SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 9, NÚM. 2, MARZO-ABRIL 2010 ISSN: 1665-9201

EDITORIAL

La Gaceta Mexicana de Oncología como órgano de divulgación científica de la comunidad oncológica

ARTÍCULO ORIGINAL

Evaluación económica de sunitinib como tratamiento de primera línea para cáncer de células renales metastásico en México

Cáncer y delirium

Letrozol comparado con tamoxifeno, como terapia neoadyuvante para cáncer de mama hormono-dependiente localmente avanzado, en pacientes posmenopáusicas

Diagnóstico de infiltración testicular por medio de biopsia por aspiración con aguja fina en pacientes con leucemia aguda

CASOS CLÍNICOS

Tumor del parénquima de la glándula pineal de diferenciación intermedia en control con radioterapia radical. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

Radioterapia de intensidad modulada en granulomatosis de Wegener refractaria a inmunosupresores. Informe de un caso y revisión de la bibliografía

SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
www.smeo.org.mx
PERIODICA–UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS
ELSEVIER
www.elsevier.es

VOLUMEN 9, NÚM 2, MARZO-ABRIL 2010
GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA
SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2010 - 2011

Dr. Rogelio Martínez Macías
Presidente
Dr. Jorge Martínez Cedillo
Vicepresidente
Dr. Gregorio Quintero Beuló
Secretario
Dra. Sandra Sánchez Félix
Tesorera

Vocales
Dra. Aída Mota García
Dra. Laura Torrecillas Torres
Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

Coordinador de capítulos
Dr. Rafael Medrano Guzmán

Consejeros
Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos
Dr. Rolando Ocampo Le Royal

Asistentes editoriales
Norma Angélica Montañez B.
Guadalupe Palacios Viveros

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México, D.F., C.P. 06760
Tel. 55 74 14 54 /
Fax 55 84 12 73
smeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

Dirigida a: Especialistas en oncología y miembros de la Sociedad Mexicana de Oncología
Suscripción: $ 1,350.00
Registro Núm.: 04-2003-090317145700102
Periodicidad: Seis números al año

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

ELSEVIER

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

Director General:
Alejandro González Peña

Marzo - Abril 2010, Vol. 9, Núm. 2

Editor en Jefe
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora
Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor
Dr. Adolfo Fuentes Alburo

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS
Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE
DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS
DR. HUGO FEDERICO RIVERA MÁRQUEZ
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital de Pediatría, CMN "Siglo XXI", IMSS
DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE
Jefe del Servicio de Oncología, Hospital General de México, OD
DRA. AURORA MEDINA SANSÓN
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"
DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría
DR. ALEJANDRO MOHAR BETANCOURT
Director General del Instituto Nacional de Cancerología
DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ
Coordinador del departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ
Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México
DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA
Profesor Titular del Curso de Cirugía Oncológica, Hospital Civil de Guadalajara

Comité editorial

DRA. MARICRUZ PEREZ AMADOR DEL CUETO
Bioética
DR. JAIME BERUMEN CAMPOS
Biología molecular
DR. HÉCTOR ARIAS CEBALLOS
Cabeza y cuello
DR. ERICK SANTAMARIA LINARES
Cirugía reconstructiva y oncológica
DR. PEDRO LUNA PÉREZ
Colon, recto y ano
DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES
Colposcopia
DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO
Coordinador Cientifico
DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS
Coordinador de Consensos
DRA. ARGELIA LARA SOLARES
Cuidados paliativos
DRA. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEIJEIRO
Editora Boletín
DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ
Editor Revista AIO
DRA. ANGELICA HERNÁNDEZ GUERRERO
Endoscopia
DR. PEDRO RIZO RÍOS
Epidemiología
DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN
Fármaco-economía
DR. JESÚS MIGUEL LÁZARO LEÓN
Fármaco-vigilancia
DRA. SILVIA VIDAL
Genética
DR. GILBERTO SOLORZA LUNA
Ginecología
DR. ANTONIO MAFFUZ AZIZ
Innovación tecnológica
DR. ALEJANDRO BRAVO CUÉLLAR
Inmunología
DR. LUIS MEILLON
Leucemias agudas y crónicas
DR. PEDRO DE JESÚS SOBREVILLA CALVO
Linfomas
DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA
Marcadores moleculares
DRA. YOLANDA VILLASEÑOR NAVARRO
Mastografía
DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO
Medicina Nuclear
DR. LUIS OÑATE OCAÑA
Metodología y estadística
DR. JORGE VELA
Mieloma Múltiple
DRA. VANESA FUCHS
Nutrición
DRA. FLAVIA MORALES VÁSQUEZ
Oncología Médica
DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS
Oncología Pediátrica
DR. EMILIO JOSÉ OLAYA GUZMÁN
Página Web
DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO
Patología
DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
Piel y melanoma
DRA. MARÍA ELENA CRUZ RAMOS
Prótesis Maxilofacial
PSIC. ONCOL. HUMBERTO BAUTISTA RODRÍGUEZ
Psico-Oncología
DRA. GUADALUPE GUERRERO AVENDAÑO
Radiología Intervencionista
DR. CUAUHTEMOC DE LA PEÑA HINOJOSA
Radioterapia
DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ
Rehabilitación
DR. ADOLFO FUENTES ALBURO
Relaciones Públicas
DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES
Resonancia Magnética
DR. MARIO CUELLAR HUBBE
Sarcomas y partes blandas y óseas
DR. HÉCTOR GURROLA MACHUCA
Sesiones académicas
DR. OSCAR QUIROZ CASTRO
Tomografía computarizada
DR. JAVIER KELLY GARCÍA
Tórax y mediastino
DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA
Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático
DRA. PATRICIA CORTÉS ESTEBAN
Tumores mamarios
DR. RAFAEL MEDRANO GUZMAN
Tumores neuroendocrinos
DR. NARCISO HERNÁNDEZ TORIZ
Tumores urológicos

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

Editorial

The Mexican Gazette of Oncology as organ of scientific spreading of the oncologic community **45**
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Original articles

Economic Evaluation of Sunitinib as First-Line Treatment for Metastatic Renal Cell Carcinoma in Mexico **48**
Muciño-Ortega Emilio, *et al.*

Cancer and delirium **58**
Rodríguez-Velázquez Ana Laura, *et al.*

Letrozol vs. Tamoxifen as neoadjuvant therapy for breast cancer, hormone-dependent locally advanced, in postmenopausic patients **63**
Novoa-Vargas Arturo, *et al.*

Testicular infiltration by fine needle aspiration biopsy for its diagnosis in patients with acute leukemia **69**
Dorbeker-Azcona Raúl, *et al.*

Clinical cases

Parenchyma tumor of the pineal gland of intermedius differentiation in control with radical radiotherapy. Presentation a case and review of the bibliography **75**
Núñez-Guardado Gabriela, *et al.*

Intensity Modulate Radiotherapy in Refractory Wegener´s Granulomatosis to Immunosuppressant: report one case and review of the literature **78**
Bautista-Hernández María Yicel, *et al.*

Contenido

Editorial

La Gaceta Mexicana de Oncología como órgano de divulgación científica de la comunidad oncológica **45**
Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Artículos originales

Evaluación económica de sunitinib como tratamiento de primera línea para cáncer de células renales metastásico en México **48**
Muciño-Ortega Emilio, et al.

Cáncer y delirium **58**
Rodríguez-Velázquez Ana Laura, et al.

Letrozol comparado con tamoxifeno, como terapia neoadyuvante para cáncer de mama hormono-dependiente localmente avanzado, en pacientes posmenopáusicas **63**
Novoa-Vargas Arturo, et al.

Diagnóstico de infiltración testicular por medio de biopsia por aspiración con aguja fina en pacientes con leucemia aguda **69**
Dorbeker-Azcona Raúl, et al.

Casos clínicos

Tumor del parénquima de la glándula pineal de diferenciación intermedia en control con radioterapia radical. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía **75**
Núñez-Guardado Gabriela, et al.

Radioterapia de intensidad modulada en granulomatosis de Wegener refractaria a inmunosupresores. Informe de un caso y revisión de la bibliografía **78**
Bautista-Hernández María Yicel, et al.

La Gaceta Mexicana de Oncología como órgano de divulgación científica de la comunidad oncológica

The Mexican Gazette of Oncology as organ of scientific spreading of the oncologic community

"Si quieres ser escritor, escribe"
Epicteto de Frigia
Filósofo Grecolatino (50 – 135)

La Gaceta Mexicana de Oncología es el órgano oficial de divulgación científica de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) y está por cumplir seis años de haber sido diseñada como el principal proyecto editorial de la Organización que la originó, así como de estar presente en la comunidad médica-oncológica, en forma regular y periódica, con un afortunado y constante incremento en su calidad, tanto en su contenido editorial, como en su presentación, imágenes en color, con un programa sostenido de indexación y publicada en español, *ad-integrum* en forma electrónica.

Durante el primer año de su publicación, fue trimestral y a partir de 2005, la frecuencia se ha mantenido bimestral. Hasta diciembre de 2009, se han publicado seis volúmenes, con 30 números, que contienen 109 artículos originales, 23 artículos de revisión, 28 casos clínicos, 34 editoriales, 20 parámetros de práctica clínica en diferentes tópicos y consensos, así como 598 resúmenes de trabajos libres en presentación oral o cartel de los Congresos Nacionales de Oncología, cartas al editor, cuatro *in-memoriam*, en 1201 páginas, que contienen 139 cuadros, 220 tablas, 129 gráficas y 211 figuras. Es publicada oportunamente y con calidad, por la prestigiada compañía internacional, Elsevier.

Cabe destacar que la revista, en el primer año de editarse, alcanzó a ser autofinanciable y ahora deja un margen de ganancia discreto, que se ha utilizado para crear una mejor infraestructura editorial y optimizar así su calidad.

Este logro es gracias al esfuerzo permanente de su primer Editora en Jefe, la Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez, prestigiada oncóloga médica, Jefe de Oncología Clínica del Centro Médico Nacional, 20 de Noviembre del ISSSTE, quien en conjunto con un comprometido comité editorial, que se renueva con cada Cuerpo Directivo de la SMeO, ha venido inyectando al trabajo editorial estándares de las normas internacionales de las publicaciones, desde el Grupo de Vancouver (Columbia Británica), hasta el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (*International Committee of Medical Journal Editors,* ICMJE).

La Dra. Cervantes tendrá otras responsabilidades, no menores, por lo que ha solicitado su relevo como Editora en Jefe. Por dicha labor, le reconocemos su liderazgo, capacidad, experiencia, resultados y compromiso; por fortuna, continuará colaborando en nuestro Comité. Asimismo es justo, reconocer y agradecer a todos los integrantes de los Cuerpos editoriales que han participado en épocas diferentes, sus valiosas y profesionales aportaciones.

Ahora, toca a mi persona el honor y privilegio de asumir el gran reto de ocupar la posición de Editor en Jefe. En conjunto con los Colegas del Comité Editorial, estoy dispuesto a trabajar intensamente y con esmero para preservar y contribuir al mejor desempeño de la publicación.

Cabe destacar que esta labor no hubiera sido posible de no contar con las valiosas colaboraciones de todos los autores y coautores, nacionales y extranjeros, que han aportado sus valiosas contribuciones con temas originales y con gran espíritu crítico, así como de un importante número de revisores pares, internos y externos, con incuestionable experiencia en los temas que evaluaron, a quienes reiteramos nuestra invitación y la ampliamos a la comunidad científico-médica nacional e internacional, para que continúen compartiendo su trabajo de investigación y

contribuyan al fortalecimiento y expansión de esta Gaceta, ya prestigiada en el mundo oncológico.

Deseamos que, además de presentar sus resúmenes y trabajos libres en los congresos, los escriban en extenso y los envíen como contribuciones originales para la Gaceta y se pondere su publicación.

Al ser el ahora el editor en jefe junto con un selecto y reconocido grupo interdisciplinario de especialistas que actúan en contra el cáncer, se marca una nueva etapa para la Gaceta, ello nos lleva a reflexionar sobre la importancia de las publicaciones científicas, en especial en la medicina y en la oncología, mismas que nos permitimos compartir, con el objeto de reiterar el compromiso de preservar, mejorar la calidad y la vigencia de la Gaceta.

El desarrollo del mundo actual, a partir del auge de las tecnologías de la información y las comunicaciones en el siglo pasado, provocó cambios en todas las esferas de la sociedad. El Sector de la salud, no es ajeno a este fenómeno, porque el conocimiento generado por los investigadores, se ha convertido también en un recurso indispensable para propiciar el desarrollo de cualquier país.

La producción de conocimientos científicos en salud, se fundamenta esencialmente en la actividad de la investigación. Sin embargo, su difusión puede ocurrir en diferentes formas: La publicación de artículos en revistas científicas constituye la vía formal más inmediata y activa de comunicación entre los investigadores y es desde hace décadas, la fuente principal de información científica actualizada.

Los seres humanos se han comunicado desde hace miles de años, sin embargo, la comunicación científica, como se conoce ahora, es relativamente nueva. Las primeras revistas científicas se publicaron hace sólo algo más de 300 años, desde entonces éstas han servido como un medio esencial para la comunicación en la esfera de las ciencias.

En el caso de la comunicación médica, se reúne y transmite información para promover el avance del conocimiento, el bienestar social y la salud de los pacientes. Publicar es algo connatural al trabajo del científico. No se trata de hacer simplemente *curriculum* en la carrera con publicaciones de muy heterogénea calidad. Los resultados obtenidos de las diferentes interrogantes y discusiones analizadas a través del método científico, permiten avanzar realmente en la búsqueda de una verdad determinada dentro del campo científico y exigen ser publicados, para que cobren realidad y legitimidad. Hacer ciencia resulta sinónimo, es decir, investigar es sinónimo de publicar.

