Seminars in Radiation Oncology* 2008;18 (1): 1-72.
11. Lujan PJ, Villaseñor LF. Radioterapia con intensidad modulada. *Fundamentos físicos y clínicos. GAMO* 2008;7(4):1118-32.
12. Cahlon O, Zelefsky MJ, Shippy A, Chan H, Fuks Z, Yamada Y, et al. Ultra-high dose (86.4Gy) IMRT for localized prostate cancer: Toxicity and biochemical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007 (article in press): 1-8.
13. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-81.
14. Pinkawa M, Fishedick K, Asadpour B, Gagel B, Piroth MD, Nussen S, et al. Toxicity profile with a large prostate volume after external beam radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(1):83-89.
15. Fonteyne V, Villeirs G, Speleers B, DeNeve W, DeWagter C, Lumen N, et al. Intensity-modulated radiotherapy as primary therapy for prostate cancer: report on acute toxicity after dose escalation with simultaneous integrated boost to intraprostatic lesion. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 (article in press):1-9.
16. Muanza T, et al. Comparing measures of acute bowel toxicity in patients with prostate cancer treated with external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62(5):1316-1321.
17. Cheung MR, Tucker SL, Dong L, Crevoisier R, Lee AK, Frank S, et al. Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67(4):1059-65.
18. Jani AB, Milano M. Intensity-modulated versus conventional pelvic radiotherapy for prostate cancer: analysis of acute toxicity. *Adult Urology* 2006;67:147-51.
19. Eade T, Horwitz EM, Ruth K, Buyyounouski MK, D'Ambrosio DJ, Feigenberg SJ, et al. A comparison of acute and chronic toxicity for men with low-risk prostate cancer treated with intensity-modulated radiation therapy or 1125 permanent implant. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 (article in press):1-8.
20. Shaynelfelt T, Husein R, Buble G. Hormonal predictors of prostate cancer: A Meta-analysis. *JCO* 2000;18:847-856.
21. Ryan CJ, Zelefsky MJ, Heller G, Regan K, Leibel SA, Scher HI, et al. Five-year outcomes after neoadjuvant chemotherapy and conformal radiotherapy in patients with high-risk localized prostate cancer. *Adult urology* 2004;64(1):90-94.
22. Kumars S, Shelley M. Neoadjuvant and adjuvant hormone therapy for localized and locally advanced prostate cancer Review. *The Cochrane collaboration* 2008.
23. Brent A. Overview analyses issue using combined androgen deprivation. *Urol Oncology* 2005;1:95-100.
24. Damico AV, et al. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 2000;284:1279-1284.
25. Colleen A, et al. Update results of the phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable prognosis carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):937-946.
26. Laverdiere J, Nabid A, Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, et al. The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer. *J Urol* 2004; 171:1137-1140.
27. Zagars G, Pollack A, Eschenbach C. Addition of radiation therapy to androgen ablation improves outcome for subclinically node-positive prostate cancer. *Adult Urology* 2001; 58(2):233-39.
28. Damico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCrocce A, Kantoff PW. 6-Month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2004;292(7):821-27.

Náusea, vómito y ansiedad anticipatorios, una explicación conductual

Nausea, vomiting and anxiety anticipatory, a behavioral explanation

Rodríguez-Velázquez Ana Laura,¹ Martínez-Basurto Aime Edith,² Lozano-Arrazola Andrea,² Alvarado-Aguilar Salvador.³

▷ RESUMEN

La mayoría de la gente equipara el estudio con el aprendizaje, sin embargo, para los psicólogos, este último tiene una definición más amplia; se considera como el proceso mediante el cual la experiencia o la práctica producen un cambio relativamente permanente en la conducta o potencial conductual.

Palabras clave: Condicionamiento clásico, cáncer, náusea, vómito, ansiedad anticipatorios, México.

▷ ABSTRACT

Most of people equate learning with the study, the psychologists have a broader definition; is the process by which experience or practice has a relatively standing in behavior or potential behavior.

Key words: Classic agreement, cancer, nausea, vomit, anticipatory anxiety, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

Frecuentemente los términos “estudio” y “aprendizaje” son utilizados como sinónimos. En el ámbito de la psicología y de otras disciplinas, como la pedagogía, el aprendizaje corresponde al proceso mediante el cual la experiencia o la práctica producen un cambio relativamente permanente en la conducta o potencial conductual.¹ Según Hergenhahn y colaboradores (1993),² el condicionamiento es el proceso de adquisición de patrones de conducta muy específicos ante estímulos bien definidos. Se ha demostrado que el condicionamiento es esencial para nuestra capacidad de supervivencia y de adaptación a un mundo en constante cambio.

El condicionamiento clásico consta de cuatro elementos básicos:

- *Estímulo incondicionado (EI)*: es el que invariablemente produce cierta reacción.
- *Respuesta incondicionada (RI)*: este término designa la reacción que siempre es provocada por un estímulo incondicionado.
- *Estímulo condicionado (EC)*: es el que al principio resulta neutral con respecto a la respuesta deseada, y se convierte en estímulo cuando se presenta junto con el EI; juntos dan lugar al cuarto elemento
- *Respuesta condicionada (RC)*: es la respuesta que se obtiene.

¹Universidad del Valle de México, Campus Tlalpan.

²Facultad de Psicología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

³Instituto Nacional de Cancerología de México.

Correspondencia: Dra. Ana Laura Rodríguez Velázquez. Tochiuitl No. 45 Miguel Hidalgo CP 14410 Tlalpan. México D.F. Teléfono: 5171 1581. *Correo electrónico:* ana_ro_vel@hotmail.com, lic.analaurarovel@hotmail.com

Acorde con lo expuesto por Pérez-Acosta (2003),³ podemos considerar el condicionamiento pavloviano o clásico como el aprendizaje de las relaciones entre los eventos ambientales que ocurren fuera de control del organismo. Es decir, como resultado del arreglo ambiental entre dos eventos, el organismo experimenta un aprendizaje, el cual, posteriormente, se ve reflejado en cambios de conducta. El aspecto esencial consiste en que el organismo aprende a partir de las relaciones entre eventos.

▷ NÁUSEA Y VÓMITO ANTICIPATORIOS

La náusea anticipatoria (NA) se observa en un 29% de los pacientes que reciben quimioterapia o, aproximadamente, en uno de cada tres, mientras que los vómitos anticipatorios (VA) se manifiestan en 11% de los pacientes o en uno de cada 10.⁴

Los efectos adversos de la náusea y el vómito anticipatorios pueden llegar a ser tan graves que el paciente, con frecuencia, desea abandonar el tratamiento, sin importarle su propia salud ni su recuperación.⁵

Es posible explicar claramente tanto la NA como el VA gracias a las bases teóricas del condicionamiento clásico: en quimioterapia oncológica, las primeras aplicaciones del tratamiento constituyen los eventos de aprendizaje. Los fármacos representan el estímulo incondicionado, que en algunos pacientes provoca la náusea y el vómito después de la aplicación de los agentes quimioterapéuticos. Así, los enfermos asocian a su reacción una serie de estímulos ambientales neutrales, como los olores, el personal de oncología, la sala de quimioterapia, el hospital, etc. De esta manera, estos estímulos, que anteriormente eran neutrales, se convierten entonces en el EI que provoca NVA en las sesiones de quimioterapia posteriores. La NVA en manera alguna constituye la manifestación de una psicopatología, sino más bien una respuesta aprendida, que, en otras situaciones de la vida (como en la intoxicación con alimentos), constituye una evitación adaptativa. Varios estudios de correlación dan apoyo empírico al condicionamiento clásico. Por ejemplo, la incidencia de NVA antes de la primera sesión de quimioterapia es muy rara, y pocos pacientes la sufren sin antes haber padecido de náuseas postratamiento.⁶ Además, en la mayoría de los estudios se ha observado que la probabilidad de que ocurra aumenta con el número de aplicaciones quimioterapéuticas, pues se intensifica conforme se aproxima el momento de la administración de los fármacos.⁷ En un ensayo experimental, se mostró que una bebida nueva podía convertirse en un estímulo condicionado y provocar náuseas cuando se asociaba a varios tratamientos de quimioterapia.⁸

De acuerdo a Kvale, Hugdahl & Asbjornsen (1994),⁹ para que se produzca el condicionamiento de NVA son necesarios al menos dos de los factores de predicción principales: número de sesiones y magnitud de la respuesta incondicionada (de NVA). No obstante, los mismos autores consideran que además del condicionamiento, otros factores, como las respuestas automáticas, desempeñan un papel importante en el surgimiento de la respuesta condicionada. Es decir, son variables que facilitan la aparición de la RC. Por su parte, Guitera los denomina factores moduladores que dependen del tipo de respuesta (incondicionada o condicionada). Los factores moduladores que pueden propiciar la respuesta incondicionada son: tipo de quimioterapia, dosis, número de sesiones, edad, nivel de ansiedad, reactividad gástrica, etc. En cambio, en la respuesta condicionada resultan importantes: náuseas y vómitos post-tratamiento, ansiedad, depresión, habilidades de afrontamiento, etcétera.

Se ha investigado muchas variables como posibles factores que correlacionan con la incidencia de NVA, con la finalidad de crear una lista de los factores de riesgo, pero aún no hay consenso en cuanto a los factores que predicen NVA. Sin embargo, se ha observado que cuando un paciente presenta menos de tres de las primeras ocho características que aparecen en la **Tabla 1**, rara vez padece NVA, y que es posible identificar a los enfermos con mayor probabilidad de padecer estos síntomas, mediante un examen de detección realizado después de la primera quimioterapia.⁷

Según el condicionamiento clásico, el paradigma de adquisición de las reacciones de náusea y vómito anticipatorios se representa de la siguiente manera:

- Náusea y vómito postratamiento (RI).
- Sala de tratamiento (EC).
- Náusea y vómito anticipatorios (RC).

Como en cualquier condicionamiento, éste será determinado, en mayor o menor medida, por la naturaleza, expresión e intensidad del EI y el EC.

Resulta complicado determinar con certeza el arreglo exacto que hace posible el condicionamiento, y esto se debe, principalmente, a que puede variar, de una sesión a otra, el orden temporal en el que ocurren los estímulos EC-EI. Dado que diversos EC (pensamiento alusivo al tratamiento, conversaciones sobre el tratamiento, vista de la fachada del hospital, ingreso al edificio, enfermeras, sala de tratamiento, medicamentos, olores, etc.) dan lugar a la respuesta condicionada (NVA), los arreglos de cada uno de ellos pueden ser diferentes. Se deduce, entonces, que desde el punto de vista de los factores temporales del condicionamiento, puede haber gran variación entre los arreglos EC-EI. Algunos EC, como la sala de tratamiento,

Tabla 1.

Variables relacionadas con NVA.

1.	Menor de 50 años de edad.
2.	Náuseas y vómitos después de la última sesión de quimioterapia.
3.	Náuseas postratamiento calificadas como moderadas, intensas o intolerables.
4.	Vómitos postratamiento calificadas como moderados, intensos o intolerables.
5.	Sensación de calor en todo el cuerpo después de la última sesión de quimioterapia.
6.	Susceptibilidad a sufrir trastornos de movimiento (cinetosis).
7.	Sudoración después de la última sesión de quimioterapia.
8.	Debilidad generalizada después de la última sesión de quimioterapia.
9.	Potencial emético de varios fármacos quimioterapéuticos. No es sorprendente que los pacientes a quienes se administran fármacos con capacidad moderada de causar náuseas y vómitos después del tratamiento, tengan mayores probabilidades de sufrir náuseas y vómitos anticipatorios.
10.	Malestar y náuseas durante el embarazo.
11.	Vahído.
12.	Mareo después de la quimioterapia.
13.	Sexo femenino.
14.	Estado de ansiedad alto (ansiedad reactiva ante situaciones específicas). ¹⁶
15.	Mayor reactividad del sistema nervioso autónomo y tiempo de reacción más lento. ¹⁷
16.	Expectativas del paciente antes de iniciar el tratamiento de que sufrirá náuseas causadas por la quimioterapia. ¹⁸
17.	Porcentaje de aplicaciones de quimioterapia en que ha experimentado náuseas. ¹⁹

Las variables 1 a 14 corresponden a Andrykowski y colaboradores (1985); 15 a Kvale y colaboradores (1994); 16 a Montgomery y colaboradores (1998); 17 a Tomoyasu y colaboradores (1996).

son permanentes y se encuentran presentes desde antes que se administre el EI, hasta que concluye el tratamiento, ya que el paciente puede permanecer en la sala hasta que se le administren los medicamentos.

En el caso del EC, que podemos denominar “presencia del personal médico”, es posible observar que tal estímulo puede aparecer de manera intermitente durante la sesión. No obstante, en este caso no podemos determinar si la sola presencia física de las enfermeras actúa como estímulo condicionado o si el conocimiento del paciente sobre la presencia de las enfermeras (aunque no las vea) en las instalaciones próximas a la sala de tratamiento, funciona como un EC continuo.⁶

La literatura sobre condicionamiento clásico (Klein, 1994)¹⁰ expone que, en general, los intervalos EC-EI deben ser breves para garantizar que se lleve a cabo el condicionamiento, sin embargo, en el fenómeno denominado

condicionamiento aversivo al sabor, se pueden observar algunas salvedades. Según Guiteras (1990),¹¹ las personas que están expuestas a ciclos de quimioterapia, por lo regular experimentan los efectos aversivos del tratamiento algunas horas después de que concluye la sesión. No obstante, se puede desarrollar el condicionamiento aversivo inclusive con los alimentos ingeridos en periodos de tiempo inmediatos o proporcionalmente largos, antes de la administración del EI (quimioterapia), lo cual hace que el sujeto rechace ciertos alimentos por considerar que le causan efectos nocivos (Carlson, 1996).