Por otra parte, un fenómeno de la producción de publicaciones médicas, es su crecimiento exponencial, de forma que su ritmo es mucho más rápido que la mayoría de los fenómenos sociales: Se calcula que la información científica se duplica cada cinco años y que pronto, este crecimiento se duplicará cada dos años.

El flujo de ideas en biomedicina y ciencias de la salud se ha hecho internacional, masivo y con gran velocidad de renovación. En el caso especial de la Oncología, aún es mayor, ya que el avance del conocimiento es cotidiano y vertiginoso en las diferentes áreas de la especialidad. Este exceso de información médica (se ha acuñado el neologismo "infoxicación" para su definición), imposibilita estar al día en cualquier tema, sólo con lecturas o suscripciones personales. Así pues, el problema es tanto cuantitativo como cualitativo. Una de las revoluciones de la investigación médica es el auge de la documentación científica y la necesidad de crear sistemas eficaces para recuperar esta información, de modo que el médico actual ha dejado de ser un acumulador de información, para convertirse en un buscador de fuentes, tanto primarias como secundarias.

Sin embargo, las revistas son aún el medio más utilizado para el intercambio y la difusión de información científica en medicina y se publica en ellas para validar, difundir, evaluar y comparar la investigación científica.

En el caso específico de la inclusión de revistas médicas mexicanas en bases de datos bibliográficas internacionales, éstas son erráticas (pocas revistas aparecen en todas o casi todas las bases), irregular (en ciertos casos, sólo se incluyen los artículos seleccionados) y escasa.

En México, existe una población de médicos especialistas y ramas afines, de aproximadamente 1500 profesionales altamente calificados, formados en centros hospitalarios de gran prestigio, que prestan sus servicios en instituciones oficiales del Sector Salud y adicionalmente en la práctica privada, por lo que desempeñan en la medida de sus posibilidades, el cuidado a la salud y combate de las enfermedades, estableciendo la relación médico-paciente (asistencia); la enseñanza de sus conocimientos a colegas, enfermos, familiares y todos los que puedan beneficiarse de ellos (docencia) y la contribución en la investigación científica, (investigación básica, clínica o epidemiológica).

▷ Medicina traslasional

Escribir y hacerlo bien, requiere de tiempo, estudio y dedicación. Es una habilidad derivada de una combinación balanceada entre ciencia, arte, literatura, conocimiento e inspiración. En general, el profesional de la salud no está habituado a escribir. En nuestro medio tampoco hay una cultura para publicar. En pocas universidades existe el estímulo para que los estudiantes y profesores escriban en

revistas de tal manera que, al llegar a posgrado es *tanto lo que hay que aprender y trabajar, que no hay tiempo para escribir*. Ya en la práctica de la especialidad se vuelve *menos importante*, debido a la gran carga asistencial, según muchos.

El escribir para publicar un artículo, es una tarea compleja que, sin embargo, se puede simplificar. Es deseable que más oncólogos mexicanos, que ya investigan y publican en el ámbito científico internacional, publiquen sus resultados en revistas especializadas y participen con la Gaceta Mexicana de Oncología con objeto de consolidarla; el reto está presente; los invitamos a participar.

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo
Editor en Jefe de la Gaceta Mexicana de Oncología
Cirujano Oncólogo
Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México.

Camino a Santa Teresa No. 1055-123. Col. Héroes de Padierna. Delegación Magdalena Contreras, México, D. F. C.P. 10700. Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx, gpooncol@prodigy.net.mx

Evaluación económica de sunitinib como tratamiento de primera línea para cáncer de células renales metastásico en México

Economic evaluation of sunitinib as first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma in Mexico

Muciño-Ortega Emilio[1] Mould-Quevedo Joaquín Federico.[2]

▷ Resumen

Objetivo: El carcinoma de células renales metastático (CCRm), es una neoplasia con pobre pronóstico. Nuestro objetivo fue estimar las consecuencias económicas y clínicas de tratamientos de primera línea para CCRm en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

Material y métodos: Se realizó análisis de costo-efectividad/utilidad empleando un modelo Markov para estimar costos de monitoreo, tratamiento y cuidados paliativos, así como los meses libres de progresión (MLP) y años de vida ajustados por calidad (AVAC´s) ganados a dos y cinco años (descontados a 5%), comparando sunitinib (referencia), sorafenib y bevacizumab+IFN-α. Las probabilidades de transición se obtuvieron de razones de riesgo de sobrevivencia. El uso de recursos se extrajo de expedientes clínicos (n = 80) y los costos de fuentes oficiales. Se realizaron análisis de sensibilidad.

Resultados: A cinco años, sorafenib y bevacizumab+IFN-α mostraron costos incrementales de US$4,269 y US$46,834, respectivamente. Sorafenib mostró efectividades incrementales de -5.6MLP y -0.12AVACs, y bevacizumab+IFN-α de -2.0MLP y -0.1AVACs (sunitinib domina). A una disponibilidad a pagar de US$30,000/AVAC, las probabilidades de

▷ Abstract

Objectives: *Metastatic Renal cell carcinoma (mRCC), is a poor prognosis malignancy. This study aimed to model the economic and health consequences of first-line treatments for mRCC at Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).*

Methods: *A cost–effectiveness/utility analysis was developed using a Markov model, which estimates treatment, monitoring and best-supportive care costs as well as progression-free-months (PFM) and quality adjusted life years gained (QALY´s) in two a five years time horizons. Alternatives compared were: sunitinib (baseline), sorafenib and bevacizumab+IFN-α. Transition probabilities were derived from survival hazard ratios. Resource use was obtained from clinical records (n=80) at IMSS hospitals. Costs were extracted from official databases. Outcomes and costs were discounted at 5%. Sensitivity analyses were performed.*

Results: *At five-year horizon, first-line treatment with sorafenib and bevacizumab+IFN-α showed incremental costs of US$4,269 and US$46,834, respectively. Incremental PFM and QALY´s for sorafenib were -5.6 and -0.12, and for bevacizumab+IFN-α: -2.0 and -0.1, therefore sunitinib resulted dominant. At a willingness to pay of US$30,000/QALY, probabilities to be cost-effective were: 81%, 19% and 0% for sunitinib, sorafenib and bevacizumab+IFN-α, respectively. Results were robust to sensitivity analyses.*

1 Coordinador de Farmacoeconomía, Pfizer S.A de C.V., México, D. F.
2 Gerente de Farmacoeconomía, Pfizer S.A de C.V., México, D. F.

Correspondencia: Dr. Joaquín Federico Mould Quevedo. Pfizer S. A. de C. V. Paseo de los Tamarindos 40, Col. Bosques de las Lomas. Delegación Cuajimalpa. C.P. 05120, México D.F. México. *Correo electrónico:* joaquin.mould@pfizer.com

costo-efectividad fueron: 81%, 19% y 0% para sunitinib, sorafenib y bevacizumab+IFN-α, respectivamente. Los resultados fueron robustos en el análisis de sensibilidad.
Conclusiones: Sunitinib es la alternativa más costo-efectiva para el tratamiento de primera línea del CCRm en el IMSS.

Palabras clave: carcinoma de células renales, costo-efectividad, sunitinib, tratamiento de primera línea, México.

Conclusions: *Sunitinib is the most cost–effective alternative for first-line treatment of mRCC patients at IMSS.*

Key words: *renal cell carcinoma, cost-effectiveness, sunitinib, first-line treatment, Mexico.*

▷ Introducción

El cáncer de células renales (CCR) es la forma más común de cáncer renal. [1] En el año 2002, se estimó una detección de 210 000 nuevos casos a nivel mundial.[2] Dada la baja manifestación de síntomas, y a pesar del incremento en el número de diagnósticos incidentales, una proporción significativa de pacientes es diagnosticada en estadios avanzados, cuando la sobrevida es menor: los pacientes con CCR metastásico (CCRm) tienen una sobrevivencia mediana < 13 meses y una tasa de sobrevivencia a cinco años inferior a 10%.[3-7]

El CCR se conoce como el prototipo de los tumores sólidos que no responden favorablemente al tratamiento con quimioterapia o radioterapia. En algunos casos, presenta respuesta favorable a inmunoterapia con interferón-alfa (IFN-α) o interleucina-2 (IL-2), lo cual ha significado un beneficio modesto en términos de sobrevida, pero inducido a la presentación de efectos indeseables.[8,9]

En respuesta al reto que representa el manejo del CCR para los oncólogos, y con base en la mejor comprensión de la biología molecular del mismo, en años recientes se han desarrollado diversos agentes terapéuticos enfocados a retrasar la progresión de la enfermedad. Entre estos, están: bevacizumab, sorafenib y sunitinib.

Bevacizumab (Avastin®, F. Hoffmann La Roche Inc., Basilea, Suiza) es una molécula que bloquea la formación de vasos sanguíneos en el tumor. Se ha estudiado el uso de bevacizumab como monoterapia y en combinación con IFN-α en el manejo de CCRm, siendo este último esquema el que presenta resultados más favorables.[10-12] Sorafenib (Nexavar®, Bayer AG, Leverkusen, Alemania), es un inhibidor de crecimiento y vascularización del tumor, mecanismos que determinan la progresión de la enfermedad. Se ha estudiado el uso de sorafenib para manejo de CCRm, como agente de primera y segunda línea.[13,14] Sunitinib (Sutent®; Pfizer Inc., Nueva York, Estados Unidos de América), es un inhibidor de la proliferación celular y de la angiogénesis tumoral, el cual ha sido estudiado extensivamente para el manejo de CCRm.[15-19]

Sorafenib y sunitinib están incluidos en el formulario interinstitucional de medicamentos de México para el manejo de CCRm (país en el que se detectaron 1 289 nuevos casos de cáncer renal en el año 2001[20]), bevacizumab aún no cuenta con esta indicación, a pesar de los diversos estudios que sugieren su uso en la bibliografía. A pesar de esta situación, no existe evidencia sobre el impacto -económico y en salud- que tendría la implementación de cualquiera de estas terapias en México. Surge entonces la necesidad de identificar la terapia que provea del mayor beneficio clínico a un costo aceptable para el sistema de salud mexicano.

El objetivo de este estudio fue estimar el costo-efectividad y costo-utilidad de sorafenib y bevacizumab+IFN-α, respecto al de sunitinib, como tratamientos innovadores, de primera línea, para manejo de CCRm, en horizontes temporales de dos y cinco años, desde la perspectiva del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS).

▷ Material y métodos

Descripción del modelo

Se desarrolló un modelo de Markov en *Microsoft Excel*® (Microsoft Corp. Redmon, WA, Estados Unidos de América), el cual refleja la historia natural de la evolución del CCRm en una cohorte hipotética de pacientes basada en información real extraída retrospectivamente

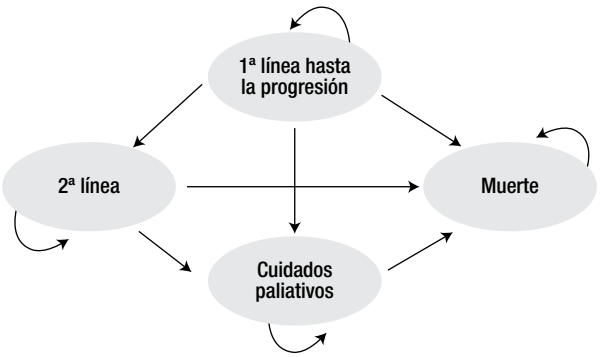
de expedientes clínicos en México. Todos los pacientes del modelo fueron sometidos a diferentes esquemas terapéuticos de primera línea para el manejo de CCRm. En el modelo se ingresaron pacientes adultos con CCRm confirmado histológicamente y con el componente histológico (convencional) de células claras, lesiones medibles radiográficamente, función adecuada de órganos vitales y un estado funcional ECOG de 0 a 1. Se asume que estos pacientes son representativos de la población del estudio A6181034 de sunitinib *vs.* IFN-α como agente de primera línea para el tratamiento de CCRm, en la que 36.6% de pacientes presentaron pronóstico favorable, 56.9% pronóstico intermedio y 6.5% pronóstico pobre, de acuerdo con los criterios de riesgo del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC).[19]

El modelo estima los costos, la sobrevivencia libre de progresión y los años de vida ganados, ajustados por calidad de vida asociados a cada uno de los tratamientos de primera línea para CCRm a lo largo de horizontes de análisis de dos y cinco años. Los costos y los resultados de efectividad se descontaron a valor de una tasa de 5% anual, de acuerdo con lo estipulado en la *Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México*.[21] Se definió la duración del ciclo de Markov a seis semanas.

Los pacientes reciben tratamiento de primera línea hasta la progresión de la enfermedad (de acuerdo con la evaluación del investigador). Una vez que la enfermedad progresa, el paciente puede ser sometido a tratamiento de segunda línea o a cuidados paliativos hasta su fallecimiento, como consecuencia de la enfermedad (**Figura 1**). Las unidades de efectividad clínica fueron los meses libres de progresión (MLP) y los años de vida ganados ajustados por calidad (AVAC). Los resultados del análisis sobre costo-efectividad y costo-utilidad, se expresan en términos de la razón de costo-efectividad incremental (RCEI) y la razón de costo-utilidad incremental (RCUI) respectivamente, empleando a sunitinib como referencia, ya que constituye la única terapia recomendada por el *National Institute for Health and Clinical Excellence* del Reino Unido (NICE por sus siglas en inglés), como tratamiento de primera línea para CCRm [22,23].

Dada la falta de evidencia clínica que permita modelar adecuadamente las terapias de segunda línea, se asumió que 80% de los pacientes recibe terapia de segunda línea y la composición de la misma varía de acuerdo al tratamiento utilizado en la primera línea; por último, se asumió una duración fija de seis meses para el tratamiento de segunda línea. Se consideró la presentación de efectos secundarios (fatiga, náuseas, neutropenia, síndrome de mano-pie, hipertensión, diarrea, entre otros) relacionados con los tratamientos, de acuerdo a las incidencias reportadas en estudios clínicos.[12,14,19]

Figura 1.
Modelo de Markov de tratamiento de primera línea y progresión del CCRm.



Tratamientos

Los pacientes que ingresaron al modelo, fueron sometidos a terapia con sorafenib (400 mg dos veces al día), bevacizumab+IFN-α (10 mg/kg cada dos semanas + 9 MUI tres veces a la semana, peso promedio por paciente: 70 kg) o sunitinib (50 mg/día durante cuatro semanas, seguidas por dos semanas sin tratamiento), como agentes de primera línea para el manejo del CCRm.

Fuentes de efectividad

Ante la ausencia de estudios clínicos que comparen *head to head* la eficacia de las terapias consideradas en este análisis, fue necesario realizar una comparación indirecta, usando la terapia basada en IFN-α como referencia, la cual es la alternativa común en los estudios a partir de los cuales se extrajeron los datos para modelar la eficacia clínica de cada una de las terapias consideradas en el análisis. Se consideró este abordaje como válido, dado que el grupo de pacientes tratado con IFN-α en los estudios clínicos con los que se estimó la eficacia clínica, presentaron características basales similares.[12,14,19]

La eficacia de la terapia basada en IFN-α, se estimó a partir de los resultados finales de sobrevida global del estudio A6181034.[24] Para modelar la eficacia de la terapia de IFN-α en horizontes temporales mayores a la duración del periodo de seguimiento del estudio clínico A6181034, fue necesario estimar las curvas de sobrevivencia de Kaplan-Meier y posteriormente ajustarlas a una distribución de probabilidad de tipo Weibull. Se seleccionó a la distribución Weibull en función de su capacidad para reproducir adecuadamente la eficacia clínica observada.

Tabla 1.
Utilidades empleadas en el modelo.

	Utilidad
IFN-α	0.730
Sunitinib durante el tratamiento	0.718
Sunitinib durante el descanso	0.758
Sorafenib	0.731
Bevacizumab	0.730

Después de haber modelado el proceso de sobrevivencia para los pacientes bajo tratamiento con IFN-α, se estimó la eficacia a largo plazo asociada a los otros tratamientos sobre la base de sus razones de riesgo respecto de IFN-α publicadas en la bibliografía.[12,14,24-26] Las probabilidades acumuladas de sobrevida fueron convertidas en probabilidades de transición.

Fuentes de calidad de vida

Los datos referentes a la calidad de vida, corresponden a cada estado de salud incluido dentro del modelo y se obtuvieron mediante el instrumento EuroQol (EQ-5D) en el estudio de sunitinib (Pfizer. *Protocol 1034: A6181034-A3 - A Phase 3, randomized study of SU011248 vs. interferon-α as first-line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma. October 27, 2005*). Los datos fueron obtenidos al inicio del ciclo de administración, al final del mismo, al final del periodo de descanso, a la suspensión del tratamiento y en el retiro del estudio. Los valores de utilidad (calidad de vida), a lo largo de la evolución del CCR, se expresaron al inicio del tratamiento con sunitinib (**Tabla 1**).

No se encontró evidencia acerca de la utilidad percibida por los pacientes tratados con sorafenib y bevacizumab+IFN-α, por lo que se asumió que los pacientes tratados con sorafenib tienen la misma utilidad que los pacientes tratados con sunitinib (ponderada por los periodos de administración y descanso del tratamiento con sunitinib). En el caso de la terapia con bevacizumab+IFN-α, se asumió que tiene los mismos niveles de utilidad que los observados en el brazo de IFN-α.

Costos

El modelo considera los costos médicos directos en los que incurre una institución representativa del sistema de salud mexicano (IMSS), como consecuencia de la atención a pacientes con CCRm. Específicamente se consideraron: el costo de medicamentos para el manejo de CCRm; el costo de seguimiento de los pacientes que presentan beneficio clínico debido a las terapias de primera y segunda línea; el costo relacionado con el manejo de eventos adversos severos y el costo asociado a cuidados paliativos de los pacientes en fase terminal. Los costos están expresados en dólares de los Estados Unidos de América de 2009 (US$), considerando un tipo de cambio de MX$13.5/US$, promedio en el primer semestre de 2009.[27] Se utilizó el perfil sobre el uso de recursos estimado a partir de la revisión de expedientes (n = 80) de pacientes atendidos en el servicio de Urología del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS (**Tabla 2**).[28]

El costo de los recursos médicos, corresponde a los costos unitarios por nivel de atención médica en el tercer nivel de atención del IMSS, aprobados para 2009 (**Tabla 2**).[29] El costo de los medicamentos para el manejo de CCRm, fue extraído de dictámenes a licitaciones de adquisición de bienes a nivel federal, publicadas en el portal de compras gubernamentales de México (www.compranet.gob.mx, consultado en Mayo 12, 2009).[30]

Análisis de sensibilidad univariado: Beneficios Netos Incrementales

Para identificar a los parámetros cuya variación (hasta ± 40%) genera un mayor impacto en el beneficio neto incremental (BNI, Eq. 1) de las terapias, se llevó a cabo un análisis de sensibilidad univariado, empleando un umbral de costo-utilidad (λ) de US$ 30,000/QALY, monto equivalente a tres veces el producto interno bruto *per cápita* de México en 2008 (aproximadamente US$ 10,000[31]) y un límite sugerido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), para determinar el costo-efectividad de las intervenciones en salud en los países en vía de desarrollo.[32] Un BNI > 0 indica que, a una λ (disponibilidad a pagar, DAP) dada, la intervención de referencia representa un ahorro para el pagador, respecto de la intervención evaluada.

$$BNI = \lambda \Delta E - \Delta C \quad \text{Eq.1}$$

Donde:

BNI = Beneficio Neto Incremental (US$)

Λ = Umbral de costo-efectividad, costo-utilidad (US$/unidades de efectividad ganadas).

ΔE = Efectividad incremental de la intervención evaluada respecto de la efectividad de la intervención de referencia (AVAC).

ΔC = Costo incremental de la intervención evaluada respecto del costo de la intervención de referencia (US$).

Tabla 2.
Uso de recursos para monitoreo y cuidados paliativos de CCRm en el IMSS[28]. Se muestran los costos unitarios correspondientes a cada procedimiento (2009).[29]

	Consulta médica	Tomografía axial computarizada	Rayos X	Ultrasonido	Examen de función tiroidea	Patología	Panel metabólico completo	Gammagrama
Número promedio de procedimientos por paciente por ciclo de 6 semanas								
Seguimiento rutinario del paciente	0.741	0.0321	0.05775	0.012855	0.00642	0.004275	1.494	0.0
Progresión de la enfermedad	4.53	0.684	0.828	0.7845	0.021	0.54	1.5	0.579
Costo unitario (US$)	97.41	628.89	27.41	28.7	31.29	18.89	12.38	39.79

Análisis de sensibilidad probabilístico

Para confirmar la consistencia de los resultados estimados por el modelo ante variaciones en los parámetros de entrada, se realizó un análisis de sensibilidad probabilístico por medio de una simulación Monte Carlo de segundo orden (5 000 iteraciones), cuyos resultados se emplearon para calcular las curvas de aceptabilidad. Para llevar a cabo el análisis de incertidumbre, las distribuciones de probabilidad imputadas a los parámetros de acuerdo a su naturaleza fueron: β para las proporciones de pacientes y utilidades; logonormal para las razones de riesgo y gamma para los costos. Para los costos totales por fase de tratamiento, los costos promedio ponderados por manejo de eventos adversos y la probabilidad de reducción/interrupción de dosis debida a eventos adversos (parámetros en los que no fue posible obtener datos acerca de su variabilidad), se asumió una desviación estándar equivalente a 10% del valor promedio del parámetro para imputar las distribuciones de probabilidad. No se consideró una variación en el costo de los medicamentos para el manejo de CCRm debido a que éstos se encuentran fijos dentro de las instituciones públicas de salud en México.[30]

▷ Resultados

Efectividad

Los pacientes sometidos a la terapia basada con sunitinib, permanecieron un promedio de 12.0 y 15.3 meses libres de progresión de la enfermedad a los dos y cinco, respectivamente. Los pacientes tratados con sorafenib y bevacizumab+IFN-α, permanecieron en este estado de salud 3.2 y 1.0 meses menos que los pacientes tratados con sunitinib (horizonte de análisis de dos años), mientras que en el horizonte a cinco años, se estimaron 5.6 y 2.0 meses menos para estas alternativas, que en los pacientes tratados con sunitinib (**Tabla 3**).

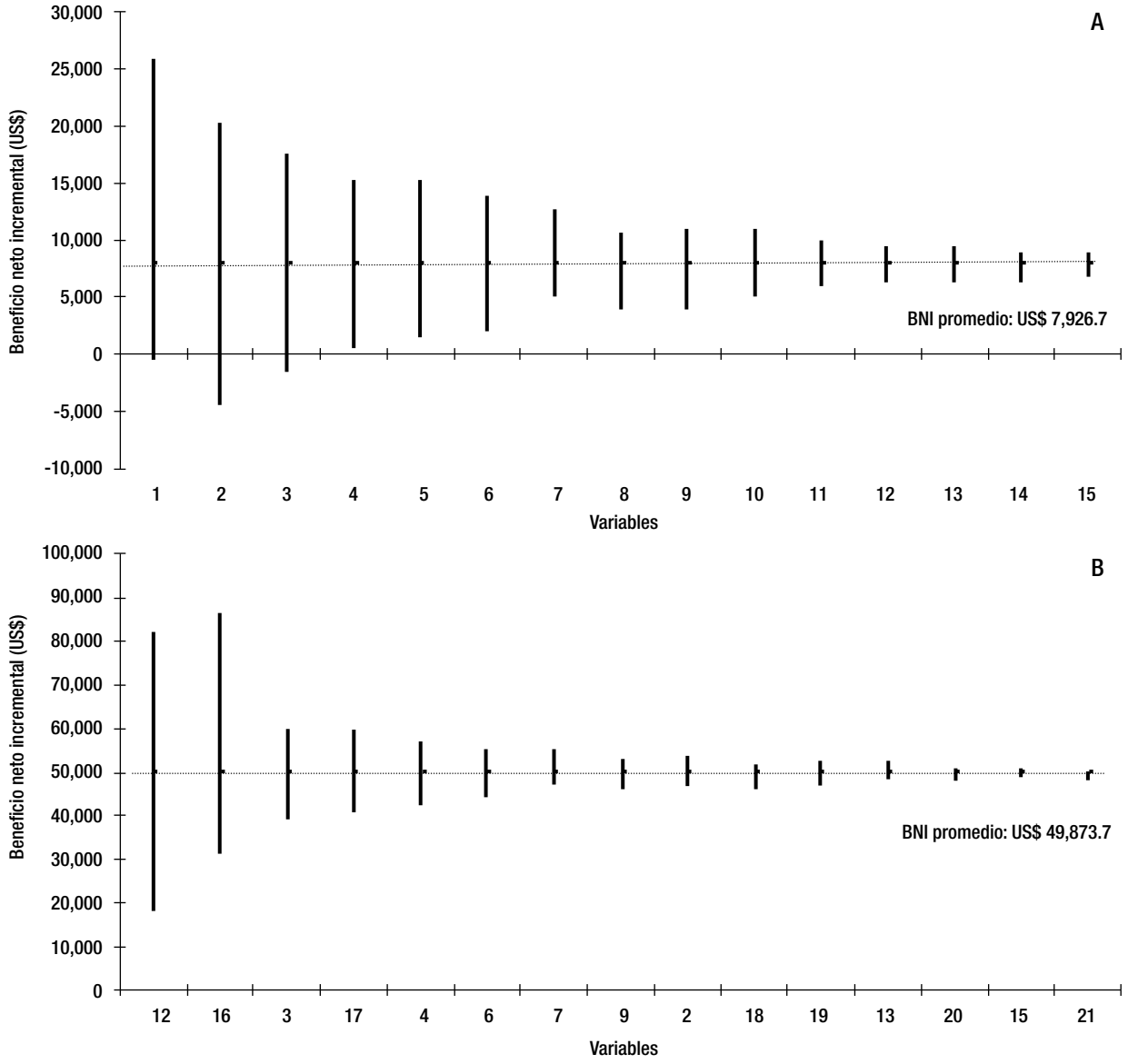
A los dos años de haber iniciado el tratamiento de primera línea, los pacientes tratados con sunitinib alcanzaron 0.98 AVAC´s, mientras que aquellos que usaron sorafenib y bevacizumab+IFN-α alcanzaron, respectivamente 0.05 y 0.03 AVAC´s menos que los AVAC´s estimados para los pacientes del grupo de sunitinib. A los cinco años, los pacientes tratados con sunitinib alcanzaron 1.55 AVAC´s, mientras que para los pacientes tratados con sorafenib y bevacizumab+IFN-α se estimaron 1.43 y 1.45 AVAC´s, respectivamente.

▷ Costos

El costo del tratamiento farmacológico por un ciclo de seis semanas, resultó en US$ 3,211, US$ 5,699 y US$ 8,661 para sunitinib, sorafenib y bevacizumab+IFN- α, respectivamente. Al cabo de dos años, el costo por paciente de la terapia basada en sunitinib, resultó en US$ 38,508, cantidad que relacionada al costo farmacológico de sunitinib, representa 64.6%; el costo de la terapia farmacológica de segunda línea, 25.1%; el seguimiento y los cuidados médicos durante la primera y segunda línea, 5.8% y, 5.4% corresponde a los cuidados paliativos. El costo por paciente de la terapia con sorafenib resultó en US$ 47,827, de los cuales, el costo del agente de primera línea representó 74.6%; el costo de la terapia farmacológica de segunda línea, 15.8%; el seguimiento y los cuidados médicos durante la primera y segunda línea, 2.7% y, 6.9% de los cuidados paliativos. Por último, la terapia con bevacizumab+IFN- α, requeriría de una inversión de US$ 80,009 que se distribuyen en: 87.2% por el costo de los agentes de primera línea, 7.8% de los agentes de segunda línea, 2.1% correspondiente a cuidados y seguimiento médico durante la primera y segunda línea y, 2.9% para cuidados paliativos.