Un estudio realizado por Bernstein, en 1978,¹² mostró la manera en que unos niños sujetos a quimioterapia desarrollaron aversión condicionada a un helado (sabor a nuez negra y arce) que consumieron antes de recibir la terapéutica. Este fenómeno no se observó en el grupo control que no consumió el helado antes de la quimioterapia.

A la luz del condicionamiento clásico, estos hallazgos son importantes al momento de hacer un análisis de los sujetos sometidos a tratamiento de quimioterapia, ya que cabe deducir que es posible disponer algunos estímulos, como los alimentos, de tal manera que no se desarrolle la aversión condicionada, lo cual tiene la ventaja adicional de que puede favorecer la recuperación del enfermo (Klein, 1994).

Con base en el análisis clásico, se han desarrollado algunas estrategias de intervención para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Algunas investigaciones (Stochorts, Klosterhalfen, Klosterhalfen, Winkelmann & Steingrueber, 1990; Stockhorst, Wiener, Klosterhalfen, Klosterhalfen, Aul, Steingrüber, 1998),¹³ sugieren el uso de la técnica de ensombrecimiento, para reducir la frecuencia de las náuseas anticipatorias en los enfermos. El ensombrecimiento se logra cuando un EC más prominente “oscurece” a otro EC menos relevante. En un estudio se pidió a los sujetos del grupo experimental que ingirieran jugos de sabor fuerte, como el de mora, minutos antes de la aplicación del tratamiento con el propósito de evitar la náusea y el vómito anticipatorios. Los resultados mostraron que los sujetos usaron el jugo de mora como una sustancia que evitaba NVA, una especie de efecto placebo.

Los investigadores sugieren, además, el uso de técnicas como la inhibición latente, el bloqueo y la extinción, como parte de la terapia de condicionamiento.

La extinción como procedimiento para eliminar el condicionamiento durante los ciclos de quimioterapia, también conlleva algunos problemas, especialmente por la imposibilidad de suspender el EI (quimioterapia), y por sus efectos (RI) ante la presencia de los EC.⁷

► ANSIEDAD ANTICIPATORIA

Según el Instituto Nacional del Cáncer, la ansiedad es una reacción normal ante esta enfermedad, cualquier persona puede experimentarla al someterse al examen de detección, al esperar los resultados, al recibir el diagnóstico, al sujetarse a los tratamientos o cuando anticipa una recaída. La ansiedad relacionada con el cáncer puede contribuir a un incremento de la sensación de dolor, interferir con el sueño, provocar náusea y vómito, así como alterar la calidad de vida no sólo del paciente sino también de su familia.

La **Tabla 2** presenta los criterios de la American Psychiatric Association para el diagnóstico de la ansiedad.

La ansiedad se manifiesta con niveles variables en pacientes con cáncer, además, puede aumentar conforme evoluciona la enfermedad o se torna más intenso el tratamiento. Varios investigadores han descubierto que 44% de los enfermos de cáncer declaran sentir ansiedad; de ellos, 23% aducen experimentarla en un nivel significativo.¹⁴

El patrón de adquisición de la ansiedad anticipatoria, según el condicionamiento clásico, se representa de la siguiente manera:

- Sala de tratamiento, hospital, personal de salud, entre otros, (EI).
- Ansiedad (RI).
- Sala de tratamiento, hospital, personal de salud, (EC).
- Ansiedad (RC).

Cuando el paciente acude por vez primera al hospital (EI) experimenta ansiedad (RI) por la incertidumbre, desconocimiento, temor a que diagnostiquen cáncer, etc. Cuando se le informa que su padecimiento es maligno, así como los tratamientos a los que tendrá que someterse; se inicia un aprendizaje en el que relaciona de manera automática el EC con los pronósticos negativos RC.

► INTERVENCIÓN

Al hacer una revisión de los estudios de Redd (1989),¹⁵ se advierte que, ante el fracaso de los sedantes y antieméticos para controlar la náusea y el vómito, se han utilizado distintas técnicas conductuales que han tenido éxito y se describen a continuación:

Relajación con imaginación guiada, la cual, de acuerdo con Le Baron y colaboradores (1989), reduce NVA. Por su parte, Redd y colaboradores (1982) llevaron a cabo una investigación en la que trataron de determinar si el uso de la hipnosis podía lograr reducciones clínicamente significativas de las náuseas. Para tal fin realizaron la inducción conforme se describe en estos tres pasos:

Tabla 2.

Criterios diagnósticos de ansiedad.

A. Ansiedad y preocupación excesivas (espera aprehensiva) sobre una amplia gama de acontecimientos o actividades (como el rendimiento laboral o escolar), que se prolongan más de 6 meses.
B. Le resulta difícil al paciente controlar el estado de constante preocupación.
C. La ansiedad y preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (algunos de los cuales han persistido más de 6 meses). Nota: En los niños sólo se requiere uno de estos síntomas: 1. Inquietud o impaciencia 2. Sensación de fatiga frecuente 3. Dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco 4. Irritabilidad 5. Tensión muscular 6. Alteraciones del dormir (dificultad para conciliar el sueño o mantenerse dormido; sensación al despertarse de descanso no reparador)
D. El motivo de la ansiedad y de la preocupación no se limita a los síntomas de un trastorno; por ejemplo, la ansiedad o la preocupación no tienen relación con la posibilidad de presentar una crisis de angustia (como en el trastorno de angustia), pasarlo mal en público (como en la fobia social), contraer una enfermedad (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), estar lejos de casa o de los seres queridos (como en el trastorno de ansiedad por separación), engordar (como en la anorexia nerviosa), tener quejas de múltiples síntomas físicos (como en el trastorno de somatización) o padecer una enfermedad grave (como en la hipocondría). Además, la ansiedad y la preocupación no sólo aparecen en el transcurso de un trastorno por estrés postraumático.
E. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
F. Estas alteraciones no se deben a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (drogas, fármacos) ni a una enfermedad física (p. ej., hipertiroidismo) y no aparecen exclusivamente durante un trastorno del estado de ánimo, un trastorno psicótico o un trastorno generalizado del desarrollo.

American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Breviario: Criterios Diagnósticos. Barcelona: Masson, 2003.

- En primer lugar, se pide al paciente que se fije su vista en un punto fijo de la pared, o del techo, y que se concentre en la voz y sugerencias del terapeuta.
- Después, se induce una relajación muscular profunda, por medio de las sensaciones que le sugieren comodidad en diferentes grupos de músculos, mientras se avanza de los pies a la cabeza y a la espalda dos veces.
- Por último, se introduce la relajación por imaginación guiada mediante la descripción de diversas escenas agradables.

El día de la aplicación del tratamiento, el paciente se reúne con el psicooncólogo, quien induce la relajación, para que posteriormente el enfermo sea llevado en silla de ruedas a la sala de tratamiento para quimioterapia. Este procedimiento se repitió, durante las sesiones de aplicación

que determinó el médico, en todos los pacientes que participaron en el estudio. La hipnosis eliminó NVA en todos los enfermos; cabe mencionar que durante los ciclos en los que no se indujo la hipnosis se manifestaron estos síntomas.

La relajación muscular progresiva reduce la tensión muscular, la ansiedad, y proporciona sensación de bienestar.

Burish y colaboradores (Redd 1979) efectuaron una serie de estudios para mejorar las respuestas anticipatorias. Para ello dieron al paciente un entrenamiento de relajación, que consiste en tensar y aflojar los músculos. Una vez que el paciente aprende a relajarse, un terapeuta lo ayuda a prepararse antes y durante la aplicación del tratamiento. En este estudio, los sujetos con NVA recibieron alrededor de cinco a 10 aplicaciones consecutivas de quimioterapia. Durante estas sesiones se les tomaron mediciones de frecuencia del pulso y presión arterial; las de ansiedad y depresión se obtuvieron durante los tratamientos, al igual que las de los vómitos. Los resultados mostraron reducción de la frecuencia del pulso y de la presión arterial, así como de la ansiedad y la náusea, en el auto reporte.

También se ha usado la biorretroalimentación para mejorar la relajación durante la aplicación de las drogas. Burish y colaboradores (1981), realizaron un estudio de caso en el que enseñaron a los pacientes a relajarse y a medir sus niveles de relajación, por medio de una computadora. Una vez que el paciente era capaz de reducir su excitación fisiológica y mantenerse en estado de tranquilidad y relajamiento, se le presentaban imágenes de drogas durante las infusiones; los resultados fueron menos náuseas y ansiedad.

La desensibilización sistemática constituye un contracondicionamiento, que se utiliza para tratar fobias y desórdenes relacionados con ansiedad. El objetivo es lograr que la persona sienta comodidad en situaciones en las que normalmente ha experimentado malestar. En primer lugar hay que enseñar al paciente a que se relaje, y, de manera progresiva, se le incita a que imagine los momentos en los que ha experimentado ese malestar, con el fin de que pueda controlarlo relajándose. La técnica más utilizada en esta intervención es la denominada muscular progresiva.

Un estudio con 60 pacientes, llevado a cabo por Morrow y Morrel (1982), demostró que en las aplicaciones de quimioterapia, las náuseas y los vómitos anticipatorios se presentaron en niveles significativamente bajos.

Es importante hacer hincapié en que las intervenciones no deben aplicarse a todos los pacientes, sino que cada uno, debe recibir la intervención adecuada según su enfermedad, estadio, tratamientos previos, actuales, futuros y la situación en la que se encuentra, ya que algunas técnicas están contraindicadas para algunos enfermos y podrían dañarlo e incluso incrementar sus síntomas. Se debe recordar que cada persona es un ser único, y que, por lo tanto, debe recibir un tratamiento individualizado.

REFERENCIAS

1. Morris ChG, Maisto AA. Aprendizaje. En: Psicología. 12ª ed. México. Pearson 2005: 184-223.
2. Hergenhahn BR, Olson MH. An introduction of theories of learning. 4th ed. England, Prentice Hall 1993.
3. Pérez-Acosta AM, Cruz JE. Conceptos de condicionamiento clásico en los campos básicos y aplicados. En: Interdisciplinaria. 20(002) Centro interamericano de investigaciones psicológicas y ciencias afines. Buenos Aires Argentina 2003: 205-227.
4. Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT3 antiemetics. Support Care Cancer 1998; 6(3):244-7.
5. Hernandez M, Leonardo R. Náuseas y vómitos anticipatorios en pacientes expuestos a quimioterapia y condicionamiento pavloviano. Revista electrónica de psicología 2003 1(1): 1-8.
6. Morrow GR, Rosenthal SN. Models, mechanisms and management of anticipatory nausea and emesis. Oncology 1996;53 (1): 4-7 (PubMed Abstract)].
7. Montgomery GH, Bovbjerg DH. The development of anticipatory nausea in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. Physiol Behav 1997; 61(5):737-41 (PubMed abstract).
8. Bovbjerg DH, Redd WH, Jacobsen PB. An experimental analysis of classically conditioned nausea during cancer chemotherapy. Psychosom Med 1992;54(6): 623-37 (PubMed abstract).
9. Kvale G, Psychol C, Hugdahl K. Cardiovascular conditioning and anticipatory nausea and vomiting in cancer patients. Behav Med 1994;20(2):78-83 (PubMed abstract).
10. Klein, S. Aprendizaje: principios y aplicaciones. Madrid. 2ª ed. McGraw Hill; 1994: 54-56.
11. Guiteras A. Náuseas anticipatorias y condicionamiento clásico. Revista de Psicología General y Aplicada 1990;43(4):483 - 489.
12. Bernstein I. Learned taste aversions in children receiving chemotherapy. Science 1978;200:1302-1303.
13. Stockhorts U, Spennes-Saleh S, Körholz Göbel U, Schneider M, Steingruber H, Klosterhalfen S. Anticipatory symptoms and anticipatory immune responses in pediatric cancer patients receiving chemotherapy: features of a classically conditioned response?. Brain, Behavior, and Immunity 2000;14:198-218.
14. Stark D, Kiely M, Smith A. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. J Clin Oncol 2002;20(14):3137-48.
15. Redd WH. Management of anticipatory Nausea and Vomiting. En: Holland JC. Handbook of psychooncology. New York. Oxford University Press 1989: 423-433.
16. Andrykowski MA, Redd WH, Hatfield AK. Development of anticipatory nausea: a prospective analysis. J Consult Clin Psychol 53 1985;(4):447-54 (PubMed abstract).
17. Kvale G, Psychol C, Hugdahl K. Cardiovascular conditioning and anticipatory nausea and vomiting in cancer patients. Behav Med 1994;20(2):78-83 (PubMed abstract).
18. Montgomery GH, Tomoyasu N, Bovbjerg DH, et al. Patients' pretreatment expectations of chemotherapy-related nausea are an independent predictor of anticipatory nausea. Ann Behav Med 1998;20(2):104-9 (PubMed abstract).
19. Tomoyasu N, Bovbjerg DH, Jacobsen PB: Conditioned reactions to cancer chemotherapy: percent reinforcement predicts anticipatory nausea. Physiol Behav 1996;59 (2): 273-6 (PubMed abstract)].

Niveles de información y análisis en el estudio del paciente con cáncer

Informational and analysis levels in the study of cancer patient

Valdespino-Gómez Víctor M,¹ Valdespino-Castillo Víctor Edmundo.²

▷ RESUMEN

Las investigaciones genómica y proteómica en cáncer aportan nuevos niveles funcionales de información y análisis sobre los cambios moleculares que ocurren en las neoplasias. En las últimas décadas los niveles funcionales de información, macroscópicos y microscópicos, del estudio del paciente con cáncer han progresado de manera significativa.