A los cinco años, el costo promedio por paciente tratado con sunitinib ascendió a US$ 55,311, cantidad que se integra por 56.9% del costo de sunitinib, 25.8% por el tratamiento de segunda línea, 4.4% por los

Figura 2.
Análisis de sensibilidad univariado. Panel A: Sunitinib *vs.* sorafenib. Panel B: Sunitinib *vs.* bevacizumab+IFN-α.



Clave de variables: 1: Razón de riesgos de la sobrevivencia libre de progresión para sorafenib; 2: Costo de sorafenib; 3: Costo de sunitinib a dosis completa; 4: Utilidad durante el tratamiento de primera línea con sunitinib durante 4 semanas de tratamiento; 5: Utilidad durante el tratamiento de primera línea con sorafenib; 6: Costo de tratamiento de segunda línea después de la falla de no citosinas; 7: Probabilidad de tratamiento activo de 2a línea después de sunitinib; 8: Razón de riesgos de la sobrevivencia global para sorafenib; 9: Utilidad durante el tratamiento de primera línea con sunitinib durante 2 semanas de descanso; 10: Costo del tratamiento de segunda línea después de sunitinib; 11: Utilidad durante los cuidados paliativos; 12: Costo de bevacizumab+IFN-α a dosis completa; 13: Probabilidad de reducción / interrupción de dosis con sunitinib; 14: Probabilidad de tratamiento activo de 2a línea después de sorafenib; 15: Razón de riesgos de la sobrevivencia libre de progresión para sunitinib; 16: Razón de riesgos de la sobrevivencia libre de progresión para bevacizumab+IFN-α; 17: Utilidad durante el tratamiento de primera línea con bevacizumab+IFN-α; 18: Razón de riesgos de la sobrevivencia global para bevacizumab+IFN-α; 19: Costo del tratamiento de segunda línea después de bevacizumab+IFN-α; 20: Probabilidad de tratamiento activo de 2a línea después de bevacizumab; 21: Costo de eventos adversos con sunitinib.

cuidados médicos y seguimiento durante el tratamiento farmacológico, y 12.9% por los cuidados paliativos. El tratamiento con sorafenib requiere US$ 59,581 integrados por: 65.3% del costo de sorafenib, 16% por el de agentes de segunda línea, 2.5% por los cuidados médicos durante el tratamiento farmacológico y 16.2% derivado de los cuidados paliativos. Finalmente, el tratamiento con bevacizumab+IFN-α, tuvo un costo de US$ 102,145, constituidos por 82.1% del agente de primera línea, 8.5% por los agentes de segunda línea, 2% de cuidados médicos y 7.3% por cuidados paliativos.

Análisis incremental

Dado que la efectividad y la utilidad estimadas por el modelo son mayores en la población sometida a tratamiento con sunitinib que a las estimaciones respectivas para las poblaciones sometidas a tratamiento con sorafenib o bevacizumab+IFN-α, y a que la terapia con menores costos es la basada en sunitinib, esta intervención sería costo-ahorradora en el IMSS.

Análisis de sensibilidad univariado

De acuerdo con el diagrama de tornado, las tres variables que presentan un mayor impacto en el BNI cuando se compara a sunitinib con sorafenib son: la razón de riesgos de sobrevivencia libre de progresión para sorafenib y el costo de sorafenib y sunitinib. Una reducción de 40% en el costo de sorafenib o un aumento de 40% en la razón de riesgos de sobrevivencia libre de progresión para sorafenib o en el costo de sunitinib llevarían a que el IMSS obtuviera ahorros derivados del uso de sorafenib. El BNI promedio para la institución, es de US$ 7,927, que implica el ahorro promedio por paciente, por el uso de sunitinib respecto de sorafenib (**Figura 2, panel A**).

En el caso de bevacizumab+IFN-α, las tres variables con mayor impacto en el BNI son: el costo de bevacizumab, la razón de riesgos de sobrevida libre de progresión para bevacizumab y el costo de sunitinib. A pesar de las variaciones de ± 40% en el valor de referencia de todas las variables involucradas en el análisis de sensibilidad univariado, no se proyectaría que la institución obtenga ahorros derivados del uso de bevacizumab+IFN-α. El BNI promedio para la institución es de US$ 49,874, lo que se traduce en un ahorro promedio por paciente, por el uso de sunitinib respecto de bevacizumab+IFN-α (**Figura 2, panel B**).

Análisis de sensibilidad probabilístico

Las estimaciones obtenidas con el análisis de sensibilidad probabilístico, son consistentes con las estimaciones del análisis determinístico (**Tabla 3**). Dado que la DAP máxima en el contexto mexicano no está especificada explícitamente, se realizó un análisis de sensibilidad a lo largo de un intervalo muy amplio de DAP (US$0 a US$200,000/AVAC ganado). La representación gráfica de este análisis de sensibilidad muestra en el eje *y* la probabilidad de que la RCUI verdadera de la intervención sea menor o igual a una DAP específica, mostrada en el eje *x*. La gráfica obtenida se denomina *curva de aceptabilidad*.

Estas curvas muestran que, independientemente de la DAP, sunitinib es el agente de primera línea óptimo para el manejo de CCRm, es decir, es el tratamiento con la mayor probabilidad para que su RCUI sea menor o igual a un valor λ dado. A una DAP de US$ 30,000/AVAC, sunitinib tiene una probabilidad de 81% de ser costo-efectivo, sorafenib 19% y bevacizumab+IFN-α 0%. En el máximo umbral de DAP obtenido en este análisis (US$ 200,000/AVAC ganado), el tratamiento con sunitinib es 70.5% costo-efectivo, sorafenib 22.3% y bevacizumab+IFN-α 6.53% (**Figura 3**).

▷ Discusion

En este análisis se determinaron los potenciales beneficios farmacoeconómicos por uso de sunitinib como agente de primera línea para el tratamiento de CCRm en una institución representativa del sistema de salud mexicano, el IMSS. La terapia basada en sunitinib representaría menores costos para el IMSS que los que tendrían las terapias de sorafenib y bevacizumab+IFN-α. Las estimaciones del periodo de sobrevivencia libre de progresión, muestran que sunitinib provee mayor beneficio clínico que las terapias basadas en sorafenib y bevacizumab+ IFN-α, resultado soportado también por la evidencia clínica reciente.[33] Con base en lo anterior, sunitinib es una terapia menos costosa y más efectiva (dominante) que sorafenib y bevacizumab+IFN- α, en horizontes de análisis de dos y cinco años.

De acuerdo con los resultados del análisis de sensibilidad univariado, las variables que tienen un mayor impacto sobre el BNI son clínicas: las razones de riesgo de sobrevida libre de progresión para sorafenib y bevacizumab, así como las económicas: el costo de los tres agentes de primera línea. En general, los resultados del análisis de sensibilidad univariado son consistentes a variaciones de ± 40% en el valor promedio de los parámetros del modelo. Sin embargo, cuando se compara sunitinib *vs.* sorafenib, se observa que sólo un aumento importante en el costo de sunitinib o la razón de riesgos de sobrevivencia libre de progresión de sorafenib o una

Tabla 3.
Análisis de costo-efectividad incremental a 2 y 5 años.

Alternativa		Sunitinib		Sorafenib		Bevacizumab+IFN-α	
Horizonte temporal (años)		2	5	2	5	2	5
Costos (US $)							
	Promedio Determinístico	38,508.16	55,311.22	47,826.58	59,580.70	80,009.37	102,145.60
	Promedio Probabilístico	38,155.47	54,817.77	47,608.91	59,855.17	79,478.09	102,184.89
	DE	1,859.96	3,948.04	4,135.01	6,882.89	3,722.64	7,223.54
MLP							
	Promedio Determinístico	12.00	15.27	8.77	9.70	10.97	13.28
	Promedio Probabilístico	11.97	15.27	8.76	9.81	10.92	13.24
	DE	0.71	1.52	1.24	1.85	0.66	1.24
AVAC							
	Promedio Determinístico	0.98	1.56	0.93	1.43	0.95	1.45
	Promedio Probabilístico	0.98	1.55	0.92	1.43	0.94	1.45
	DE	0.16	0.26	0.17	0.28	0.20	0.29
RCEI (US $/ MLP ganado)							
	Promedio Determinístico	NA	NA	Dominada	Dominada	Dominada	Dominada
	Promedio Probabilístico	NA	NA	Dominada	Dominada	Dominada	Dominada
RCUI (US $/ AVAC ganado)							
	Promedio Determinístico	NA	NA	Dominada	Dominada	Dominada	Dominada
	Promedio Probabilístico	NA	NA	Dominada	Dominada	Dominada	Dominada

NA: No Aplica

disminución drástica en el costo de sorafenib, llevarían a que el tratamiento con éste, representa una ventaja económica sobre el tratamiento con sunitinib. En el caso de bevacizumab, a pesar de variaciones de hasta ± 40% en el valor promedio de los parámetros, sunitinib representa una ventaja económica consistente sobre esta alternativa. Estos resultados deben interpretarse con cautela, porque en el análisis de sensibilidad univariado, no se consideran los efectos de la potencial correlación entre las variables.

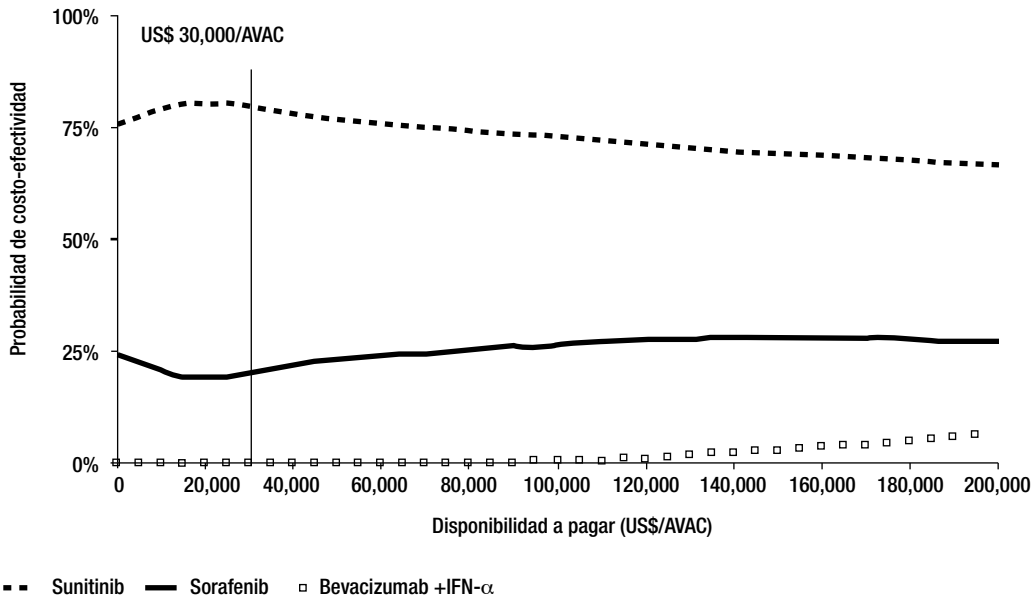
En el análisis probabilístico de sensibilidad, los costos y efectividades promedio obtenidos son consistentes a los estimados por el análisis determinístico. La probabilidad de que la terapia con sunitinib sea costo-efectiva es, en el peor de los escenarios, de 70.5% con DAP comprendida entre US$ 0 y US$ 200,000.

El beneficio potencial de usar sunitinib como tratamiento de primera línea en pacientes de CCRm, también ha sido estudiado en otros contextos nacionales y con otros comparadores. Aunque los resultados de tales análisis no son directamente comparables con los nuestros, por haberse obtenido bajo diferentes consideraciones, es posible identificar tendencias.

Remák y colaboradores,[34] así como Godoy y colaboradores,[35] evaluaron el costo-efectividad y el costo-utilidad de sunitinib frente a IFN-α, como tratamiento de primera línea para CCRm en el contexto de los Estados Unidos de América (EUA) y Colombia respectivamente. Sus resultados mostraron que sunitinib es una alternativa costo-efectiva y dominante sobre IFN-α en sus respectivos contextos nacionales.

A través de un modelo independiente, Tenorio y colaboradores,[36] estimaron el costo-efectividad de sunitinib, sorafenib y bevacizumab+IFN-α como tratamientos de primera línea para CCRm en el contexto de dos instituciones de salud representativas del sistema de salud mexicano (IMSS y el Instituto Nacional de Cancerología – INCAN), mostrando que sunitinib es una intervención costo-efectiva respecto de IFN-α y dominante sobre sorafenib y bevacizumab+IFN-α.

Figura 3.
Curvas de aceptabilidad de los tratamientos para CCRm en México.



Benedict y colaboradores,[37] estimaron que sunitinib es una alternativa costo-efectiva a sorafenib y dominante sobre bevacizumab+IFN-α y temsirolimus en el contexto de los EUA. En la actualización de sus resultados, sorafenib también fue dominado por sunitinib.[38] Asimismo, en una extensión de su análisis previo, Godoy y colaboradores,[39] empleando únicamente la sobrevida global como medida de efectividad, corroboraron en el contexto colombiano los resultados de Benedict y colaboradores.[37,38]

En una revisión sistemática que consideró documentos publicados hasta noviembre de 2008, Norum y colaboradores,[40] observaron que a pesar de que la magnitud de la RCEI de sunitinib se encuentra distribuida en un intervalo de valores muy amplio, sunitinib presenta el mejor perfil de costo efectividad entre los documentos analizados.

En este sentido, se puede argumentar que el beneficio económico y en salud de usar sunitinib respecto de las terapias con sorafenib y bevacizumab+IFN-α obtenido en este estudio, es consistente con lo reportado en la bibliografía internacional. Esto constituye un resultado muy importante para los oncólogos y tomadores de decisiones mexicanos ante la carencia de guías clínicas para el tratamiento del CCRm en este país.

Las principales limitaciones de esta investigación, tienen relación con la validez externa de las utilidades obtenidas en el estudio 1034, ya que no existe evidencia del uso del instrumento EQ-5D en cáncer renal en pacientes mexicanos. Por otro lado, también ante la ausencia de evidencia publicada, fue necesario hacer imputaciones sobre la utilidad asociada a los tratamientos con sorafenib y bevacizumab+IFN-α, estableciéndola de acuerdo a los datos derivados del estudio 1034. Sin embargo, se considera que los resultados del análisis son robustos a variaciones importantes en los niveles de utilidad dados los resultados del análisis de sensibilidad univariado.

Una limitación inherente al diseño del estudio es la comparación indirecta de tratamientos contra el CCRm a través de un comparador común, dada la ausencia de este tipo de estudios en la bibliografía internacional. Aunque puede verificarse que las características basales de la población de los estudios clínicos son comparables, es posible que existan otras diferencias en el diseño de los estudios que podrían tener un impacto en los resultados de este análisis. Para superar adecuadamente este tipo de limitaciones en esta evaluación económica, surge la necesidad de llevar a cabo estudios clínicos *head to head* entre las alternativas consideradas en este análisis. En tanto, dado que los resultados del análisis de sensibilidad probabilístico fueron robustos con las estimaciones del análisis determinístico, se confirma la tendencia observada en los últimos, lo que brinda certidumbre acerca de los resultados de la presente investigación.

En conclusión, el tratamiento con sunitinib de pacientes diagnosticados con CCRm, en comparación con los tratamientos con sorafenib y bevacizumab+IFN-α, es la opción que presenta el menor costo para la institución

(IMSS), el mayor periodo libre de progresión de enfermedad y el mayor nivel de calidad de vida para los pacientes, razones por las que se constituye como una opción costo-ahorradora en el tratamiento de primera línea de pacientes con CCRm en México.

▷ Declaración de conflicto de interés

Esta investigación se realizó con el apoyo financiero de Pfizer México. Al momento de la realización del estudio, Joaquín Mould-Quevedo y Emilio Muciño-Ortega, eran empleados de Pfizer S.A de C.V.

Referencias

1. Cronin RE. Renal Cell Carcinoma. Am J Med Sci 1991; 302:249-59.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global Cancer Statistics. 2002 CA Cancer J Clin 2005; 55:74-108.
3. Lee CT, Katz J, Shi W, et al. Surgical management of renal tumors 4cm or less in a contemporary cohort. J Urol 2000;163:730–36.
4. Tsui K, Shvarts O, Smith RB, et al. Renal cell carcinoma: Prognostic significance of incidentally detected tumors. J Urol 2000;163:426–30.
5. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: Study of 1092 patients (1982–1997). Urology 2000;56:58–62.
6. Mevorach RA, Segal AJ, Tersegno ME, Frank IN. Renal cell carcinoma: Incidental diagnosis and natural history: Review of 235 cases. Urology 1992;34(6):519–522.
7. Escudier B. Advanced renal cell carcinoma: current and emerging management strategies. Dugs 2007; 67(9):1257-64.
8. Coppin C, Porzsolt F, Autenrieth M, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 3. Art. No.: CD001425. DOI: 10.1002/14651858.CD001425.pub2.
9. Padrik, P. Prognostic Factors of Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Med Oncol 2003; 20(4):325-34.
10. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Engl J Med 2003; 349:427–34.
11. Yang JC. Bevacizumab for patients with metastatic renal cancer: an update. Clin Cancer Res 2004; 10: 6367S–70s.
12. Escudier B, Koralewski P, Pluzanska A, et al. A randomized, controlled, double-blind phase III study (AVOREN) of Bevacizumab + interferón-α/ interferon-α2A as first-line therapy in metastatic renal cell carcinoma Journal of Clinical Oncology. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings 2007;25(18S): 3.
13. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma N Engl J Med. 2007;356:125-34.
14. Szczylik C, Demkow T, Staehler M, et al. Randomized phase II trial of first line treatment with Sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. J Clin Oncol 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings 2007; 25(18S): 5025
15. Motzer R, Michaelson M, Redman B, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and plateled-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24(1):16-24.
16. Motzer R, Rini B, Bukowski R, Curti BD, George DJ, Hudes GR et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006;295(21):2516-24.
17. Harshman L, Srinivas S. Continuous daily dosing of sunitinib in patients with metastatic renal cell cancer. Onkologie 2008;31(8-9):432-33.
18. Rini B, Michaelson M, Rosenberg J, et al. Antitumor activity and biomarker analysis of sunitinib in patients with bevacizumab-refractory metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2008;26(22):3743-48.
19. Motzer R, Hutson T, Tomczak P, Michaelson et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115-24.
20. Dirección General de Epidemiología. Dirección de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades no Trasmisibles (México). Compendio de Cáncer / Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas / 2001 / Morbilidad / Mortalidad [consultado en Mayo 16, 2007]. Disponible en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/diveent/RHNM.htm.
21. Consejo de Salubridad General. Dirección General Adjunta de Priorización. Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud (México). 2008. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. Disponible en: http://www.csg.salud.gob.mx/descargas/pdfs/cuadro_basico/GUxA_EVAL_ECON25082008_2_ech.pdf. [Consultado en junio 15, 2009].
22. National Institute for Health and Clinical Excellence. Final appraisal determination – Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma (Issue date: February 2009). Disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/RenalCellCarcinomaFADFeb09.pdf, [Consultado en 21 Julio, 2009].
23. National Institute for Health and Clinical Excellence Final appraisal determination – Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma (Issue date: April 2009). Disponible en http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/RCCFAD.pdf, [Consultado en Julio 21, 2009].
24. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC)(abstr 5024). Presented at 2008 ASCO Annual Meeting, 2008; Chicago, IL.
25. Negrier S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Overall Survival with Sunitinib Versus Interferon-alfa as First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Poster presented at: 33rd European Society for Medical Oncology Congress; September 12-16, 2008; Stockholm, Sweden.
26. Escudier BJ, Bellmunt J, Negrier S, et al. Final results of the phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon-α2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings 2009;27(15 Suppl):5020.
27. Banco de México. Estadísticas. Tipos de cambio. Tipo de cambio promedio del periodo. Disponible en: http://www.banxico.org.mx/PortalesEspecializados/tiposCambio/indicadores.html. [consultado en Mayo 10, 2009].
28. Contreras-Hernández I, Mould-Quevedo J, Salinas-Escudero C y cols. A cost-utility analysis model for the second line treatment of metastatic renal cell carcinoma in Mexico. Value in Health 2007;10 (3): A132-A133.
29. Diario Oficial de la Federación. Costos Unitarios de Atención Médica. 6 de Marzo de 2009. Disponible en: http://dof.gob.mx/transfer.php?s=77e3ddcf44a9024987422eb577351968. [Consultado en Mayo 10, 2009].
30. Fallo de adquisición a licitación pública internacional No. 00637051-002-09, partidas 166 (bevacizumab), 169 (sorafenib) y 170 (sunitinib). Fecha de emisión: Marzo 18, 2003. Disponible en www.compranet.com.mx. [Consultado en Mayo 12, 2009].
31. International Monetary Fund, World Economic Outlook Database, April 2009: Nominal GDP list of countries. Data for the year 2008. Disponible en http://www.imf.org [Consultado el 10 de Mayo de 2009].
32. World Health Organization. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development: Report of the Commission on Macroeconomics and Health. Geneva: World Health Organization; 2001.
33. Thompson Coon JS, Liu Z, Hoyle M, et al. Sunitinib and bevacizumab for first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness. British Journal of Cancer 2009;101:238–243.
34. Remák E, Charbonneau C, Negrier S, et al. Economic Evaluation of Sunitinib Malate for the First-Line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. J Clin Oncol. 2008; 26(24): 3995-4000.
35. Godoy J, Cardona A, Alvis N, et al. Evaluación económica de sunitinib frente a interferón-alfa (IFN-ǿ en el tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales metastásico en Colombia. Rev Colomb Cancerol. 2008;12(2):63-73.
36. Tenorio C, Vargas J, Rizo-Ríos P y cols. Pharmacoeconomic evaluation of sunitinib malate for first-line treatment of Metastatic renal cell carcinoma in Mexico, Value in Health 2009;12 (3):A44-45.
37. Benedict A, Charbonneau C, Hidi J, Kim ST, et al. Economic evaluation of sunitinib, sorafenib, bevacizumab/interferon-alfa or temsirolimus in 1st-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): An indirect comparison. J Clin Oncol 2008; 26: (Suppl):5048.
38. Benedict A, Figlin RA, Charbonneau C, et al. Economic evaluation of sunitinib versus other new targeted therapies as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in the United States. J Clin Oncol 27, 2009 (suppl; abstr e17556).
39. Godoy J, Cardona AF, Cáceres H, et al. Cost-effectiveness analysis of first-line treatment for metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in Colombia (ONCOLGroup study). J Clin Oncol 2009;27(suppl):16150.
40. Norum J, Nieder C, Kondo M. Sunitinib, sorafenib, temsirolimus, or bevacizumab in the treatment of metastatic renal cell carcinoma (RCC): A review of health economic evaluations. J Clin Oncol 2009;27(suppl):7539.

Cáncer y delirium

Cancer and delirium

Rodríguez-Velázquez Ana Laura,[1] Olmeda-García Beatríz,[2] Alvarado-Aguilar Salvador.[3]

▷ Resumen

El trastorno psiquiátrico más frecuente en los pacientes con cáncer, es el delirium debido a efectos directos e indirectos de la enfermedad y el tratamiento. Se ha informado que su frecuencia ha aumentado de entre 15% y 20%, a cifras de entre 28% y 48% en los pacientes oncológicos, con estado avanzado, ingresados en un hospital.
La identificación de las causas del delirium y la diferenciación de éste con otros trastornos psiquiátricos, constituye el principio esencial para su manejo. Es importante que se trate con psicofármacos y psicoterapia, para obtener resultados óptimos; sin embargo, algunas ocasiones no se proporciona el tratamiento adecuado, ya que se piensa que es algo "esperado" debido a la enfermedad.

Palabras clave: paciente oncológico, delirium, México.

▷ Summary

The psychiatric disorder that more one presents in the patients with cancer is the delirium, due to direct and indirect effects of the disease and the treatment, registering among 15% and 20% of the patients, increasing this percentage up to among28 % and 48% in the cancer patients with advanced stadium deposited in a hospital.
The identification of the reasons of the delirium and the differentiation of this one with other psychiatric disorders, constitutes the essential principle of managing, it´s important that it is a question with psychoactive drugs and psychotherapy to obtain ideal results, nevertheless often one does not give the treatment adapted to this disorder, since there is thought that it is something "hoped" due to the disease.

Key words: *oncologic patient, delirium, Mexico.*

▷ Introducción

Según Mate y colaboradores, es difícil realizar un diagnóstico psicopatológico en el paciente con cáncer, ya que los síntomas psicológicos y somáticos dificultan el diagnóstico diferencial, debido a la propia enfermedad.[1]

Zarie y colaboradores señalaron que en los pacientes con cáncer, este trastorno puede ser debido a efectos directos o indirectos de la enfermedad o por el tratamiento sobre el sistema nervioso central (SNC). Debido al gran número de drogas que los pacientes con cáncer requieren y a la fragilidad de su funcionamiento fisiológico general, no es raro que hasta los hipnóticos prescritos frecuentemente, puedan producir delirium.

Los analgésicos narcóticos, como el levorfanol, el sulfato de morfina y la meperidina, son causas comunes de estados de confusión, particularmente en los ancianos y en los pacientes terminales.

Las principales causas de delirium en pacientes con cáncer, se señalan en la **Tabla 1**.

Los esteroides son los agentes que más frecuentemente producen delirium; las alteraciones mentales más

1 Universidad del Valle de México, Campus Tlalpan, México, D. F.
2 Universidad Autónoma de Sinaloa. Culiacán, Sin. México.
3 Instituto Nacional de Cancerología, México, D. F.