El cáncer es una enfermedad poligénica causada por alteraciones genéticas, epigenéticas o posgenéticas, que dan lugar a diferentes perturbaciones en los mapas de redes moleculares funcionales. Si bien, el DNA es un archivo de información, las proteínas son las moléculas encargadas de llevar a cabo el trabajo celular, por medio de su participación en las vías de señalización intracelular y extracelular. Las redes biomoleculares que participan en el fenotipo de los diferentes procesos celulares están constituidas mayormente por proteínas.

Las pruebas de microarreglos en la expresión de los genes empiezan a ser usadas de manera rutinaria en la clínica. En 2007 la *Food and Drug Administration* dio su aprobación para que la prueba del MammaPrint se aplique en la clínica, la cual constituye el primer microarreglo de la expresión de genes en cáncer que se emplea como herramienta diagnóstica.

Los microarreglos de proteínas o biochips son una nueva tecnología de la proteómica con aplicación clínica, que permite identificar las interacciones entre proteínas (proteína-proteína), las modificaciones postraduccion,

▷ ABSTRACT

The genomic and proteomic research in cancer provide us new functional levels of information and analysis of tumor molecular alterations. Macroscopic and microscopic informational functional levels of cancer patients study have been improved gradual and significantly in the last decades.

Cancer is a polygenic disease caused by genetic, epigenetic and posgenetic disruptions, which leads to disturbances in molecular functional networks. While the DNA is an information file, the proteins carry out the biologic work through their participation in the signaling on intracellular and extracellular pathways. The biomolecular network drivers that provoke different phenotype cellular processes are primarily proteins.

The gene transcript arrays are beginning to enter into routine clinical use. In 2007 the MammaPrint genetic test received approval from the U.S. Food and Drug Administration for reliable diagnostic tool. This test became the first commercially available microarray cancer diagnostic test.

The protein microarrays or biochips are a new proteomic technology for clinical molecular applications, that achieves the identification of protein-protein interactions, postraduction modifications, environment-related changes, activated transcriptional factors, or activated molecular targets for small molecules. Current and near future Proteomics studies have important translational application in the cancer patient study.

Their analysis based in proteomic signature will be able to be used by the patient's cancer clinician as a complement of hystopatologic and imaging studies in order to identify the main molecules in the oncogenic signaling pathways of each tumor and for each patient.

1Unidad Xochimilco, Universidad Autónoma Metropolitana, México D. F., México.

2Hospital General de Zona 1, Instituto Mexicano del Seguro Social y Clínica Hospital Dr. Patricio Trueba Regil, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Campeche, Campeche, México.

Correspondencia: Dr. Víctor M. Valdespino. Andrés Molina Enríquez 361 Col. Ampliación Sinatel México D. F. 09479 México. Teléfono: 5674 3439. Correo electrónico: valdespinov@yahoo.com

la variación de las proteínas en distintas condiciones ambientales, así como los factores de transcripción activados o los blancos moleculares biológicamente activos de las moléculas pequeñas.

Los estudios proteómicos actuales y futuros tienen gran aplicación traslacional en los pacientes con cáncer, ya que sus análisis se basan en perfiles proteómicos que podrán ser aplicados por el equipo clínico que atiende al paciente, como un complemento de los estudios histopatológicos y de imagen, que hacen posible la identificación de las principales moléculas en las vías oncogénicas de los tumores de cada paciente en particular.

Palabras clave: Cáncer, alteraciones genómicas, alteraciones proteómicas, microarreglos de proteínas. México.

Key words: Cancer, genomic alterations, proteomics alterations, protein microarrays, Mexico.

► INTRODUCCIÓN

La investigación genómica y proteómica del cáncer aporta nuevos niveles funcionales de información y análisis sobre los cambios moleculares que se llevan a cabo en el tumor. La estructura de la secuenciación del DNA humano, que se realizó gracias al Proyecto Genoma Humano concluido en 2003, junto con la identificación de sus perfiles de expresión (RNA_m) conforman las dos plataformas disponibles más importantes con base en las cuales se puede correlacionar el estado genómico con el estado celular funcional. Una tercera plataforma, que se encuentra en desarrollo, consiste en la identificación del estado dinámico de las proteínas, sus modificaciones postraduccionales, sus interrelaciones proteína-proteína, proteína-DNA, así como sus vías y redes funcionales. La integración de estas tres plataformas servirá para entender los principales eventos moleculares que participan en el desarrollo normal y en la fisiopatología de las enfermedades. En un futuro próximo, esta integración de información y análisis constituirá la base del diagnóstico clínico y del diseño terapéutico racional, dirigido a los blancos moleculares que ocasionan las enfermedades.

Los niveles funcionales de información, macroscópicos y microscópicos, en el estudio del paciente con cáncer han mejorado en forma progresiva y significativa en las últimas décadas, gracias al esfuerzo de investigadores clínicos y biomédicos. Inevitablemente, este avance ha tenido repercusiones en el tratamiento de los pacientes, y ha permitido que disfruten de una mejor calidad de vida y sobrevivida. Si no se avanza en el entendimiento molecular de la fisiopatología de los diferentes tipos de cánceres, se postergará la posibilidad de lograr aún mejores resultados.

No se conocen por completo los eventos de señalización intracelular inherentes al fenotipo de las células tumorales. El paradigma de la oncología molecular consiste en la identificación de los genes, las proteínas y otras moléculas que participan en forma colectiva y dan origen a un comportamiento biológico específico, en cada paciente con cáncer.¹

El Proyecto Proteoma Humano inició en 2001, sin embargo, debido a su magnitud y complejidad, sólo se han alcanzado metas parciales. En 2008 principió un proyecto de genómica funcional denominado, “Proyecto de los 1000 genomas”, el cual ayudará a predecir el riesgo que tiene una persona de padecer ciertas enfermedades, su sensibilidad a los factores ambientales y su respuesta a determinados fármacos.

El presente artículo hace una revisión somera sobre los principales aspectos conceptuales de los niveles de información macroscópica, microscópica y, de forma más amplia, sobre los aspectos a nivel nanoscópico en los cuales con frecuencia trabajan los profesionales clínicos y biomédicos que se dedican al estudio y tratamiento de pacientes con cáncer. De manera complementaria, se hace énfasis en la información sobre los principales aspectos de oncología proteómica (**Tabla 1**).

► INFORMACIÓN Y ANÁLISIS DEL PACIENTE CON CÁNCER A NIVEL MACROSCÓPICO (DE CENTÍMETROS A MILÍMETROS)

Los estudios epidemiológicos, ya sean descriptivos (observacionales) o analíticos (experimentales), sobre las diferentes variables clínicas e histopatológicas que se encuentran en los pacientes con distintos tipos de cánceres han constituido las bases para la identificación de causas

Tabla 1.

Organigrama para análisis tanto del tumor como del paciente, basado en la información obtenida con las diferentes herramientas metodológicas

Horizonte del estudio del paciente con cáncer	Herramientas metodológicas empleadas	Rangos de resolución o sensibilidad de análisis	Grado de entendimiento de la enfermedad*
Nivel macroscópico	Análisis clínico	Órganos y tejidos (centímetros a milímetros)	50%
Nivel microscópico	Análisis histopatológico	Tejidos, células, compartimientos subcelulares (micrómetros, gigabases de DNA)	20%
Nivel nanoscópico	Análisis genómico	Estructura y expresión del gen modificaciones epigenéticas (nanómetros, mega/kilobases de DNA)	10%
	Análisis proteómico	Identificación de proteínas y caracterización de sus modificaciones. postraducción. Interacciones proteína-proteína (nanómetros, nano/femtomolar)	20%

* Los porcentajes propuestos son acumulativos e implican, necesariamente, contar con la información de los niveles de estudio previamente anotados en la Tabla.

de la enfermedad, asociaciones causales, factores de riesgo (hábitos, costumbres, estilos de vida, exposiciones), entre otros, a partir de las cuales se identifican grupalmente las condiciones del paciente que predisponen al desarrollo de un tipo particular de enfermedad. De manera análoga, en los próximos años la epidemiología molecular se integrará a las herramientas para el diagnóstico clínico de las diferentes enfermedades, debido a que las interacciones entre el medio ambiente y los genes desempeñan una función significativa en el origen y desarrollo del cáncer.² De esta manera, será posible determinar los perfiles genómicos y proteómicos del tumor y del paciente, que sirvan de apoyo para formular el diagnóstico clínico y para tomar las mejores decisiones terapéuticas.³

En los últimos 50 años, la tasa de incidencia y la mortalidad, causadas por las enfermedades neoplásicas en países que cuentan con sistema de salud de cobertura amplia, se han reducido en 12% y 25%, respectivamente.⁴ El mejoramiento del diagnóstico clínico y el tratamiento del paciente con cáncer se ha debido, en parte, al empleo de una tecnología diagnóstica más precisa (de segunda o tercera generaciones) con mayor sensibilidad y especificidad (con resoluciones milimétricas) y, en especial, al proceso de sistematización (estandarización) del diagnóstico y tratamiento, gracias a la aplicación de los sistemas de estadaje-TNM (propuestos por organizaciones internacionales reconocidas como la UICC y la AJC), que valoran la enfermedad local (tamaño tumoral), regional (número de ganglios afectados) y la diseminación distante. Dichos sistemas, además, funcionan como guías referenciales que hacen posible valorar la progresión macroscópica de la enfermedad.

Otro valioso elemento que ha beneficiado a los pacientes con cáncer, es la investigación científica y

tecnológica, que en forma constante añade al *armamentarium* terapéutico nuevos tratamientos cuya utilidad ha sido demostrada en protocolos clínicos de fase III, los cuales han sido aprobados por organizaciones internacionales reguladoras como la FDA y la EMEA. La aplicación de otros sistemas de evaluación clínica complementarios al sistema de estadaje clínico del tumor-TNM en los pacientes con cáncer, como el uso de nomogramas, también han favorecido dicho progreso. Los nomogramas clínicos son propuestas de evaluación, que consideran las principales variables clínicas, histopatológicas de subgrupos particulares en pacientes con cáncer (una etapa clínica específica) y ayudan a predecir una condición particular (sobrevida a cinco años). Dichos nomogramas además de considerar los parámetros de los sistemas de estadaje-TNM e histopatológicos, toman en cuenta los niveles séricos de biomarcadores, condiciones particulares del estado global del paciente y tipo de tratamiento aplicado. Toda esta información se traduce en coeficientes numéricos, que en la sumatoria final reflejan el riesgo pronóstico o predictivo de cada paciente. La aplicación de nomogramas ha demostrado gran utilidad para predecir tasas de supervivencia postratamiento en pacientes con cánceres de estómago y próstata, por medio de pruebas de validación internas y externas.^{5,6}

► INFORMACIÓN Y ANÁLISIS DEL PACIENTE CON CÁNCER A NIVEL MICROSCÓPICO (DE MILÍMETROS A MICRAS)

Todos los tumores, benignos y malignos, comprenden dos componentes básicos en su estructura: el parénquima, constituido por las células neoplásicas proliferantes, y el estroma de sostén, conformado por tejido conectivo y vasos sanguíneos. La nomenclatura histopatológica tumoral se basa en el componente parenquimatoso. Una

célula animal típica mide entre 10 a 20 μm de diámetro, el microscopio de luz permite observarlas con un límite de resolución del orden de 0.2 a 0.7 μm , que son las dimensiones correspondientes al tamaño de una bacteria o una mitocondria. Las células tumorales tienen una morfología alterada que se determina, principalmente, por su diferenciación o grado histológico (grado en el que las células cancerosas se asemejan a las células normales de las que proceden, tanto morfológica como funcionalmente) y de su anaplasia o ausencia de diferenciación que conlleva una falta de especialización o de la función celular. El diagnóstico clínico de cáncer se basa en el estudio histopatológico de la biopsia del tumor; el microscópico, en patrones morfológicos reconocidos por anatomopatólogos bien entrenados (patrón de tinción, grado de diferenciación del tumor, forma y contorno nuclear, configuración celular y pleomorfismo, entre otros). El estadije anatomopatológico o quirúrgico consiste en el análisis histológico de todos los tejidos extirpados durante la cirugía, y constituye uno de los indicadores más importantes en la predicción de la respuesta al tratamiento en los niveles macro y microscópico.

El advenimiento de la técnica inmunohistoquímica, así como el uso de anticuerpos monoclonales conjugados a un marcador, ha permitido hacer subclasificaciones histológicas de los tumores, que tienen como sustento la identificación de la expresión diferencial de proteínas específicas en una imagen celular morfológicamente similar, observada con el microscopio de luz. La técnica inmunohistoquímica permite conocer la localización histomorfológica y subcelular de las proteínas. Sin embargo, no es cuantitativa, amén de que es poco sensible en condiciones de baja concentración del analito. Los estudios citogenéticos, de nivel microscópico, habitualmente se realizan en laboratorios especializados e investigan el cariotipo, el análisis de bandeo de los cromosomas (cromosomas en metafase) y la hibridación *in situ* con sondas fluorescentes de DNA. Estos estudios proporcionan información sobre mapas citogenéticos y sobre algunos cambios moleculares (mutaciones, fusión de genes, cambios cromosómicos). Distinguen aproximadamente 400 bandas cromosomales, cuando se realiza el bandeo de cromosomas en metafase, y cuando se efectúa en profase y prometafase, este número se incrementa al doble (los cromosomas se encuentran más extendidos); la resolución analítica en estos procedimientos es de giga a cientos de megabases de DNA.