Correspondencia: Dra. Ana Laura Rodríguez Velázquez.
Correo electrónico: ana_ro_vel@hotmail.com

Tabla 1.
Causas de delirium en pacientes con cáncer

Directas	Indirectas
Tumor primario cerebral.	Encefalopatía metabólica debida a falla orgánica
Diseminación metastásica.	Desbalance hidroelectrolítico.
	Efectos secundarios del tratamiento con: Esteroides Radiación Narcóticos Anticolinérgicos Antieméticos Antineoplásicos
	Infección
	Alteraciones hematológicas
	Alteraciones nutricionales
	Síndromes paraneoplásicos

Zarie G, Tamasan S. Delirium in cancer patients.TMJ 2006: 56(2-3):207-208.

comúnmente relacionadas con éstos son: labilidad afectiva, trastornos afectivos (manía o depresión), deterioro cognoscitivo (demencia reversible) y delirium (psicosis por esteroides). Usualmente se establecen dentro de las dos primeras semanas de tratamiento, pero pueden ocurrir con cualquier dosis y en cualquier momento, incluso durante la fase de retiro progresivo. La incidencia de estos trastornos, oscila entre 3% a 57% y ocurre con mayor frecuencia con el empleo de dosis altas.[2]

El delirium postoperatorio, es una complicación común asociada con índices de morbilidad significativa, así como con la mortalidad de pacientes con cáncer. Las causas son: edad avanzada, preexistencia de enfermedad cerebral y estado de deterioro intenso preoperatorio. Los factores que precipitan este hecho son la infección, hipoxia, desequilibrios metabólicos y medicamentos anticolinérgicos.[3]

▷ Desarrollo

El cáncer es una enfermedad que puede tratarse de diferentes maneras. Es un trastorno que se caracteriza por alteración del equilibrio entre la proliferación y los mecanismos normales de muerte celular; esta alteración conduce al desarrollo de una clona que puede invadir y destruir los tejidos adyacentes y diseminarse a sitios distantes, con formación de nuevas colonias o propagación metastásica.[4]

En México, el cáncer ha irrumpido con gran ímpetu desde el siglo XX**;** en el Instituto Nacional de Cancerología, se registraron 19,264 neoplasias malignas en el periodo que incluye el año 2000 al 2004. En los hombres, su frecuencia se registró en 35.4% y en las mujeres, 64.6%. Se constituye como un importante problema de salud pública, debido a lo grave de sus manifestaciones clínicas, a su alta letalidad y a la gran variedad de factores de riesgo ambiental e individual con los que se asocia.[5] En las décadas recientes se han hecho innumerables progresos para el diagnóstico y tratamiento del cáncer. Existen muchas razones por las que esta enfermedad se asocia con miedo y estigmas: *el cáncer es igual a muerte*, es una sentencia que prevalece entre las personas, quienes manifiestan una intensa necesidad de saber lo que está sucediendo; especialmente cuando se asocia con alguna otra enfermedad.[6]

Según Trejo-Contreras y colaboradores (2007), los trastornos mentales son el resultado de un desequilibrio entre los aspectos biológicos y sociales, que reflejan una alteración de las funciones cerebrales: la atención, la memoria, el pensamiento, el estado de ánimo, la sensopercepción, así como el aprendizaje y la conducta, los cuales resultan determinantes en la vida y productividad del individuo. Clínicamente, estos trastornos se caracterizan por un síndrome conductual o psicológico que se puede asociar con dolor de manera significativa; con el sufrimiento de percibir la muerte, invalidez o una pérdida importante de independencia. Suelen iniciar en edades tempranas de la vida; en promedio se estiman los 15 años de edad para los trastornos de ansiedad, 26 para los trastornos del estado de ánimo y 21 para los relacionados con el uso de sustancias; sin embargo, están presentes en todas las etapas de la vida; en hombres y mujeres; tanto en países desarrollados como en los de economía emergente. Se constituyen como uno de los mayores problemas de salud en todo el mundo. En 1998, los trastornos mentales representaron 11.5% de la morbilidad mundial. En el continente americano, se estima que 400 millones de personas sufren actualmente trastornos psiquiátricos, lo que equivale a 28% del total de las discapacidades. En México, se estima una prevalencia de 20% a 25%.[7]

▷ Delirium

Ropper, en López (2004), propone que el delirium es un trastorno funcional del sistema nervioso, consecuencia de la presencia en el organismo de una serie de *falsos neurotransmisores* de origen exógeno o endógeno, que dan lugar a alteraciones cognitivas, perceptivas, del comportamiento y de la atención del individuo.

Otros síntomas que pueden manifestarse son: la inversión del ritmo sueño-vigilia, labilidad emocional y alteraciones de la actividad psicomotora; dando lugar a la clasificación actual vigente sobre los diferentes subtipos de delirium, a saber: hipoactivo, hiperactivo y mixto.

La incidencia de este síndrome oscila entre 15% a 20% de los pacientes con diagnóstico de cáncer; este dato se incrementa hasta cifras de entre 28% y 48% en los pacientes oncológicos, con estadio avanzado de su enfermedad, ingresados en un hospital.

Este trastorno mes reversible en una proporción de 30% a 75 % de los casos, con la única excepción que involucra a los pacientes terminales en los que la única opción terapéutica, es un tratamiento sintomático del cuadro, debido al daño multiorgánico.[8]

De acuerdo con Sánchez (2000), el delirium es uno de los problemas psiquiátricos más frecuentes en pacientes con alguna enfermedad aguda, en las que es necesario administrar altas dosis de fármacos. Este padecimiento no sólo es importante por la frecuencia con la que se presenta en esta población, sino por sus consecuencias, ya que es un factor de riesgo para el incremento de la morbimortalidad, tanto en el corto como en el largo plazo. Aun cuando esta manifestación es muy común, no siempre es diagnosticada correctamente, lo cual limita su tratamiento y, por consecuencia, un progresivo deterioro funcional del paciente que lo presenta.[9]

▷ Causas

La identificación de las causas del delirium, constituye el principio esencial para su tratamiento. Para aumentar la eficiencia terapéutica, es necesario involucrar a la familia del paciente durante el proceso de abordaje; desde la información acerca del significado del delirium y sus implicaciones pronósticas, hasta apoyo ante los sentimientos de desesperanza que puedan presentarse.[9]

Massie y colaboradores, en DeVita (2006),[10] existen causas relacionadas de manera directa con la propia neoplasia, que provoca daños directos durante su progresión a nivel del SNC u ocasiona alteraciones funcionales a nivel sistémico (afectación hepática, renal, pulmonar, entre otras), que dan lugar a desequilibrios metabólicos o electrolíticos, causantes del cuadro. En otros pacientes, la explicación se encuentra asociada a la toxicidad o a los efectos secundarios que ocasionan la mayoría de los recursos terapéuticos que reciben estos pacientes: quimioterapia, radioterapia, corticoides, medicación analgésica, entre otros.

Por último, es necesario mantener una actitud expectante ante las posibles complicaciones infecciosas -a nivel de SNC, hepáticos, etcétera- así como sobre el déficit nutricional que suelen presentar estos enfermos; son también factores desencadenantes del episodio de delirium. A todo lo anterior se añaden el resto de etiologías que podrían dar lugar al síndrome, en pacientes sin patología de tipo tumoral.

Los factores de riesgo, frecuentemente interrelacionados, son:

- Edad avanzada: los ancianos tienen mayor probabilidad de padecer enfermedades crónicas severas, demencia o deterioro cognoscitivo; deterioro auditivo y visual, entidades que frecuentemente se asocian con delirium.
- Demencia o deterioro cognoscitivo preexistente.
- Enfermedad crónica severa.
- Condición psiquiátrica significativa preexistente.
- Historia de abuso o dependencia del alcohol.
- Albúmina sérica baja: la hipoalbuminemia es un marcador de desnutrición o de enfermedad hepática o renal. Por sí sola, no es una causa de delirium, pero puede incrementar el porcentaje de medicación no unida a proteínas y así determinar niveles tóxicos.
- Polifarmacia.

Cabe señalar que en todo paciente con inicio agudo de confusión o deterioro en su estado mental, debe considerarse al delirium, en tanto no se evidencie otro diagnóstico.

▷ Tipos de cáncer que desencadenan el delirium

La encefalitis límbica, descrita por primera vez por Brierly y colaboradores (1960), es uno de los síndromes paraneoplásicos, desencadenado por un cáncer remoto. El más frecuente es el cáncer pulmonar de células pequeñas y los menos frecuentes son las neoplasias del timo, mama, testículo, ovario, colon, así como la enfermedad de Hodgkin, las cuales pueden provocar delirium.

En la mayoría de los casos, las estructuras límbicas muestran pérdida neuronal, con infiltrados linfocitarios; distribución típicamente perivascular. Estos cambios suelen ser más frecuentes en el lóbulo temporomedial, afectando sobre todo al hipocampo y a la amígdala, como consecuencia de una agresión autoinmunitaria a dichos tejidos.[11] El cáncer de páncreas, es otro factor determinante en la aparición del delirium; en este caso, la manifestación del trastorno puede estar asociada al temor, a la ansiedad o a ciertos síntomas disociativos.[12]

▷ Diagnóstico

El electroencefalograma (EEG), tiene un valor limitado. Sin embargo, puede ser de utilidad cuando el diagnóstico de delirium es dudoso, ya que presenta una alta sensibilidad para el diagnóstico, pero poca especificidad. En los pacientes con delirium, el EEG usualmente muestra enlentecimiento generalizado.

Los instrumentos que sirven para evaluar este trastorno se agrupan en tres categorías, las cuales se presentan a continuación:

- Las pruebas que miden el deterioro cognoscitivo, como el Mini Mental State Examination (MMSE), se ha convertido en una prueba neuropsicológica muy utilizada, aunque no es una herramienta específica de tamizaje para delirium.
- Los instrumentos diagnósticos de delirium basados en el DSM IV-R o en el CIE que se usan para hacer un juicio de la presencia o ausencia de delirium y las escalas numéricas específicas para delirium, como la Delirium Rating Scale (DRS), que pueden ser usadas para confirmar el diagnóstico o para evaluar la severidad del cuadro clínico.
- El Confusion Assessment Method (Inouye y colaboradores, 1990), es un instrumento fácil de usar, sensible y específico, que permite a los médicos no psiquiatras, detectar este trastorno de manera rápida. El diagnóstico diferencial del delirium se hace principalmente con la demencia, las psicosis y de otros trastornos psiquiátricos, como la depresión. Es necesario tomar en cuenta los datos obtenidos en la historia clínica y el examen mental, especialmente los relacionados con las funciones cognoscitivas, el inicio y evolución de los síntomas, la variación del cuadro clínico durante el día o la noche así como el nivel del estado de conciencia.13

Tabla 2.
Criterios DSM IV-R para el diagnóstico de delirium.

Alteración de la conciencia (disminución de la capacidad de prestar atención al entorno) con reducción de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención.
Cambio en las funciones cognoscitivas (como deterioro de la memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por una demencia previa o en desarrollo.
La alteración se presenta en un corto periodo (habitualmente horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.
Demostración a través de la historia, de la exploración física o de las pruebas de laboratorio, de que el delirium tiene más de una etiología (más de una enfermedad médica, una enfermedad médica más una intoxicación por sustancias o por efectos secundarios de los medicamentos).

Boceta OJ, Babarro AA. Control de los síntomas neuropsicológicos. Aten Primaria. 2006; 38 (2):57-64

▷ Tratamiento

En primera instancia, el tratamiento del delirium debe ser etiológico. La primera regla de tratamiento es la detección temprana, la identificación y la solución de la causa subyacente.[14]

Porta y colaboradores (2004),[15] afirman que esta patología habitualmente suele ser multifactorial. Cuando se detectan estos factores, debe iniciarse simultáneamente el tratamiento sintomático y el etiológico del delirium. En muchas ocasiones, los psicofármacos son causa de delirium, particularmente en los pacientes con cáncer avanzado.

Una vez diagnosticado el delirium, es necesario instaurar ciertas medidas de soporte oportuno para el paciente: crear un ambiente relajante, con una iluminación adecuada, preferentemente luz natural, que permita distinguir al paciente entre el día y la noche; disminuir los estímulos externos, tanto lumínicos, acústicos o térmicos (timbres, teléfono, televisión, excesiva calefacción o aire acondicionado, entre otros), asimismo se debe intentar reorientar al paciente, evitando corregirle sus errores, para esto es de mucha utilidad el uso de relojes o calendarios, como herramientas de reorientación verbal.

Las medidas farmacológicas se basan esencialmente en tres grupos: neurolépticos, benzodiacepinas y, en algunas ocasiones, puede ser necesario el uso de anestésicos.

Entre los neurolépticos más utilizados están las butirofenonas, como el haloperidol; fenotiazinas como: la clorpromazina y los atípicos como risperidona.

Las benzodiacepinas estarían indicadas exclusivamente cuando con los neurolépticos no se consigue controlar la agitación, o para el caso en que se requiera una sedación profunda de forma rápida.

La intervención psicológica contribuye a la mejoría de la enfermedad psiquiátrica, facilitan la adaptación psicosocial a la enfermedad, además contribuye en la adherencia al tratamiento. Las intervenciones psicosociales en pacientes con cáncer incluyen la educación, la aplicación de técnicas conductuales como la relajación para reducir el estrés psicológico, psicoterapia individual y las intervenciones grupales.[16]

Si combinamos la medicación del paciente psiquiátrico con la psicoterapia, se obtendrían mejores resultados, debido a que, además de la necesidad de la administración de medicamentos, el paciente requiere de apoyo para insertarse de nuevo a la sociedad. Por ello, la participación del psicólogo es indispensable; él cumpliría la función de orientar al paciente a manejar sus problemas en la "vida real", para tener un rol aceptable y buenas relaciones interpersonales con los demás, haciendo hincapié en que éstos se enfrenten con el medio ambiente, en vez de sucumbir a él, ayudando a favorecer la salud, más que a reducir los síntomas y reforzando la confianza en el potencial productivo del propio enfermo.[17]

Tabla 3.
Diagnóstico diferencial del delirium.

	Delirium	Demencia	Depresión	Psicosis
Inicio	Agudo	Insidioso	Variable	Variable
Curso	Fluctuante	Constantemente progresivo	Variación diurna	Variable
Nivel de conciencia y orientación	Obnubilado, desorientado	Despejado hasta estadios finales	Generalmente intacto	Intacto
Atención y memoria	Pobre memoria inmediata, inatención	Pobre memoria inmediata, sin inatención	Atención pobre, pero memoria intacta	Atención pobre, pero memoria intacta
Síntomas psicóticos	Frecuentes: las ideas psicóticas son fugaces y simples en contenido	Menos frecuentes	Pocas veces: las ideas psicóticas son complejas y en relación con el ánimo prevalente	Frecuentes: los síntomas psicóticos son complejos y a menudo paranoides
EEG*	Anormalidades en 80-90%; con enlentecimiento difuso en 80%	Anormalidades en 80-90%; con enlentecimiento difuso en 80%	Generalmente normal	Generalmente normal

*EEG: electroencefalograma. Modificada de Meagher.
Boceta OJ, Babarro AA. Control de los síntomas neuropsicológicos. Aten Primaria 2006; 38 (2):57-64.