► INFORMACIÓN Y ANÁLISIS DEL PACIENTE CON CÁNCER A NIVEL NANOSCÓPICO (DE DÉCIMAS DE MICRAS A NANÓMETROS/PICÓMETROS)

El requisito esencial para obtener información molecular de un grupo celular en particular consiste en obtener

las células que se desea investigar. El estudio molecular de poblaciones celulares puras o específicas de los tejidos requiere el empleo de técnicas de microdissección, ya que las poblaciones puras por lo regular sólo constituyen una pequeña fracción del volumen tisular total. El problema de la heterogeneidad celular (contaminación celular, con células del estroma o de otros tipos) constituye una limitante importante para el análisis genómico o proteómico de grupos celulares homogéneos (células neoplásicas, preneoplásicas o normales). La técnica de microdissección mediante captura con láser (LCM) permite la disección de poblaciones celulares semejantes en secciones de tejido teñidas; su extracción se realiza por la acción de un pulso de láser. El acoplamiento de la LCM, para obtener poblaciones celulares puras, hace posible una mayor sensibilidad y especificidad de las técnicas de proteómicas y genómicas multiplex (PRC en sus distintas variedades, microarreglos de expresión de DNA, microarreglos de proteínas, secuenciación de proteínas por espectrometría de masas, etc.), con lo que se integra la biología molecular a la morfogénesis y la patología.^{1,3}

Indicadores genómicos y proteómicos del tumor y del paciente.

El cáncer es una enfermedad poligénica causada por alteraciones genéticas, epigenéticas o posgenéticas, que ocasiona diferentes alteraciones en los mapas de redes moleculares funcionales (predominantemente proteínas). El desarrollo del fenotipo celular neoplásico en cánceres de adultos se encuentra influido por múltiples condiciones como el microambiente tisular local, condiciones genéticas del hospedero (como polimorfismos del DNA), cambios metabólicos por de exposición a interacciones entre el ambiente y los genes, entre otras condiciones pro-cancerígenas (las cuales provocan alteraciones epigenéticas). Las redes moleculares que participan en el fenotipo de los diferentes procesos celulares están constituidas mayormente por proteínas. La proteómica corresponde a la genómica funcional de las proteínas, y comprende la identificación de las proteínas nativas celulares, así como de sus modificaciones estructurales o funcionales. De esta manera, el entendimiento completo del cáncer depende del análisis multidisciplinario, que combina aspectos de genética, patología, estructura y función de proteínas, biología celular, bioinformática y medicina clínica.⁷

Los datos que aporta la secuenciación del genoma humano constituyen una herramienta para entender las principales alteraciones genéticas que ocurren en el cáncer. Se ha calculado que una célula expresa aproximadamente 20,000 genes durante su vida, y que solo 4,000 se usan de manera cotidiana; de ellos sólo unos cuantos son susceptibles de ser modificados en la carcinogénesis

(los que regulan proliferación, diferenciación o apoptosis). Durante el proceso de progresión del cáncer, las células tumorales pueden acumular una gran cantidad de translocaciones u otros tipos de alteraciones cromosómicas, así como mutaciones, hetero y homodeleciones o amplificaciones genéticas.

La exploración de la estructura (DNA) y expresión de genes (RNA) en seres humanos se ha desarrollado gracias a la construcción de sondas nucleotídicas de alta especificidad y afinidad. A partir de esta infraestructura, los investigadores biomédicos han empleado tecnologías recientes de cobertura numérica amplia, para explorar conjuntos de genes, desde cientos hasta miles, denominados microarreglos o chips. Éstos estructuralmente comprenden espacios micrométricos donde se adhieren las sondas nucleotídicas específicas de genes conocidos, organizados en una retícula cuadrícula (columnas y renglones) de silicón, vidrio o nitrocelulosa, y a los cuales se añade el DNA o el RNA mensajero del tumor, que previamente se marca con una sonda fluorescente. De esta manera, se realiza la hibridación (conforme al principio de bases complementarias) bajo condiciones específicas (parecidas al de la PCR). La intensidad de fluorescencia que emite el híbrido en cada sitio corresponde a la cantidad del cDNA complementario a la sonda y, por ende, refleja la cantidad o el nivel de expresión de ese gen.

Para llevar a cabo el análisis de su identificación estructural o de su expresión genética, se emplean métodos estadísticos bioinformáticos multivariables, como el de agrupamiento jerarquizado. Con una metodología parecida, es posible identificar los micro RNA (miRNA), que corresponden a RNAs pequeños de entre 19 a 24 nucleótidos no codificantes, los cuales regulan negativamente la expresión de los genes, y participan en diferentes procesos celulares como apoptosis, diferenciación y desarrollo. Los miRNAs también participan en el inicio y progresión del cáncer, por lo cual algunos perfiles de su expresión han permitido mejorar las clasificaciones de ciertos tumores y la predicción de la sobrevivencia de los pacientes.⁸ Los resultados obtenidos en los ensayos de los microarreglos-DNA deben ser validados o verificados por medio de ensayos individuales en PCR de tiempo real.

De la genómica funcional a la proteómica. Como antes se expuso, el DNA es un archivo de información y las proteínas son las moléculas encargadas del trabajo celular, a través de su participación en las vías de señalización intracelular y extracelular de los principales procesos. El hecho de que exista una secuencia génica del DNA no garantiza la síntesis de su correspondiente proteína, ni sus

modificaciones postraducción. La fosforilación de las proteínas indica su estado activo; la sobreactivación de varias de ellas se ha asociado a la patogénesis de algunas enfermedades y puede representar un blanco terapéutico en protocolos clínicos de tratamiento. El término proteoma deriva de las proteínas expresadas por el genoma; éste refleja una lista de productos genéticos que pueden estar presentes, mientras que el proteoma refleja una imagen dinámica las proteínas presentes y de las funcionales. Las células expresan miles de proteínas diferentes, y cada una de ellas puede experimentar numerosas modificaciones en respuesta a microambientes diferentes. Se ha proclamado que la Proteómica es el siguiente paso después de la Genómica, la meta de los investigadores consiste en integrar una biblioteca completa de todas las proteínas celulares, ya que actualmente sólo se ha catalogado una pequeña cantidad de ellas. No hay una metodología de amplio uso y de amplia reproducibilidad para estudiar las proteínas, como la PCR en el estudio del DNA, debido a la variabilidad de los 20 aminoácidos que comprende su estructura, y a que la secuenciación de cada proteína es relativamente lenta y requiere de un gran esfuerzo metodológico.^{1,7}

El primer paso para estudiar la función de las proteínas es su purificación, y la principal técnica para separar las proteínas aún es la electroforesis en dos dimensiones (G2D), que separa las proteínas por su peso, carga, solubilidad y afinidad. Así, las proteínas individuales son separadas de acuerdo a su peso y carga en capas de gel; a continuación se separan del gel, para luego analizarlas por medio de otro tipo de ensayos. La visualización de manchas de proteínas en el gel requiere elevadas cantidades de proteína (del orden de miligramos) equivalentes al del contenido de miles de células específicas que interesa estudiar, por lo que una manera óptima de obtener proteínas representativas de poblaciones celulares puras es emplear la LCM.

Aplicaciones de ensayos de expresión del DNA en la práctica clínica. Aunque muchos investigadores se han mostrado entusiasmados al trasladar el uso de los ensayos de expresión génica a la práctica clínica, otros advierten que esto sólo podrá hacerse cuando se instituyan controles de alta calidad. Ntzani e Ioannidis⁹ y Dupuy y Simon¹⁰ analizaron un numeroso grupo de estudios sobre los perfiles de la expresión génica en pacientes con cáncer, y encontraron que algunos patrones específicos de dicha expresión se asociaron a respuestas particulares de tratamiento. No obstante, observaron en su análisis que varios de estos estudios presentaban limitaciones metodológicas en su realización, y por ello concluyeron que se necesitan

estudios adicionales que incluyan series numerosas, con diseños clínicos adecuados, aplicación de métodos de validación y con análisis estadísticos adecuados, antes de que puedan ser trasladados a la práctica clínica.

Entre algunos estudios de expresión de genes que cumplieron estos criterios, se encuentran los de van't Veer, van de Vijver y colaboradores,^{11,12} sobre la identificación de 70 genes asociados al riesgo de desarrollar metástasis distantes en pacientes con cáncer de mama y ganglios negativos (a partir de microarreglos que contenían 25,000 oligonucleótidos); su utilidad clínica fue validada interna y externamente (con una cohorte de 307 pacientes a quienes se hizo seguimiento durante 13.6 años). Para facilitar el uso de este microarreglo en la práctica clínica, los 70 genes identificados como marcadores pronósticos, se trasladaron a un microarreglo simplificado denominado MammaPrint, el cual emplea sólo 1900 sondas. La prueba del MammaPrint mide el nivel de expresión de cada uno de los 70 genes en la muestra del cáncer de mama, y emplea un algoritmo específico para predecir la sobrevida del paciente a 10 años.¹³ En 2007, esta prueba fue validada por la *Food and Drug Administration* para su aplicación clínica, con lo cual se convirtió en el primer microarreglo de expresión de genes en cáncer que se emplea como herramienta diagnóstica.

Las pruebas de microarreglos de expresión de genes empiezan a formar parte de la rutina clínica. Sin embargo, cabe la posibilidad de que la información del transcrito (RNAm) no corresponda al perfil de la activación de las proteínas en las vías de señalamiento molecular intracelular. Esto se debe, en parte, a que el RNA transcrito no correlaciona con los eventos funcionales pos traducción como la fosforilación, glicosilación o las interacciones proteína-proteína (la fosforilación constituye el evento de activación que con más frecuencia se identifica en las proteínas). Por ello, el transcriptoma proporciona una imagen incompleta de la red molecular.

El Proyecto de los 1000 Genomas, iniciado en 2008, se propone secuenciar los genomas de al menos mil personas de distintas etnias de todo el mundo. Su objetivo es generar una base de datos más detallada y que sea de mayor utilidad que la disponible hasta la fecha, sobre la variación genética humana llamada "variantes estructurales". Mejorará y ampliará la información obtenida por el Proyecto HapMap, el cual identificó 100 regiones asociadas al riesgo de enfermedades como diabetes, cánceres de mama, próstata, y otras. Asimismo, el Proyecto de los 1000 Genomas analizará el genoma humano a un nivel de detalle no realizado anteriormente, para lo cual empleará secuenciadores masivos de alto rendimiento y generará tan sólo en tres años, 60 veces más información sobre los

mapas del DNA humano acumulados en los últimos 25 años, la cual estará accesible al público de manera gratuita (www.1000genomes.org).

► APLICACIONES DE LOS ENSAYOS PROTEÓMICOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En teoría, el camino más eficiente para identificar a los pacientes que responderán a una terapia dirigida molecularmente consiste en determinar (antes de iniciar el tratamiento) cuál vía de señalamiento intra/extracelular se halla sobreactivada en cada tumor.⁷ Esto idealmente se podría obtener con el análisis del material tisular tomado por biopsia. En general, las tecnologías proteómicas tienen limitaciones cuando la muestra es pequeña (menor al equivalente de miles de células) y/o contiene células no representativas (población heterogénea).

La manera más fácil de realizar un estudio proteómico consiste en comparar los proteomas en dos condiciones, tejido normal y tejido tumoral, observar sus diferencias, para lo cual se debe emplear como apoyo la información contenida en bases de datos como *Protein Data Bank*. Para realizar el análisis proteómico, inicialmente se separa la proteína de interés del resto, mediante electroforesis bidimensional en geles de poliacrilamida, luego se purifica/concentra por medio de diversos tipos de cromatografía (de filtración en gel, de intercambio iónico, de afinidad) o por cromatografía líquida de alta presión (HPLC), para finalmente secuenciarla (por fraccionamiento bioquímico en péptidos y luego por degradación de Edman) o seleccionarla por la técnica de espectrometría de masas (separando los núcleos por su relación masa : carga, empleando en particular la espectrometría de desorción-ionización en matriz inducida por láser-MALDI, y de ionización por electrospray ESI) o por medio de los inmunoensayos con empleo de anticuerpos específicos. En virtud de que no hay tecnología alguna que amplifique las proteínas, con frecuencia se requiere obtener un lisado celular de muchos miles de células. Una segunda limitación que tiene la mayoría de las tecnologías proteómicas es su incapacidad para analizar proteínas nativas, ya que dichas tecnologías desnaturalizan y alteran su configuración tridimensional.^{1,7,14}

Los métodos inmunológicos para el estudio de proteínas aprovechan la especificidad de los anticuerpos por sus proteínas diana, un anticuerpo reconoce un dominio o grupo de aminoácidos en la molécula diana. Su uso se encuentra limitado, porque el número de anticuerpos es menor en relación al mayor número de proteínas a explorar.⁷ No obstante, cuando se logre bioproducir una amplia cobertura de anticuerpos, los inmunoensayos con anticuerpos específicos seguramente identificarán los

blancos, así como los defectos en las vías de señalización oncogénicas de las células tumorales.

Los microarreglos, micromatrices de proteínas o biochips constituyen una nueva tecnología de la proteómica, que permite identificar las interacciones proteína-proteína, modificaciones postraduccion, la variación que sufren las proteínas en distintas condiciones ambientales, los factores de transcripción activados o los blancos biológicamente activos de pequeñas moléculas. Además, los microarreglos de proteínas emplean comúnmente anticuerpos monoclonales para identificar proteínas específicas, detectan su concentración en rango de femtomolas, por ello su sensibilidad y especificidad son muy elevadas.^{1,14} Otras moléculas empleadas en la captura de las proteínas en los biochips son ácidos nucleicos, receptores, enzimas, aptámeros u otras proteínas. En los chips de proteínas, los métodos de detección más frecuentes son similares a los de los chips de DNA, como fluorescencia, quimioluminiscencia o colorimetría (con cromógenos). El bioanálisis de los datos se representa gráficamente en forma de mapa “caliente” (heat map), y se organiza a partir de un análisis bayesiano en el que se infiere la estimación. Hay dos principales clases de microrreglos proteómicos: (1) los ensayos de fase hacia delante (FPA) donde las moléculas cebadoras se depositan en la superficie del chip (generalmente anticuerpos) y atraen a la proteína de interés, que es reconocida por un segundo anticuerpo marcado; (2) ensayos de fase inversa, (RPA), donde el lisado celular (que puede contener muchas proteínas) se adhiere a la laminilla y funciona como cebador, luego se agregan diferentes anticuerpos específicos marcados que identifican las proteínas de interés.^{7,14} Los microarreglos FPA generalmente emplean dos anticuerpos para reconocer una proteína, uno cebador y otro marcador (contra diferente epítipo); esta característica los torna menos prácticos.

En contraste, los RPA sólo utilizan un anticuerpo; la muestra a examinar (lisado en diferentes diluciones) se inmoviliza en la rejilla del microarreglo y de esta manera el ensayo sirve para múltiples muestras, para lo cual emplea uno o diferentes anticuerpos, en forma simultánea. Con los RPA es posible identificar diferentes proteínas, así como sus modificaciones postraduccion (proteínas fosforiladas con anticuerpos específicos anti-fosfoproteína), y se puede lograr una sensibilidad de detección en picomoles (contenido equivalente al de 10-100 células). El análisis con los RPA de los lisados celular o tisular, permite explorar cuantitativamente las vías de señalamiento intracelular y extracelular con alta sensibilidad y especificidad.¹⁵ Estos microarreglos también se utilizan en el análisis de expresión diferencial de proteínas en

células cancerosas o en tejidos tumorales con el fin de identificar biomarcadores, monitorear la respuesta celular a diferentes drogas o para explorar y mapear las vías de señalamientos moleculares. La gran ventaja de los RPA es su capacidad de detección simultánea de una gran cantidad de proteínas (en concentraciones de nano-picomolas) y/o muestras –lo que no se puede lograr con los ensayos convencionales de *Western blot* o ELISA (que además requieren concentraciones de micro-nanomolas– y la alta reproducibilidad de sus resultados (en comparación con *Western blot* y FPA). La implementación exitosa de esta tecnología requiere la disponibilidad de anticuerpos específicos de alta calidad, en particular que sean capaces de identificar las modificaciones postraduccion. Antes de emplear los anticuerpos específicos contra proteínas específicas en los microarreglos proteómicos, los anticuerpos deben validarse mediante ensayos de *Western blot*, bajo idénticas condiciones a las del ensayo de RPA. Para llevar a cabo este último, se diluye el lisado en diferentes proporciones, luego se coloca y fija en las placas de microarreglo, posteriormente se agrega el anticuerpo primario seguido del anticuerpo secundario, y se realiza la detección con un sistema de amplificación de la señal.

El reto actual que enfrentan los consorcios internacionales, como el *Human Proteome Organization* y el *Human Protein Atlas*,^{16,17} consiste en generar de bibliotecas integrales de anticuerpos, ligandos y sondas específicas que identifiquen todas las proteínas celulares. La lista de anticuerpos que ha mostrado adecuada especificidad a diversas proteínas a través de ensayos de *Western blot*, se encuentra en las bases de datos <http://discover.nci.nih.gov/abminer> y <http://mtt.uscancer.org>.

La tecnología RPA ha hecho posible la identificación de las proteínas sobreactivadas en las vías de señalamiento oncogénicas en 90 líneas celulares de cáncer,¹⁸ establecer la relación de algunos perfiles proteómicos con la sobrevivencia de pacientes con cáncer de próstata, linfomas y rhabdomyosarcoma,¹⁹⁻²¹ así como la determinación de las diferencias en las vías de señalamiento intracelular entre el tumor primario y sus lesiones metastásicas (como en cáncer de colon y sus metástasis hepáticas o en el cáncer de ovario y sus metástasis en el epiplón).^{7,22} Los perfiles moleculares entre el tumor primario y sus metástasis son diferentes, y estos cambios pueden funcionar como biomarcas críticas para diseñar terapias moleculares. En la actualidad, esta tecnología se aplica en diferentes protocolos clínicos de tratamiento para diferentes tipos de cáncer; la respuesta terapéutica puede monitorearse mediante el registro de los cambios en el nivel proteómico de las moléculas blanco en las vías de señalamiento oncogénicas. Probablemente los principales requisitos para emplear los

RPA en el laboratorio clínico son la estandarización de las actuales o futuras plataformas de chips de proteínas, así como la unificación, simplificación y estandarización de sus sistemas de análisis bioinformático para la simplificar la interpretación clínica.

Una de las aplicaciones prometedoras de las metodologías proteómicas es la detección de cánceres en sus etapas incipientes mediante la identificación de biomarcas (proteínas o péptidos fosforilados) en fluidos del cuerpo como suero, orina o saliva. Para la determinación en suero de la diferentes variedades de proteínas, sus fragmentos, isoformas y péptidos, se ha denominado a los que son menores de 50,000 dalton, peptidoma sérico (perfil peptídico), dado que la información que éste refleja permite reconocer miles de fragmentos peptídicos, derivados de los eventos enzimáticos celulares y extracelulares. En la circulación, diferentes especies de proteínas pueden adoptar diferentes isoformas, debido a las modificaciones postraduccionales, que varían en tamaño o en su unión a proteínas transportadoras (como albúmina). Pongamos por caso, cuando existe desequilibrio entre proteasas e inhibidores de proteasas extracelulares, se detecta un peptidoma sérico alterado. Algunos de los primeros estudios han podido encontrar cambios en el peptidoma sérico de pacientes con ciertos tumores malignos. Lowenthal y colaboradores.²³ demostraron cambios en los fragmentos proteína BRCA2, que tenían diferentes tamaños, en mujeres con riesgo elevado para desarrollar cáncer de ovario, en pacientes con cáncer de ovario en etapas incipientes y en quienes lo padecían en etapas avanzadas. Kim y colaboradores.²⁴ examinaron 35 biomarcas séricas de 98 pacientes con cáncer de mama, y encontraron que las concentraciones del factor de crecimiento epidérmico, del ligando soluble de CD40 y de la proapoptina A1 fueron mayores en comparación con los del grupo control.

Dadas las limitaciones actuales de las metodologías proteómicas para la identificación de biomarcadores en cáncer, se requiere el descubrimiento de nuevas generaciones de tecnologías probablemente basadas en inmunoensayos (como la inmuno-espectrometría de masas y la espectrometría de masas marcada con isótopos),²⁵⁻²⁷ que tengan la capacidad de determinar con mayor sensibilidad y especificidad (altos niveles de resolución y reproducibilidad) la identidad y el tamaño de estos biomarcadores.

Los estudios proteómicos presentes y futuros tendrán gran aplicación traslacional en los pacientes con cáncer; sus análisis basados en perfiles proteómicos podrán ser aplicados a corto plazo por el equipo clínico que atiende al paciente, como complemento de los estudios

histopatológicos y de imagen, ya que será posible identificar las principales moléculas en las vías oncogénicas de los tumores de cada individuo. El análisis proteómico y genómico de lesiones tumorales recurrentes puede constituir la base para darle una nueva dirección racional a la terapéutica. Este cambio tendrá repercusiones directas en la práctica clínica, ya que impacta en todas las fases cruciales del cuidado y manejo del paciente con cáncer.

► AGRADECIMIENTOS

Hago patente mi reconocimiento a la Sra. Adriana Medina por su valiosa colaboración en la búsqueda documental.

Asimismo a la Sra. Margarita Castillo por su valiosa colaboración en la revisión de la redacción de este documento.

REFERENCIAS

1. Liotta LA, Belluco C, Pericoin EFIII. Genomics and Proteomics. En DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer. Principles & practice of oncology, 8th ed. Wolters Kluwer, Lippincott, Williams & Wilkins 2008:13-34.
2. Hunter DJ. Gene-environment interactions in human disease. Nat Rev Genet 2005;6:287-298.
3. Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. Nat Rev Genet 2005;6:95-108.
4. Byers T, Barrera E, Fontham E, et al. A midpoint assessment of the American Cancer Society challenge goal to have the U.S. cancer mortality rates between the year 1900 and 2015. Cancer 2006;107:396-405.
5. Gold JS, Tang LH, Gonen M, Coit DG, et al. Utility of a prognostic nomogram designed for gastric cancer in predicting outcome of patients with R0 resected duodenal adenocarcinoma. Ann Surg Oncol 2007;14:3159-3167.
6. Kattan MW, Vickers AJ, Yu C, Bianco FJ, Cronin AM, Eastham JA, et al. Preoperative and postoperative nomograms incorporating surgeon experience for clinically localized prostate cancer. Cancer 2009;115:1005-10.
7. Pericoin EF III, Bichsel VE, Calvert VS, et al. Mapping molecular networks using proteomics: a vision for patient-tailored combination therapy. J Clin Oncol 2005;23:3614-3621.
8. Tong AW, Nemunaitis J. Modulation of miRNA activity in human cancer: a new paradigm for cancer gene therapy? Cancer Gene Therapy 2008;15:341-355.
9. Ntzani EE, Ioannidis JP. Predictive ability of DNA microarrays for cancer outcomes and correlates: an empirical assessment. Lancet 2003;362:1439-1444.
10. Dupuy A, Simon RM. Critical review of publisher microarrays studies for cancer outcome and guidelines on statistical analysis and reporting. J Natl Cancer Inst 2007;99:147-157.
11. van't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Bernards R, Friend SH. Expression profiling predicts outcome in breast cancer. Breast Cancer Res 2003;5:57-58.
12. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002;347:1999-2009.
13. Glas AM, Floore A, Delahaye LJ, et al. Converting a breast cancer microarray signature into a high-throughput diagnostic test. BMC Genomics 2006;7:278.
14. Liotta LA, Espina V, Mehta A, et al. Protein microarrays: Meeting analytical challenges for clinical applications. Cancer Cell 2003;3:317-325.
15. Spurrier S, Ramalingam S, Nishizuka S. Reverse-phase protein lysate microarray for cell signaling analysis. Nat Protoc 2008;3:1796-808.
16. Ponten F, Jirstrom K, Uhlen M. The Human Protein Atlas—a tool for pathology. J Pathol 2008; 216:387-393.
17. Berglund L, Bjorling E, Oksvold P, et al. A gene-centric Human Protein Atlas for expression profile based on antibodies. Mol Cell Proteomics 2008;7:2019-2027.
18. Mendes KN, Nicorici D, Cogdell D, Tabas I, Yli-Harja O, Guerra R, et al. Analysis of signaling pathways in 90 cancer cell lines by protein lysate array. J Proteome Res 2007;6:2753-2767.

19. Paweletz CP, Charboneau L, Bischel E, et al. **Reverse phase protein microarrays** which capture disease progression show activation of pro-survival pathways at the cancer invasion front. *Oncogene* 2001;20:1981-1989.
20. Zha H, Raffeld M, Charboneau L, Pittaluga S, Kwak LW, Petricoin E 3rd, et al. Similarities of prosurvival signals in BCL-2 positive and Bcl-negative follicular lymphoma identified by reverse phase protein microarray. *Lab Invest* 2004;84:235-244.
21. Petricoin EF 3rd, Espina V, Araujo RP, et al. **Phosphoprotein pathway mapping**: akt/mammalian target of rapamycin activation is negatively associated with childhood rhabdomyosarcoma survival. *Cancer Res* 2007;67(7):3431-3440.
22. Sheehan KM, Calvert VS, Kay EW, et al. Use of reverse-phase protein microarrays and reference standard development for molecular network analysis of metastatic ovarian carcinoma. *Mol Cell Proteomics* 2005;4:346-355.
23. Lowenthal MS, Mehta AI, Frogale K, et al. Analysis of albumin-associated peptides and proteins from ovarian cancer patients. *Clin Chem* 2005;51:1933-1945.
24. Kim BK, Lee JW, Park PJ, Shin YS, Lee WY, Lee KA, et al. The multiplex bead array approach to identifying serum biomarkers associated with breast cancer. *Breast Cancer* 2009;11(2):R22 Epub 2009 Apr 28.
25. Yingchun Z, Wai-Nang PL, Gary GX. Quantitative proteomics and biomarker discovery in human cancer. *Expert Rev Proteomics* 2009;6:115-118.
26. Hashiguchi T, Tanaka K, Lee LJ, et al. Diagnostic value of serum peptidome analyses for protease activated pathological conditions beyond cancer diagnosis. *Med Hypotheses* 2009; May 26 (Epub ahead of print).
27. Anderson NL, Anderson NG, Pearson TWI. A human proteome detection and quantitation Project. *Mol Cell Proteomics* 2009;8:883-886.

Linfoma Hodgkin asociado a timofibrolipoma: reporte de un caso

Hodgkin's Lymphoma and thymofibrolipoma association. A case report

Páez-Aguirre Sandra Flor,¹ Reyes-Barbosa Dora Alicia,² Archundia-González Ana Tricia.³

▷ RESUMEN

Se presenta el caso de una adolescente con linfoma de Hodgkin y esclerosis ganglionar asociados a timofibrolipoma, quien inicialmente manifestó síntomas generales, adenopatías periféricas y masa mediastinal. Se la trató con quimio y radioterapia, terapéuticas que lograron la desaparición de los síntomas y de la adenopatía periférica, pero hubo persistencia de la masa mediastinal, lo que obligó a la toma de biopsia con base en la cual se emitió el diagnóstico de timofibrolipoma.

Palabras clave: Linfoma Hodgkin, timofibrolipoma, México.

▷ ABSTRACT

A female adolescent with nodular sclerosing Hodgkin's lymphoma associated with thymofibrolipoma. She started with general symptoms, peripheral adenopathy and mediastinal mass; the treatment was chemo and radiotherapy, symptoms and peripheral adenopathy disappeared, but mediastinal mass persisted, a biopsy was made with diagnostic of thymofibrolipoma.