▷ Diagnóstico y guías de manejo

La detección temprana del delirium, es esencial para el éxito del tratamiento; su diagnóstico se basa en la observación de los criterios clínicos que lo definen (**Tabla 2**). Las más importantes son: trastorno de atención, fallo cognitivo y alteraciones de conducta, es importante tomar en cuenta el diagnóstico diferencial del delirium, para que éste no se confunda con alguna otra alteración psiquiátrica, con objeto de recibir tratamiento oportuno; los factores importantes a considerar, para establecer el diagnóstico diferencial, se presentan en la **Tabla 3**.[18]

Para poder proporcionar un adecuado tratamiento del delirium, es importante que se realice el siguiente proceso:

- Detección del trastorno por parte del personal de salud o por la familia.
- Identificación de la cusa (fármacos, tumor primario, metástasis, alteración metabólica).
- Realización de pruebas necesarias para diagnosticar delirium.
- Efectuar un buen diagnóstico diferencial.
- Diagnosticar el trastorno.
- Remitir al servicio de psiquiatría y psicología, para inicio de tratamiento desde ambos enfoques.

Referencias

1. Mate J, Hollestein MF, Gil FL. Insomnio, ansiedad y depresión en el paciente oncológico. Barcelona España. Psicooncología 2004;1(2-3): 211-230.
2. Zarie G, Tamasan S. Delirium in cancer patients. TMJ 2006;56(2-3):207-208.
3. Irwin P, Murray S, Bilinski A. Alcohol withdrawal as an underrated cause of agitated delirium and terminal restlessness in patients with advanced malignancy. J Pain Symptom Manage. 2005;29(1):104-8.
4. Herrera GA, Granados GM, De la Garza SJG. El cáncer. En: Herrera GA, Granados GM, González BM. Manual de oncología. México: Mc Graw Hill, 2006; 1-7.
5. Rizo RP, Sierra CMI, Vázquez PG, Cano GM, Meneses GA, Mohar A. Registro Hospitalario de cáncer: compendio de cáncer 2000-2004. México. Cancerología 2007; 2(3):203-287.
6. Holland JC, Cullen AL. Where we stand in the battle against cancer. In: The American Cancer Society. Cancer book. New York: Doubleday, 1986; 1-14.
7. Trejo-Contreras A, Velásquez PL. Prevalencia y Tendencia de Trastornos Mentales en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Ecuador 2007: 15(2-3): 7-15.
8. López C, Sanz J, de Juan A, García A, Martínez E, Vega M y Rivera F. "Delirium en paciente oncológico". Revista Psicooncologia 2004;1(2-3):107-112.
9. Sánchez I. Tratamiento del Delirium. Rev Psiquiatría Fac Med Barna 2000;27(5):279-284.
10. Massie MJ, Chertkov L, Roth A. Psychiatric disorders in cancer patients. Delirium. In DeVita, V, editor. Cancer: Principles and Practice of Oncology 6ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001; 3062 – 3063.
11. Wyszynski AA, Wyszynski B. manual de psiquiatría para pacientes con enfermedades médicas, edit. Masson. Pp. 9-12-361.
12. Diagnóstico diferencial del delirium-N6. Discapacidad psicobiología net. Consultado en: http://www.biopsicologia.net/fichas/page_4282.html.
13. Breitbart W, Bruera, Chochinov H.Neuropsychiatric syndromes and psychological symptoms in patients with advanced cancer. J Pain Symptom Manage 1995;10:131-141.
14. Ross DD, Alexander CS. Management of common symptoms in terminally ill patients. American Family Physician 2001;64(6):1019-1026.
15. Porta J, Serrano G, González J, et al. Delirium en cuidados paliativos oncológicos. Revista Psicooncología 2004;1(2-3):113-130.
16. Torres B R. Interconsultas y enlace en psiquiatría. Boletín Esc. de Medicina, P. Universidad Católica de Chile 1994;23:92-96.
17. Chapa VR. Tratamiento no somático de la esquizofrenia. Psiquis 1992;1(4):7-12.
18. Boceta Osuna J, Babarro A A. Control de los síntomas neuropsicológicos. Aten Primaria 2006;38(Supl 2):57-64.

Letrozol comparado con tamoxifeno, como terapia neoadyuvante para cáncer de mama hormonodependiente localmente avanzado, en pacientes posmenopáusicas

Letrozol vs. tamoxifen as neoadjuvant therapy for breast cancer, hormone-dependent locally advanced, in postmenopausic patients

Novoa-Vargas Arturo,[1] Font-López Karla C,[2] Delgado-Amador Denys.[2]

▷ Resumen

Objetivo: Presentar la incidencia de respuesta objetiva, suma de la respuesta clínica completa y patológica completa con el uso neoadyuvante o de inducción de letrozol y tamoxifeno.

Material y métodos: Estudio clínico, meta-análisis prospectivo, doble ciego, de 40 pacientes con cáncer de mama, tratadas con letrozol o tamoxifeno; vía oral, diario: 2.5 mg y 20 mg respectivamente, durante 36 meses consecutivos. Se tomaron reportes al inicio, posterior a tres, seis y doce meses, para evaluar la frecuencia de respuestas completas. Las pacientes quienes no mostraron respuesta a la terapia neoadyuvante con letrozol ni con tamoxifeno, fueron sometidas a tratamiento con radioterapia. Las enfermas que mostraron buena respuesta patológica parcial o respuesta clínica parcial fueron candidatas a mastectomía radical. Las pacientes, después de la cirugía, quienes mostraron respuesta patológica parcial y respuesta clínica parcial, continuaron manejo adyuvante con letrozol y tamoxifeno por dos años consecutivos o hasta la presencia de progresión de la enfermedad. Se utilizó como método

▷ Abstract

Objective: *To present display the complete clinical answering frequency and the complete pathological answer with the use of induction hormonoteraphy.*

Methods: *Meta-analysis in 40 patients with breast cancer, to chanalicular infiltrate, eligible were treated in a prospective study, to double blind person, using: letrozol, 2.5 mg, or tamoxifen, 20 mg, known widely like selective modulator of estrogen receivers; oral route, during 36 consecutive months. Reports at the beginning were taken, subsequent to 3, 6 and 12 months to evaluate the frequency of complete respond. The patients, who did not show answer neoadjuvant therapy, were put under treatment with radiotherapy. The patients, who showed good partial pathological respond, or clinical partial respond, went candidates to radical mastectomy.*

According to the protocol of the study, the patients subsequent to surgery who showed partial pathological respond or complete pathological respond, continued adjuvant handling adyuvant therapy by two years consecutive or until the presence of progression of the disease. It was used like statistical method Ji square, with p of Table cloth to evaluate the differences.

1Coordinador de Educación e Investigación en Salud del HGZ 57 IMSS. México, D. F.
2Médicos residente del 3er año de GO Hospital Ángeles Lomas. México, D. F.

Correspondencia: Dr. Arturo Novoa Vargas. Tuxpan N° 29, 5º piso, consultorio 516. Colonia Roma Sur. CP: 06760, México, D. F. Teléfono y Fax: 0155 5265 2949.
Correo electrónico: novoaart@prodigy.net.mx

estadístico *Ji cuadrada*, con *p* de Mantel-Haenszel para evaluar las diferencias.
Resultados: Durante el periodo de enero de 2003 a enero de 2006, se estudiaron dos grupos de pacientes, 40 en total; la edad promedio fue de 65.5 años, con un rango de 55 a 75 años, con cáncer de mama, en etapas: IIA a IIIB. Se evidenció que no hubo respuesta clínica en 25% del grupo con tamoxifeno y 20% con letrozol; las pacientes pasaron a radioterapia.
Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que el letrozol como tratamiento neoadyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado, tienen mejor respuesta que aquellas tratadas con tamoxifeno.
El letrozol, como terapia neoadyuvante, fue mejor tolerado, presentó mayor efectividad y mejoró la frecuencia de respuestas objetivas en mujeres con cáncer de mama en la posmenopausia.
El protocolo nos sirve para determinar la indicación de hormonoterapia, sea con letrozol o con tamoxifeno; e identifica a aquellas enfermas con cáncer de mama localmente avanzado en la posmenopausia, con mejor pronóstico para ser rescatadas con mastectomía radical.
El estudio requiere mayor seguimiento para determinar el impacto del letrozol, como hormonoterapia utilizado en neoadyuvancia, además de ponderar si mejora el periodo libre de enfermedad o la sobrevida, antes de mastectomía.
En un futuro cercano, será importante investigar si es útil la mastectomía en aquellas pacientes con respuesta patológicas completas, posterior al uso de un inhibidor de aromatasa, como el letrozol.

Palabras clave: cáncer de mama, hormonoterapia neoadyuvante, México.

Results: *During a period from January of the 2003 to January of the 2006, two groups of patients, 40 studied altogether; the age average was of 65.5 years, with a rank of 55 to 75 years with breast cancer, stages: IIA to IIIB. Without complete respond 25% of the group with tamoxifen; 20% with letrozol. Those patients happened to radiotherapy. The collateral effects of the use of hormonotherapy with letrozol appeared in a 55% and with the use of tamoxifen in a 60% of the patients with breast cancer (p = 0.5). They did not respond to neoadyuvant therapy (hormonal receptors < to 30%): with letrozol 19% of them and 25% with tamoxifen; reason why they received treatment with radiotherapy. All patients' candidates to surgery were benefitted with the mastectomy handling.*
Conclusions: *Results although preliminary, suggest that neoadyuvant treatment with hormone-therapy in postmenopausal patients with breast cancer, have good prognosis.*
Induction therapy, were better tolerated, with greater effectiveness and improved the Clinical and objective respond in women with breast cancer in the postmenopausal.
Protocol serves as tool to determine the indication to us of induction hormonotherapy; and identify to those patients with breast cancer, locally advanced in post menopause with better prognosis to be rescued with radical mastectomy.

Key words: *breast cancer, neoadjuvant hormonotherapy, Mexico.*

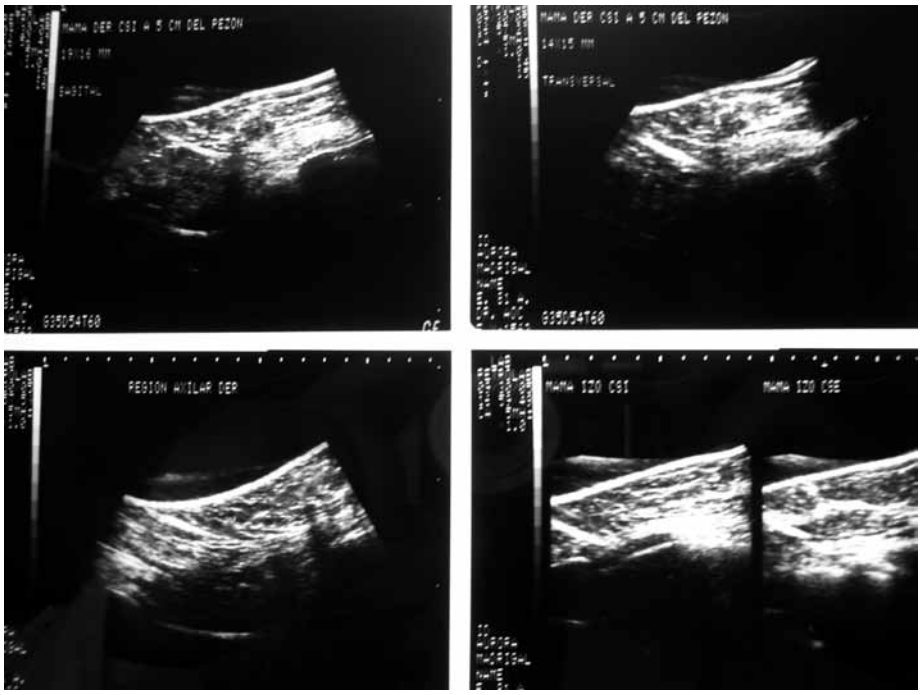
▷ Introducción

Se ha demostrado en estudios previos que el letrozol y el tamoxifeno, son efectivos como fármacos en mujeres posmenopáusicas con tumores localmente avanzados, etapa III y hormonodependientes. Investigamos el papel del letrozol y del tamoxifeno, como terapia neoadyuvante. Presentamos un avance del estudio comparativo realizado en un Hospital General de Zona del IMSS, a mujeres con cáncer de mama. El objetivo de este trabajo fue demostrar la bondad de la hormonoterapia utilizada en forma de *inducción* o neoadyuvante, precisamente en aquellas mujeres posmenopáusicas, con etapas de la enfermedad, localmente avanzada y con receptores hormonales, tanto de estrógeno como de progesterona, positivos.

▷ Objetivo

Presentar la frecuencia de respuesta objetiva, clínica completa y la respuesta patológica completa con el uso de hormonoterapia neoadyuvante (HTNA) en mujeres posmenopáusicas (PM) con cáncer de mama (CA mama), localmente avanzado (etapas II y III).

Figura 1.
Biopsia de mama dirigida por ultrasonido.