Key words: Hodgkin's lymphoma, thymofibrolipoma, Mexico.

▷ INTRODUCCIÓN

El linfoma de Hodgkin es una neoplasia maligna frecuente en edad pediátrica, que tiene un pronóstico excelente con los tratamientos de quimio y radioterapia convencionales. El timofibrolipoma constituye una variante del timolipoma, que presenta amplias bandas fibrosas que atraviesan los componentes adiposo y tímico.¹ El timolipoma es un tumor benigno del timo, poco frecuente, de crecimiento lento, compuesto de tejido adiposo maduro

y tejido tímico normal. Puede alcanzar gran tamaño sin causar síntomas y frecuentemente se descubre como un hallazgo radiológico. El timolipoma comprende de 2% a 9% de los tumores mediastinales del timo. A pesar de su rareza, se debe considerar en el diagnóstico diferencial de tumores mediastinales anteriores,² ya que puede asociarse a miastenia gravis, anemia, taquicardia paroxística por compromiso vagal, enfermedad de Graves y linfoma de Hodgkin; en niños se relaciona con hipoplasia eritrocítica, hipogamaglobulinemia y asma bronquial.³

1Servicio de Oncología Pediátrica

2Coordinación de Pediatría

3Servicio de Radiología e Imagen
CMN 20 de Noviembre. ISSSTE.

Correspondencia: Dra. Sandra F. Páez Aguirre. Av. Félix Cuevas 540, Col. Del Valle. México D.F. C.P. 03000. Teléfono: 5200 5003 Ext. 14338. Correo electrónico: sandra_fpa@hotmail.com

Imagen 1.

Radiografía simple de tórax, donde se observa una gran masa mediastinal.



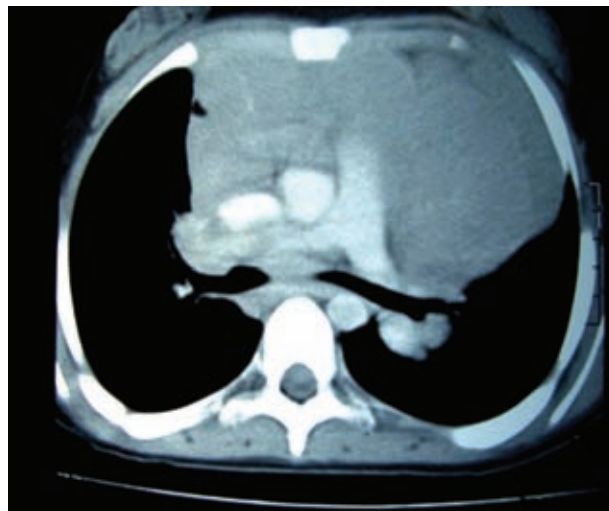
Este tumor tiene características imagenológicas en la tomografía axial computada (TAC) y la resonancia magnética (MRI) que hacen posible su diagnóstico preoperatorio. En la TAC se observa como una masa voluminosa sólida, bien delimitada, con componente adiposo, sin provocar el efecto de masa; su tratamiento es quirúrgico.

► INFORME DE CASO

Adolescente femenino de 12 años de edad con antecedentes de cáncer materno en cinco miembros de la familia, con un cuadro de seis meses de evolución con deterioro de su estado general (astenia, adinamia, hiporexia, fiebre vespertina hasta de 38, pérdida de 8 kg de peso) y adenopatías periféricas. En la exploración física se percibe conglomerado ganglionar supraclavicular derecho e izquierdo de 5 cm por 3 cm, red venosa colateral en la cara antero-superior de hemitórax izquierdo, hipoventilación superior izquierda con matidez a la percusión; el resto de la exploración resulta negativa. Los exámenes de laboratorio fueron normales, excepto la velocidad de sedimentación globular 30 mm/60 min. La radiografía de tórax mostró una gran masa en el mediastino (**Imagen 1**); la tomografía axial computarizada de tórax reveló una imagen lobulada, hiperdensa hacia el parénquima pulmonar, localizada en el mediastino medio, anterior y superior, que desplazaba la silueta cardíaca hacia abajo y hacia el lado izquierdo, la cual mostraba reforzamiento leve cuando se aplicó contraste. Además, comprimía, en su porción

Imagen 2.

Corte tomográfico que muestra una imagen lobulada hiperdensa en dirección del parénquima pulmonar, que se ubica en el mediastino medio, anterior y superior.



posterior, ambos hilos sin obliterarlos; el parénquima pulmonar sin alteraciones (**Imagen 2**).

La tomografía axial computarizada de abdomen y la serie ósea metastásica resultaron negativas. Se le realizó un ecocardiograma que resultó normal. Sólo la biopsia incisional del conglomerado ganglionar supraclavicular derecho resultó compatible con linfoma de Hodgkin y esclerosis ganglionar; la inmunohistoquímica muestra CD 45 y CD 20 positivos en células de Reed-Sternberg, CD 15 y CD 30 positivos focales en células de Reed-Sternberg.

Por estas evidencias, se inició el tratamiento quimioterápico, con ciclos alternos de ciclofosfamida-vincristina-prednisona/doxorubicina-vinblastina-bleomicina-dacarbazina (COP/AVBD). Después del primer ciclo de quimioterapia, desaparecieron los síntomas generales, la adenopatía periférica y hubo disminución de la masa mediastinal; después de tres ciclos de tratamiento se observó persistencia del ensanchamiento mediastinal. Se optó entonces por aplicación de radioterapia en Mantle 25.2 Gy. En el monitoreo radiográfico posterior, se observó que aún perduraba el tumor mediastinal; razón por la que se le administraron dos ciclos más de COP/AVBD. Dado persistía la persistencia de la misma imagen, se decidió cambiar el tratamiento a ifosfamida-carboplatino-etopósido (ICE) de tres ciclos. Por estudios radiográficos se observó una masa residual (**Imagen 3**), por lo que a la paciente se le realizó una toracotomía de exploración; con la que se localiza masa tímica, adherida al pericardio y grandes vasos;

Imagen 3.

Radiografía simple de tórax (de seguimiento) que muestra persistencia de un leve ensanchamiento mediastinal.



se tomó biopsia, que en el análisis histopatológico señaló timofibrolipoma. Por este dato, la decisión a la que llegó fue a la vigilancia de la evolución de la paciente. En la actualidad, su control con placas radiográficas ha revelado que la masa mediastinal permanece sin cambios y sin repercusión clínica evidente.

► DISCUSIÓN

Se sabe que existe asociación entre linfoma de Hodgkin y timolipoma, sin embargo, la presentación de ambas patologías es rara y, hasta ahora, se desconoce la causa de esta asociación.^{4,5} En niños, resultan malignos 83 % de los tumores del mediastino;⁶ el linfoma de Hodgkin representa 25% a 30% de todos los linfomas.⁷ La variedad denominada

esclerosis ganglionar del linfoma de Hodgkin es bien conocida, dado que se manifiesta con masa mediastinal anterior, que incluye al timo.⁸ Dada esta característica, inicialmente no se sospechó en la coexistencia de un tumor benigno, amén de que en la tomografía de tórax no se observó que hubiera tejido graso (el componente fibroso en este tumor le confirió un cambio en la imagen típica tomográfica). La persistencia de la masa mediastinal, a pesar del tratamiento de primera y segunda líneas, así como de radioterapia, obligó a la búsqueda de otra patología mediante toma de biopsia.

En nuestro servicio es el primer caso de linfoma de Hodgkin asociado a timofibrolipoma. Cuando hay persistencia de una masa mediastinal en un paciente con linfoma de Hodgkin, después administrar el tratamiento adecuado, debe tenerse en cuenta la posibilidad de otros tumores concomitantes dependientes del timo.⁹ Actualmente, ya disponemos de la tomografía con emisión de positrones, con la que se hace posible la diferenciación entre tumores benignos y malignos.¹⁰

REFERENCIAS

1. Ming TS, Sheung FK, Ming JH, et al. Thymoliposarcoma. *Ann Thorac Surg* 2003;76:2082-2085.
2. Param S, Pacheco B, Valenzuela M. Timolipoma mediastínico: caso clínico. *Rev Chil Pediatr* 2000;71(1):46-49.
3. Kitano Y, Yocomori K, Kataoba T, Narita M. Giant thymolipoma in a child. *J Pediatr Surg* 1993;28:1622-25.
4. Pillai R, Yeoh N, Addis B, et al. **Thymolipoma in association with Hodgkin's Disease.** *Jour Thor Cardio Surg* 1985;90(2):306-308.
5. Battaglia S, Barbolini G, Botticelli AR. Thymoma mimicking Hodgkin's disease of the thymus. *Pathol Res Practice* 1981;172(1-2):205-210.
6. Zawitkowska-Klaczyska, et al. Primary chest tumours in children. *Ann Univ Mariae-Curie-Skłodowska Med* 2003;58(2):106-110.
7. Strollo DC, Rosado ML, Jett JR. Primary Mediastinal Tumors. *Chest* 1997;112(5):1344-1357.
8. Rios A, Torres J, Galindo PJ, Alonso JL, Parrilla P. Primary thymic lymphomas. *Rev Española* 2006;206(7):326-331.
9. Hasserjian RP, Strobel P, Marx A. Pathology of thymic tumors. *Sem Thor Cardio Surg* 2005;17(1):2-11.
10. Kaddour AA, Mlika M, Djilani H, El Mezni F. Primary thymic Hodgkin's lymphoma: A rare mediastinal mass. *Resp Med CME* 2008;1:48-50.

Discurso del Dr. Rogelio Martínez Macías en su toma de posición como Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) 2010-2011

Speech the occasion of making position as President of the Mexican Society of Oncology (SMeO) 2010-2011

Dr. José Ángel Córdova Villalobos, Secretario de Salud de México; Dr. Pedro Mario Escudero de los Ríos, Presidente de la Sociedad Mexicana de Oncología; Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo, Vicepresidente de la Academia Mexicana de Cirugía; Dr. Arturo Beltrán Ortega, Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México; Dr. Ramiro Jesús Sandoval, Secretario de Servicios a la Comunidad de la Universidad Nacional Autónoma de México; Dr. Pedro Luna Pérez, Vicepresidente del Consejo Mexicano de Oncología, colegas, señoras y señores:

La Sociedad Mexicana de Oncología es ahora una asociación desarrollada y fortalecida, gracias al esfuerzo, visión y trabajo que, en mayor o menor medida, han realizado las mesas directivas que me han antecedido, y también, gracias a la evidente colaboración de una cantidad importante de sus miembros, quienes aportan sus ideas y trabajo a nuestra Sociedad.

La mesa directiva que hoy termina su periodo, merece mi más sincero reconocimiento por el trabajo realizado, y debo resaltar, en especial, la labor efectuada por el Dr. Pedro Escudero de los Ríos, quien supo cristalizar todas sus metas de inicio y dar buen cauce a las ideas y opiniones de otros.

Con estos antecedentes y con el mayor gusto, satisfacción e ilusión, asumo la responsabilidad de la presidencia de nuestra Sociedad, con plena conciencia de que actualmente no basta con ser sólo promotor y difusor de la cultura médica oncológica en nuestro país, sino que las responsabilidades adquiridas por la Sociedad, así

como las necesidades propias del desarrollo de la oncología, nos obligan a tener una actitud no sólo propositiva sino también proactiva para consolidar de los proyectos ya iniciados.

Sabemos que es grave el problema del cáncer en México, no sólo por lo letal de la enfermedad, sino porque resulta claro que el número de ciertos tumores tiende a incrementarse, independientemente de la actual y creciente esperanza de vida que tienen al nacer los mexicanos, lo que seguramente dará oportunidad a la aparición de nuevos casos.

Por otra parte, sabemos que, con frecuencia, el diagnóstico de algunas neoplasias se efectúa en forma tardía, cuando ya hay pocas posibilidades de curación. Además, muchos tratamientos los realizan médicos no oncólogos o bien oncólogos que utilizan como único criterio su experiencia personal, lo que impide alcanzar los objetivos que serían deseables para los pacientes con cáncer.

En estas circunstancias, nuestra Sociedad, que tiene el privilegio de congrega a los oncólogos más prestigiados del país, debe asumir nuevas responsabilidades y nuevos retos, ya que la lucha contra el cáncer no se puede librar tan solo con el esfuerzo individual, ni tampoco únicamente con el esfuerzo aislado de cada institución, pues que no se puede permitir que la atención en las diferentes instituciones sea heterogénea.

La lucha en contra de esta enfermedad debe realizarse con el esfuerzo colectivo y consensado de los especialistas, mediante una renovación constante de

conocimientos, revisión continua de nuestros resultados en los diferentes tratamientos, con análisis comparativos de las experiencias nacionales e internacionales, con un sentido de crítica constructiva y con propuestas de solución.

Sin duda alguna, para el logro de estas metas debe haber mayor estímulo a la investigación y educación médica continua, no sólo de los oncólogos, sino de los médicos no oncólogos, dado que en muchas ocasiones son el primer nivel con el que establece contacto el paciente con cáncer.

Asimismo, es necesario idear estrategias de difusión sobre la oncología a la población nacional, y mantener un diálogo constante con las autoridades de salud para informarles los avances y los problemas que enfrentamos, con el fin de se puedan plantear las estrategias a seguir, sobre todo en el campo de la prevención.

Baste citar un solo un ejemplo para valorar el potencial de nuestra Sociedad: uno de los proyectos que ha sido imposible de consolidar en México, y que representa un obstáculo al momento de reportar nuestros resultados, es la imposibilidad de llevar a cabo estudios multicéntricos. Consideramos que, con el recientemente creado Comité de Investigación de la SMeO, que es plural en cuanto a la participación de investigadores de diferentes instituciones, y que no tiene un plazo perentorio, como una mesa directiva, y trabaja a nombre de la Sociedad y no de un nombre propio, se abre la posibilidad de concretar no sólo trabajos multicéntricos, sino también de dar apoyo a las instituciones de nuestro país con el fin de reactivar proyectos muertos y que son fundamentales, como el

Registro Histopatológico de las Neoplasias en México (RHNM), que dejó de operar desde el año 2003.

Con estos y muchos más objetivos, esta mesa directiva asume su responsabilidad y se compromete a llevar a cabo todas sus actividades académicas con el más alto nivel de calidad posible. Se estimulará la investigación, no sólo con el Comité ya mencionado, que tiene ya varios proyectos de inicio, sino también con mayores estímulos económicos a los mejores trabajos que se presenten el congreso. Se buscará la expansión de nuestro órgano informativo (Revista GAMO), así como la revisión y actualización de nuestra página en internet. Además se alentará la participación activa de todos los comités creados y de los gobernadores de capítulo en los estados del República Mexicana.

Cabe destacar, que la creación de un Comité de Consensos Oncológicos Nacionales tiene como sustento la necesidad de jerarquizar las patologías neoplásicas, de agendar acuerdos y hacer una revisión de los ya existentes, con el fin de unificar métodos de estudio y programas terapéuticos que sirvan para emitir recomendaciones elaboradas por expertos, que serán propuestas a las autoridades en salud para que les confieran un peso específico.

Finalmente, quiero expresar, a nombre de esta nueva mesa directiva, de todos los comités y de los gobernadores de capítulo, nuestra disposición de escuchar y servir a nuestros socios, a quienes invitamos a seguir luchando, con renovados bríos, por el fortalecimiento de nuestra Sociedad, mediante una participación activa, ya que el esfuerzo conjunto redundará en el engrandecimiento de la oncología mexicana.



Dr. Rogelio Martínez Macías
Presidente de la Sociedad Mexicana
de Oncología A. C. 2010-2011
Hospital General de México O.D.
Jefe de la Unidad de tumores mixtos

Aceptación de cesión de la propiedad de los derechos de autor



(Este formato debe ser enviado con todos los manuscritos sometidos a consideración y debe ser firmado por todos los autores del mismo)

“Los autores que firman al calce están de acuerdo con transferir la propiedad de los derechos de autor del manuscrito titulado:

a la Sociedad Mexicana de Oncología, en el caso de que éste sea aceptado para su publicación. Los autores están de acuerdo también que, en caso aceptado, la Sociedad Mexicana de Oncología publique el artículo en un número subsiguiente de la Gaceta Mexicana de Oncología, así como en cualquier otro medio de difusión electrónica. Estos autores declaran que están enterados y de acuerdo con el orden de autoría señalado en el manuscrito original, que tuvieron una participación en el estudio como para responsabilizarse públicamente de él y que aprobaron la versión final del manuscrito enviado a la Gaceta Mexicana de Oncología. Estos autores aseguran que el trabajo sometido es original; que la información contenida, incluyendo Tablas, Imágenes y fotografías, no han sido publicadas previamente o está en consideración en otra publicación; que de ser publicado no se violarán derechos de autor o de propiedad de terceras personas y que en su contenido no constituye una violación a la privacidad de los individuos en estudio. Estos autores afirman que los protocolos de investigación con seres humanos o con animales recibieron aprobación de la(s) institución(es) donde se realizó el estudio”.

Autor responsable	(1) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
Otros Autores	(2) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(3) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(4) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(5) _____ (nombre completo)	_____ (firma)
	(6) _____ (nombre completo)	_____ (firma)

Fecha: _____

PREMIO NACIONAL DE INVESTIGACIÓN EN ONCOLOGÍA 2010

Convocatoria

La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. consolida su compromiso al fomentar la Investigación de la oncología en sus diferentes modalidades terapéuticas. Para tal efecto, se establece el presente premio, como estímulo y reconocimiento para los Investigadores en México.

Categorías

Los trabajos aceptados participarán en una de las siguientes áreas de Investigación:

- Cirugía Oncológica
- Radioterapia
- Oncología Médica
- Oncología Pediátrica
- Ginecología Oncológica

1. Cada participante deberá seleccionar el área en donde concursará su trabajo.
2. El jurado designado por la Sociedad Mexicana de Oncología, estará conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en cada una de las áreas.
3. Las decisiones del Jurado serán inapelables.
4. La Sociedad Mexicana de Oncología, comunicará el dictamen **el viernes 24 de septiembre del 2010** en forma escrita a los participantes.
5. La premiación se llevara a cabo durante el XXVIII Congreso Nacional de Oncología a realizarse del 27 al 30 de Octubre del 2010, en el Hotel Fiesta Americana Coral Beach, Cancún.

Bases

1. Podrá concursar cualquier profesional de la salud o investigador nacional o extranjero residente en México que haya realizado su trabajo en Instituciones nacionales, ya sean públicas o privadas.
2. Sólo podrá concursar un candidato y su equipo en un área.
3. No participarán trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la Industria Farmacéutica.
4. Los miembros del jurado no podrán ser autores ni coautores de los trabajos de Investigación participantes de su misma categoría.
5. La Sociedad Mexicana de Oncología se reservará el derecho de publicar los resúmenes en las memorias del XXVIII Congreso Nacional de Oncología del 2010.
6. El autor deberá inscribirse al XXVIII Congreso Nacional de Oncología 2010, a fin de presentar su trabajo.
7. Los trabajos podrán ser publicados en la Revista Gaceta Mexicana de Oncología, reciban o no el premio. No se devolverán originales.
8. Los puntos no previstos en esta convocatoria, serán resueltos por la Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología.

Requisitos

1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
2. Deberán presentarse en español in extenso, de acuerdo con el contenido y secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con cinco copias y en CD).
3. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas, o nombre de la Institución donde se llevó a cabo.
4. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente Información:
 - Nombre completo, grado académico y posición institucional del investigador y colaboradores.
 - Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del investigador.
 - Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
 - Lugar donde se llevó a cabo la investigación participante.
5. Todos los trabajos deberán haber sido aprobados por los Comités de Investigación y/o Ética correspondientes, en los casos que haya lugar.
6. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en el formato proporcionado por la Sociedad Mexicana de Oncología, el cual se podrá obtener:
 - En la página electrónica de la Sociedad Mexicana de Oncología o solicitándola directamente en la sede de la Sociedad Mexicana de Oncología.
7. Los trabajos deberán enviarse a:
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
Tuxpan No. 59 PH Col. Roma Sur C.P. 06760 México; D.F.
smeo@prodigy.net.mx
8. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta **el jueves 22 de Julio del 2010**, a las 16:00 hrs.
9. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y los requisitos de la presente convocatoria.

Premiación

1. Sólo habrá un primer lugar para cada área.
2. El premio será de:
 - \$20,000 M.N. para cada área.
 - Diploma para el autor.
 - Constancia para el autor y coautores.
 - Se otorgará un diploma de reconocimiento a las Instituciones donde se realizaron los trabajos ganadores.
3. El premio podrá ser declarado desierto en cualquier área, si a juicio del jurado ningún trabajo reúne los estándares de calidad requeridos.

PREMIO DE INVESTIGACIÓN EN ONCOLOGÍA PARA MÉDICOS RESIDENTES 2010

Convocatoria

La Sociedad Mexicana de Oncología, A.C. con el objeto de fomentar el interés por la investigación, como parte del proceso de preparación del Médico residente, establece el Premio al mejor trabajo de investigación en las diferentes áreas de la oncología (Cirugía Oncológica, Radioterapia, Oncología Médica, Oncología Pediátrica y Ginecología Oncológica)

Categorías

Los trabajos aceptados participarán en una de las siguientes áreas:

- Investigación Básica
 - Investigación Clínica
1. Cada participante deberá seleccionar el área en donde concursará su trabajo.
 2. El jurado designado por la Sociedad Mexicana de Oncología, estará conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en cada una de las áreas.
 3. Las decisiones del Jurado serán inapelables.
 4. La Sociedad Mexicana de Oncología, comunicará el dictamen **el viernes 24 de septiembre del 2010** en forma escrita a los participantes.
 5. La premiación se llevara a cabo durante el XXVIII Congreso Nacional de Oncología a realizarse del 27 al 30 de Octubre del 2010, en el Hotel Fiesta Americana Coral Beach, Cancún.

Bases

1. Podrá concursar cualquier Médico Residente en Oncología que pertenezca a una Institución del Sector Salud de México, con programa académico avalado por una Universidad reconocida.
2. Sólo podrá concursar un candidato y su equipo en un área.
3. No participarán trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la Industria Farmacéutica.
4. Los miembros del jurado no podrán ser autores ni coautores de los trabajos de Investigación participantes de su misma categoría.
5. La Sociedad Mexicana de Oncología se reservará el derecho de publicar los resúmenes en las memorias del XXVIII Congreso Nacional de Oncología del 2010.
6. El autor deberá inscribirse al XXVIII Congreso Nacional de Oncología del 2010 a fin de presentar su trabajo.
7. Los trabajos podrán ser publicados en la Revista Gaceta Mexicana de Oncología, reciban o no el premio. No se devolverán originales.
8. Los puntos no previstos en esta convocatoria, serán resueltos por la Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología.

Requisitos

1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
2. El autor deberá enviar una carta constancia de la Jefatura de Enseñanza de su respectiva Institución que avale que está cursando la especialidad en oncología.
3. Deberán presentarse en español in extenso, de acuerdo con el contenido y secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con cinco copias y CD).
4. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas, o nombre de la Institución donde se llevó a cabo.
5. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente Información:
 - Nombre completo, grado académico y posición institucional del investigador y colaboradores.

- Dirección, teléfono, fax y correo electrónico del investigador.
 - Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
 - Lugar donde se llevó a cabo la investigación participante.
6. Todos los trabajos deberán haber sido aprobados por los Comités de Investigación y/o Ética correspondientes, en los casos que haya lugar.
 7. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en el formato proporcionado por la Sociedad Mexicana de Oncología, el cual podrá encontrar:
 - En la página electrónica de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
 - Solicitándola directamente en la sede de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
 8. Los trabajos deberán enviarse a la:
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
Tuxpan No. 59 PH Col. Roma Sur
C.P. 06760 México; D.F.
smeo@prodigy.net.mx
 9. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta **el jueves 22 de Julio del 2010**, a las 16:00 hrs.
 10. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y los requisitos de la presente convocatoria.

Premiación

1. Sólo habrá un primer lugar para ambas áreas.
2. El premio será de:
 - Una beca completa (inscripción, transportación aérea, hospedaje y alimentos) para asistir a un congreso de la especialidad internacional en el extranjero.
 - Diploma para el autor.
 - Constancia para el autor y coautores.
 - Se otorgará un diploma de reconocimiento a la Institución donde se realizó el trabajo ganador.
3. El premio podrá ser declarado desierto en cualquier área, si a juicio del jurado ningún trabajo reúne los estándares de calidad requeridos.

PREMIO BRISTOL A LA INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE MAMA AVANZADO 2010

Convocatoria

Se invita a la comunidad médica de la SMeO a participar en esta convocatoria con el fin de fomentar la investigación en Oncología en el área del cáncer de mama avanzado (localmente avanzado y/o metastásico).

Bases

1. La SMeO seleccionará un jurado conformado por personalidades de reconocido prestigio académico y científico en el área de cáncer de mama, y su decisión será inapelable.
2. Los miembros del jurado no podrán ser autores o coautores de los trabajos de investigación participantes en esta convocatoria.
3. La SMeO comunicará el dictamen en **el viernes 24 de septiembre del 2010** fecha en forma escrita a los participantes.
4. La premiación se llevará a cabo durante el XXVIII Congreso Nacional de Oncología a realizarse en la Ciudad de Cancún, Quintana Roo del 27 al 30 de octubre del 2010.
5. Podrá concursar cualquier profesional de la salud o investigador nacional o extranjero en México que haya realizado su trabajo en Instituciones Nacionales, ya sean públicas o privadas.
6. Cada autor y su grupo podrán participar con sólo un trabajo.
7. No podrán participar trabajos de investigación promovidos o patrocinados por la industria farmacéutica.
8. La SMeO se reservará el derecho de publicar los resúmenes de los trabajos enviados en las memorias del Congreso.
9. Los trabajos podrán ser enviados a la revista GAMO para su posible publicación si lo desean los autores, reciban o no alguno de los premios. No se devolverán originales.
10. Los puntos no previstos en esta convocatoria serán resueltos por la Mesa Directiva de la SMeO.

Requisitos

1. Los trabajos deberán ser originales e inéditos.
2. Los trabajos deberán pertenecer al área de cáncer de mama localmente avanzado o metastático. Podrán ser básicos o clínicos.
3. Deberán presentarse en español in extenso, de acuerdo con el contenido y la secuencia de los formatos convencionales para publicar en revistas médicas con indexación internacional (un original con 5 copias y en CD o USB).
4. El texto del trabajo deberá ser anónimo, sin nombre de autores o referencias bibliográficas personalizadas o nombre de la Institución donde se llevó a cabo.
5. Enviar bajo seudónimo, anexando en un sobre cerrado la siguiente información:
 - Nombre completo, grado académico y posición institucional del Investigador y colaboradores.
 - Dirección, teléfono, fax y correo electrónico de investigador.
 - Lugar donde se labora, teléfono, fax y correo electrónico.
 - Lugar donde se llevó a cabo la investigación.
6. Todos los trabajos deberán haber sido aprobados por los Comités de Investigación y/o ética correspondientes, en los casos que haya lugar.
7. El trabajo deberá ir acompañado por la solicitud de inscripción, en la forma proporcionada por la SMeO
8. Los trabajos deberán enviarse a la :
Sociedad Mexicana de Oncología, SA
Tuxpan No.59 PH
Col. Roma Sur
CP 06760, México, DF

9. La recepción de los trabajos quedará abierta desde el momento en que se publique la convocatoria, hasta **el jueves 22 de Julio del 2010**, a las 16:00 hrs.
10. No participarán los trabajos que no cumplan con las bases y los requisitos de la presente convocatoria.

Premiación

1. Habrá 3 lugares.
2. Primer lugar consistirá de 40,000 pesos para el autor, diploma para el autor, constancia para el autor y coautores y diploma de reconocimiento a la Institución o Instituciones en donde se realizó el trabajo ganador.
3. Segundo lugar consistirá de 25,000 pesos para el autor, diploma para el autor, constancia para el autor y coautores y diploma de reconocimiento a la Institución o Instituciones en donde se realizó el trabajo ganador.
4. Tercer lugar consistirá de 15,000 pesos para el autor, diploma para el autor, constancia para el autor y coautores y diploma de reconocimiento a la Institución o Instituciones en donde se realizó el trabajo ganador.
5. Alguno o todos los premios podrán ser declarados desiertos si a juicio del jurado ningún trabajo reúne los estándares de calidad requeridos.



SMO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

www.smeo.org.mx

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Normas para los autores

1. La Gaceta Mexicana de Oncología publica artículos en español de autores nacionales y extranjeros, previamente aprobados por el Comité Editorial de la Sociedad Mexicana de Oncología.
2. Los artículos podrán ser enviados al correo electrónico smeo@prodigy.net.mx o directamente a la oficina de la Gaceta. En este caso se entregará en original impreso del manuscrito y dos copias fotostáticas, así como archivo electrónico en CD marcado con nombre del trabajo y software utilizado. En ambos casos deberá incluirse el formato de cesión de los derechos de autor (firmado por todos los autores en original), que aparece publicado en la propia Gaceta, en el cual hace constar que el artículo es inédito.
3. El texto debe elaborarse en computadora, a doble espacio, margen de 2.5 cm por lado, fuente tipográfica Times New Roman a tamaño de 12 puntos.
4. La extensión máxima de los trabajos es: editorial: 5 cuartillas y 5 referencias; artículo original: 20 cuartillas hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; caso clínico: 10 cuartillas, hasta seis figuras y 30 referencias; artículo de revisión o monografía: 15 cuartillas, hasta 6 figuras, 6 cuadros y 45 referencias; artículo sobre historia de la medicina: 15 cuartillas, hasta 6 figuras y 45 referencias; carta al editor: 1 cuartilla, 1 figura, 1 cuadro y 5 referencias.

El manuscrito comprende:

- 4.1 Página frontal: títulos cortos en español e inglés (máximo 8 palabras), nombres, apellido materno y apellido paterno del o los autores, máximo seis, incluyendo el autor principal), institución de adscripción y cargo desempeñado, dirección postal completa (calle, colonia, delegación o municipio, estado, país y código postal), teléfono fijo (incluyendo clave LADA), celular (sólo para uso de la Gaceta) y fax, así como correo electrónico del primer autor o del autor al que se dirigirá la correspondencia.
- 4.2 Resúmenes estructurados en español e inglés, donde las entradas de los párrafos son análogos

a las partes del artículo (introducción, material y métodos, etc.). Cada resumen no debe exceder las 250 palabras y no debe contener siglas ni referencias citadas.

- 4.3 Palabras clave en español e inglés (key words) conforme los términos aceptados en el MeSH (Medical Subject Headings); para obtenerlas puede consultarse la dirección <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>
- 4.4 Texto del artículo original integrado por las siguientes secciones:
 - Introducción (antecedentes, objetivos e hipótesis)
 - Material y métodos (aspectos éticos y pruebas estadísticas) o caso clínico (según corresponda)
 - Resultados
 - Discusión (aspectos más importantes del trabajo)
 - Conclusiones
 - Agradecimientos
 - Referencias
 - Cuadros o figuras. Se utilizará el término Imagen para indicar por igual ilustraciones, esquemas, fotografías y gráficas y la palabra Tabla para citar indistintamente cuadros y tablas.

5. Cada hoja del escrito debe llevar en el ángulo superior izquierdo el apellido paterno e iniciales del segundo apellido y del nombre del primer autor, y en el ángulo superior derecho la numeración de las cuartillas (v.gr.:1/20, 2/20...).
6. Cada trabajo debe acompañarse de 3 juegos de las ilustraciones o fotografías correspondientes (al ser entregado en la oficina de la Gaceta). Los esquemas deben dibujarse profesionalmente y entregarse en original o versión electrónica en el formato original en que fueron elaborados (v. gr.: PowerPoint o Word).
7. Es conveniente anexar fotografías clínicas en color siempre que se disponga de ellas. Cada fotografía impresa llevará al reverso una etiqueta que indique el número, posición de la imagen, título del trabajo y nombre del autor principal. Cuando se anexasen

fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:

- El formato debe ser TIFF o JPG (JPEG)
 - Solo si el tamaño real de las imágenes resulta excesivo, las imágenes deben reducirse a escala; dada la pérdida de resolución, no deben incluirse imágenes que requieran aumento de tamaño.
 - La resolución mínima aceptable es de 300 dpi. Si las fotografías son obtenidas directamente de cámara digital, la indicación debe ser "alta resolución" y pesar más de 1 Mega.
8. Se debe señalar en el texto el lugar donde se incluirán las imágenes.
 9. Dentro del archivo de texto deben aparecer las Tablas y pies de las Imágenes; éstas últimas deben ir en archivos individuales.
 10. Cuando las Tablas e Imágenes sean obtenidas de otra publicación, deberá entregarse carta de autorización de la editorial que los publicó o del titular de los derechos de autor.
 11. Para las notas al pie de página se deben utilizar símbolos convencionales. Las siglas o abreviaturas se especificarán también en los pies de las Tablas/Imágenes, no obstante haber sido mencionadas en el texto.
 12. Las referencias deben numerarse progresivamente según aparezcan en el texto, en estricto orden cronológico ascendente; el número correspondiente deberá registrarse utilizando superíndices sin paréntesis o corchetes y se colocarán después de la puntuación. Deben omitirse las comunicaciones personales y se anotará "en prensa" cuando un trabajo ha sido aceptado para publicación en alguna revista; en caso contrario referirlo como "observación no publicada". No usar la opción automática de Word para la numeración.
 13. Cuando los autores de las referencias son seis o menos deben anotarse todos; cuando son siete o más se indican los seis primeros seguidos de "y cols." o "et al."
 14. Las referencias deberán ser incluidas según las normas de Vancouver vigentes.

Algunos ejemplos de referencias:

Publicación periódica:

You Ch, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Libro:

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4 th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

Capítulo de libro:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Base de datos o sistemas de recuperación en internet:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Consultado en 2007, febrero 1]. Disponible en <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Artículos de revistas en internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 Jul 4;145(1):62-69. Disponible en <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Información obtenida en un sitio de internet:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Actualizado en 2006, Jul 8; consultado en 2007, Feb 23]. Disponible en <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

Para información complementaria de estas normas para los autores, se recomienda consultar la última versión de Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (octubre 2008), del International Committee of Medical Journals Editors, en las direcciones electrónicas: www.icmje.org; www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

15. Los trabajos no aceptados se devolverán al autor principal con un anexo explicando el motivo.
16. La Gaceta Mexicana de Oncología enviará al autor principal 5 ejemplares del número donde aparecerá su artículo.
17. Los trabajos que se envíen por correo o mensajería deberán ir en sobre dirigido a:

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Editor en Jefe

Gaceta Mexicana de Oncología
Sociedad Mexicana de Oncología
Tuxpan No. 59 PH
Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: smeo@prodigy.net.mx

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Guidelines for Authors

1. The Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO, Mexican Oncology Gazette) presents articles written in Spanish by Mexican and foreign authors. Published articles have been approved by the Editorial Committee of the Mexican Oncology Society.
2. Articles can be sent via e-mail to smeo@prodigy.net.mx or directly to the Gazette office. When sent to The Gazette office, you must include the original manuscript plus two Xerox copies, and the corresponding electronic document in CD, labeled with the article's title and an indication of the used software. In both cases, the format for copyright cession, original signed by all authors, must be included; this format is included in every issue of the Gazette and has a clause to declare that the article hasn't been published before.
3. Text must be prepared by computer, using double-spaced typing, 2.5 cm margins in the four sides, in 12 points Times New Roman type.
4. Maximum lengths of the articles are: Editorials, 5 pages (1700 characters each one) and 5 bibliography references; original articles, 20 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; clinical cases, 10 pages, and no more than 6 Figures, 6 Tables, and 30 references; monographs or bibliography revision articles, 15 pages, and no more than six Figures and 45 references; articles on Medicine History, 15 pages, and no more than 6 Figures and 45 references; letters to the Editor, 1 page, 1 Figure, 1 Table, and 5 references.

An article includes:

- 4.1. Front page: Short titles in Spanish and English (maximum 8 words); name (or names) and complete surname of the author o authors (no more than 6 authors, including main author); name of the institution to which he (they) is (are) ascribed, specifying his (their) position in it; complete address (street, home or registered office number, community, municipality, city, country, ZIP code), phone number (including IDD or Country phone code), cell phone (to be

used only by the Gazette office), and fax number, as well as the main or the corresponding author's e-mail address.

- 4.2. Abstract, written in both Spanish and English languages, with analogue paragraphs to each section of the article (Introduction, Material and Methods, and so on). The Abstract maximum length will be 250 words and will have no abbreviations or acronyms and references.
- 4.3. Key words, both in English and Spanish languages (Palabras clave), according to the terms established in MeSH (Medical Subject Headings); you will find such terms in <http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.htm>
- 4.4. Text of the original article, including the following sections:
 - Introduction (history, objectives or goals, and hypothesis)
 - Material and methods (ethic issues and statistical tests) o clinical case (as needed)
 - Outcomes
 - Discussion (main features of the article)
 - Conclusions
 - Acknowledgments
 - References
 - Tables and/or Figures. The word imagen will refer to drawings, diagrams, photos or graphs, and the word tabla will be used for both numeric and text tables.

5. In all manuscript pages should be the main author's name and surname with the middle name initial (in Hispanic names, use whole name and first surname with second name initial), in the left superior angle; in the right superior angle should be page numbers (v.gr.: 1/20, 2/20...).
6. Every article must be sent with 3 copies of all Figures or photographs included (when delivered at the Gazette office). Diagrams should be professionally drawn and the originals presented in paper or in the computer program in which they have been prepared (v.gr. PowerPoint or Word).

7. It will be better to present color clinical photos, if available. All photos should be labeled on the back side, indicating Figure number, article name, image localization in the body of the article, and main author's name and surname. For electronic version of photos consider the following:
 - They should be presented in TIFF or JPG (JPEG) format
 - When real size is too large, present scale reductions; don't include photos that would need to be amplified, because of resolution losses.
 - Minimal acceptable resolution is 300 dpi. Digital photos should be done in high resolution and must weight no less than 1 Mega
8. In the text should be indicated the point where images will be included.
9. Text should include Tables and Figures foots, with Figures presented apart, in individual documents.
10. When Tables and Figures are reproduced from another publication, they must be accompanied by the corresponding written authorization to do so, obtained from the original editor or copyright owner.
11. Use conventional symbols for footnotes. Abbreviations and initials used should be explained at Tables/Figures foots, even if they are explained in the body text.
12. References should be progressively numbered, as they appear in the text; reference numbers should be in superscript form (with no parenthesis or brackets), after punctuation marks. Personal communications should be omitted, and the indication "in press" will be added when the quoted article has been accepted for publication; otherwise, the note will be "unpublished work". Don't use Word's automatic numbering system.
13. When there are six or less authors, all of them must be mentioned; when there are more than six authors, include the first six and add "et al" (in Spanish, "y cols.").
14. References should be presented according to in force Vancouver norms.

References examples:

Regular publication:

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980;79:311-314.

Book:

Murray PR, Rosenthal KS, Konbayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St Louis, MO: Mosby; 2002; p. 210-221.

Book chapter:

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. En: Volgestein B, Kinzler KW, Eds. *The genetic basis of human cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

Data base or Internet data recuperation systems:

Online Archive of American Folk Medicine. Los Angeles: Regents of the University of California 1996. [Accessed in February 1, 2007]. Available in <http://www.folkmed.ucla.edu/>

Magazine articles published in Internet:

Kaul S, Diamond GA. Good enough: a primer on the analysis and interpretation of noninferiority trials. *Ann Intern* 2006 July 4;145(1):62-69. Available in <http://www.annals.org/reprint/145/1/62.pdf>

Information obtained from an Internet site:

Hooper JF. Psychiatry and the Law: Forensic Psychiatric Resource Page. Tuscaloosa (AL): University of Alabama, Department of Psychiatry and Neurology; 1999 Jan 1. [Updated in Jul 8, 2006; accessed in Feb 23, 2007]. Available in <http://bama.ua.edu/~jhooper/>

For supplementary information on these authors' norms, it's recommended to consult the last version of Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication (October 2008), by the International Committee of Medical Journals Editors, in these electronic addresses: www.icmje.org; www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html

15. If an article is not accepted, it will be returned to main author, with an adjunct letter explaining the reasons.
16. The Gaceta Mexicana de Oncología will deliver 5 copies of the issue where the article was published to main author.
17. Articles sent by mail or a messenger company should be in an envelope addressed to:

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Editor en Jefe

Gaceta Mexicana de Oncología
Sociedad Mexicana de Oncología
Tuxpan No. 59 PH
Col. Roma

Del. Cuauhtémoc, 06760, México, D. F.

Teléfonos: 5574 1454; 5574 0706

Fax: 5584 1273

E-mail: smeo@prodigy.net.mx