▷ Material y método

En el Hospital General de Zona N° 57 del IMSS, previa aceptación por el comité local de investigación, el comité de ética y recabadas las firmas de consentimiento informado para el protocolo por parte de las pacientes posmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama incluidas, se desarrolló un meta-análisis en 40 pacientes con cáncer de mama, etapas II y III, tratadas en un estudio prospectivo, doble ciego, utilizando todas las pacientes con estirpe de canalicular infiltrante, con reportes receptores hormonales de estrógeno y progesterona mayores de 30%. Se utilizaron dos grupos al azar; los fármacos para hormonoterapia de inducción o neoadyuvante, administrados durante 36 meses consecutivos fueron 20 pacientes con tamoxifeno, conocido ampliamente como modulador selectivo de receptores de estrógeno, a dosis de 20 mg diarios, por vía oral. El otro grupo recibió letrozol: 20 pacientes, a dosis de 2 mg diarios, vía oral. Se tomaron reportes al inicio, posterior a tres, seis y doce meses, para evaluar la frecuencia de respuestas completas. Las pacientes quienes no mostraron respuesta a la terapia neoadyuvante con letrozol ni con tamoxifeno, fueron sometidas a tratamiento con radioterapia. Las enfermas que mostraron respuesta parcial por patología o respuesta clínica parcial, fueron candidatas a mastectomía radical. De acuerdo con el protocolo del estudio, las pacientes que después de la cirugía mostraron respuesta parcial, clínica y por patología, continuaron con manejo adyuvante, con letrozol y tamoxifeno, por dos años consecutivos o hasta la presencia de progresión de la enfermedad.

Se utilizó como método estadístico *Ji cuadrada* con *p* de Mantel-Haenszel para evaluar respuesta objetiva. Como antiemético fue utilizado ondansetrón, por vía oral: 4 mg en todas las pacientes, durante las primeras dos semanas de iniciada la hormonoterapia.

▷ Resultados

Durante el periodo de enero del 2003 a enero del 2006, se estudiaron dos grupos de pacientes, asignadas al azar y doble ciego: 40 enfermas en total; 20 pacientes recibieron tamoxifeno y 20 pacientes letrozol. La edad promedio fue de 65.5 años, con un rango de 55 a 75 años con cáncer de mama en etapas IIA a IIIB. No se evidenció respuesta completa en 25% de los casos del grupo con tamoxifeno y de 20% con letrozol (**Figuras 1 a 4**).

Figura 2.
Cáncer de mama derecha antes de hormonoterapia, proyección CC.

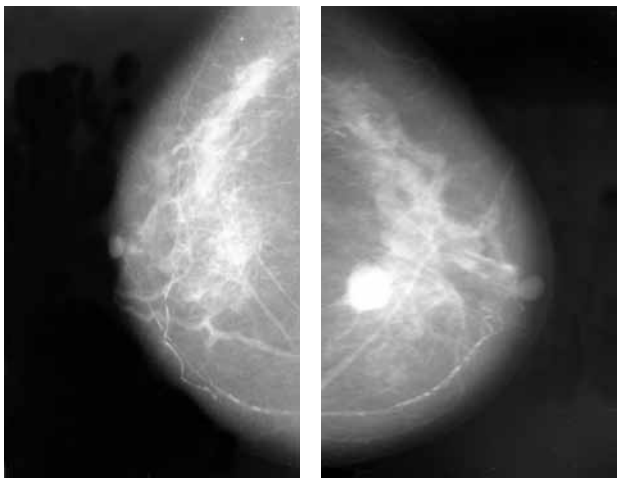
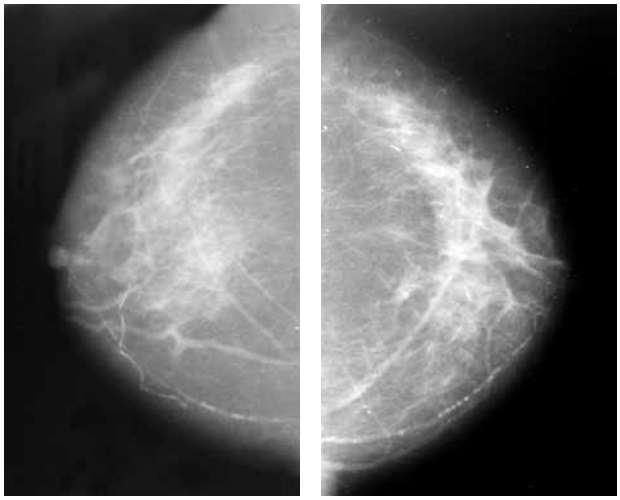


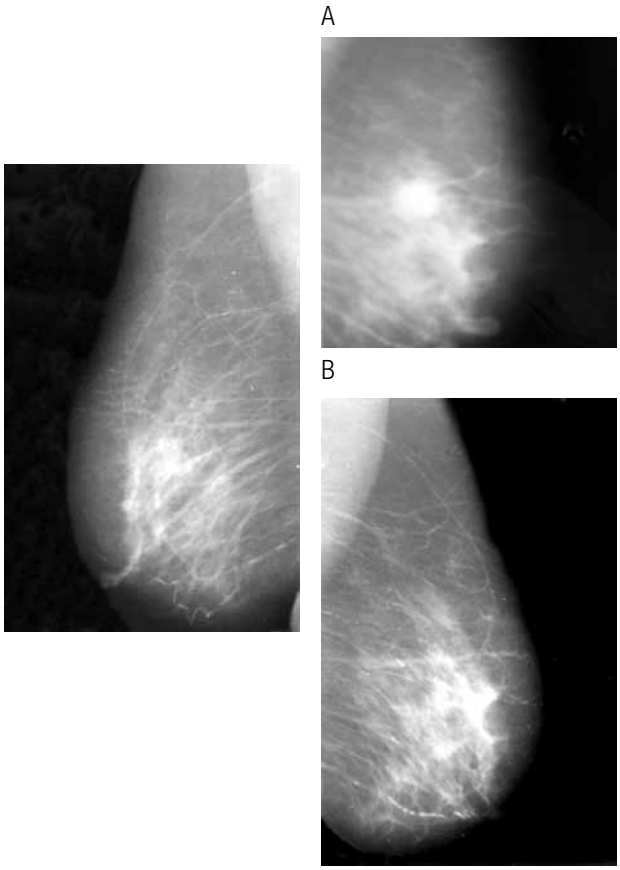
Figura 4.
Mastografía con proyección CC. Nótese la ausencia radiológica de tumor, posterior a un año de hormonoterapia neoadyuvante.



Respuesta clínica (RC): Se presentó en 45% con tamoxifeno y 55% con letrozol (19 y 21 pacientes, respectivamente (**Figura 5**).

Respuesta por patología (RP): Las pacientes con letrozol, mostraron una repuesta objetiva: en 15% de ellas, hubo respuesta por patología completa. Las del grupo que recibió tamoxifeno, 5% tuvieron respuesta por patología completa ($p = 0.5$).

Figura 3.
Paciente con respuesta clínica parcial (A) y con respuesta completa, clínica y por mastografía, posterior a tratamiento con inhibidor de aromatasa (B).



Respuesta objetiva (RO): Respuestas clínicas parciales más respuestas clínicas completas de 80% y 83% respectivamente ($p = 0.59$). Todas las enfermas candidatas a cirugía, recibieron tratamiento con mastectomía radical (**Figura 6**).

Efectos colaterales: Con el uso de monoterapia con letrozol, se presentaron en 55% y con el uso tamoxifeno en 60% en las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado ($p = 0.5$). No respondieron a la terapia neoadyuvante (receptores hormonales < al 30%): con letrozol, 19% de ellas y con tamoxifeno 25%; por lo que recibieron manejo con radioterapia.

▷ Discusión

Además de la etapa de la enfermedad, el estado de los receptores hormonales juegan un papel primordial en el pronóstico de sobrevida en las enfermas con cáncer de

Figura 5.
Sin respuesta clínica (RC) se observó en 25% del grupo con tamoxifeno (TMX) y 20% con letrozol (L); las pacientes pasaron a radioterapia

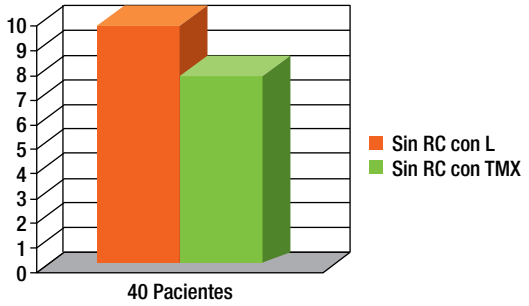
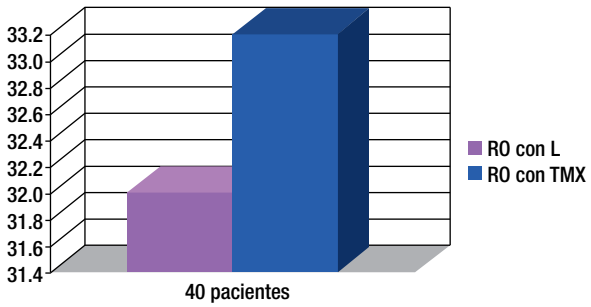


Figura 6.
Respuesta objetiva (RO) (respuestas clínicas completas más respuestas patológicas completas) de 80% y 83%, respectivamente.



mama, pues es bien conocido, con base en evidencia, el beneficio de utilizar en ellas hormonoterapia, ya sea con antiestrógenos o con inhibidores de aromatasa, para pacientes con receptores de estrógeno y receptores de progesterona positivos.

El beneficio con el uso de antiestrógenos utilizados por vía oral, como tamoxifeno, de forma adyuvante para la paciente posmenopáusica, ha demostrado, con el paso del tiempo su gran beneficio y vigencia hasta la actualidad.[1] Hoy, es la terapia adyuvante estándar para enfermas con cáncer de mama en la posmenopausia, independiente de su etapa.[2]

Algunos ensayos clínicos han demostrado el beneficio del uso neoadyuvante de la quimioterapia, particularmente en pacientes con factores de mal pronóstico, como el "triple negativo", premenopáusicas y casos con receptores hormonales negativos.[3]

En México, no ubicamos algún informe relativo al uso de hormonoterapia en forma neoadyuvante, para pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y con receptores hormonales positivos; ello motivó nuestro interés para comunicar los resultados de este trabajo.

De manera comparativa, se utilizó el beneficio de los dos medicamentos más utilizados en nuestro medio, reconocidos mundialmente en el ámbito de manejo hormonal adyuvante: tamoxifeno, así como un agente inhibidor de aromatasa de tercera generación, letrozol; ambos, utilizados en forma neoadyuvante.

Tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos en el tejido mamario; es un antagonista competitivo del receptor estrogénico nuclear, de tal manera que inhibe la actividad mediada por estrógenos una vez que se une al receptor. Bloquea los eventos de transcripción y post-transcripcionales. En el hueso, el hígado y el tejido endometrial, la transcripción de genes regulada por estrógenos es inalterada; después, el tamoxifeno actúa en estos sitios como un agonista estrogénico.

Letrozol ha tenido el mayor impacto en el tratamiento del cáncer de mama, sobre todo en mujeres en las que la función de las gónadas ha mermado o culminado, ya sea en forma natural por la menopausia o inducida en forma artificial (quimioterapia) o quirúrgica. Este inhibidor de aromatasa inhibe la aromatización de la enzima P450 que cataliza la conversión de andrógenos en estrógenos en los tejidos periféricos, como la grasa, hígado, mama y células musculares,[4] así como en el tejido tumoral de la mama; por sí solo, reduce la síntesis y el gasto de estrógenos en la mujer posmenopáusica.

En la paciente posmenopáusica, tamoxifeno, induce aumento de los niveles de estradiol, a 3000 pmol/L o más, lo cual reduce la ocupación de los RE por éste y sus metabolitos. Dicho aumento se previene con los agonistas GnRH, los cuales pueden participar superioridad observada en la combinación con enfermedad avanzada.[5] En la mujer posmenopáusica, ocupa 99.9% de los receptores de estrógeno. Su efecto agonista estrogénico puede ser dominante como cuando tamoxifeno está presente con un inhibidor de aromatasa.[6]

El tamoxifeno actúa como un agonista estrogénico en las células con cáncer de mama, expresando niveles elevados de un co-activador, AIB1 y HER2/neu, resultando en resistencia al tamoxifeno *de novo*.[7]

El pronóstico de sobrevida está asociado con el tamaño, grado de diferenciación, los márgenes de resección y los niveles de expresión de los receptores de estrógeno y la edad. Tamoxifeno reduce la recurrencia de receptores positivos en el carcinoma ductal *in situ*, y muestra discreta evidencia de beneficio en la enfermedad con receptores negativos.[8]

La radioterapia reduce la recurrencia del tumor *in situ* y del invasor, pero algunas ocasiones se omite, especialmente para lesiones con bajo grado.[9]

Es importante tomar en cuenta el costo, riesgo/beneficio de la enferma, antes (neoadyuvante) o después (adyuvante) de iniciar hormonoterapia y complementar su manejo al utilizar como método quirúrgico paliativo la mastectomía *toilette*, para enfermas con cáncer de mama localmente avanzado.[10]

▷ Conclusiones

La hormonoterapia de inducción en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama localmente avanzado, se constituye como una buena alternativa de tratamiento.

La hormonoterapia neoadyuvante demostró una alta frecuencia en respuesta objetiva, por lo que debe ser considerada una buena alternativa, con alta efectividad y menor morbilidad, en mujeres con cáncer de mama en la posmenopausia.

El estudio demostró la eficacia de la hormonoterapia de inducción como herramienta para identificar enfermas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y enfermedad localmente avanzada en la posmenopausia, tener mejor pronóstico de sobrevida y poder ser rescatadas con mastectomía.

Referencias

1. Forbes JF. The control of breast cancer: the role of tamoxifen. Semin Oncol 1997;24 (suppl 1):s5-19.
2. Ponles TJ. Efficacy of tamoxifen as treatment of breast cancer. Semin Oncol 1997;24 (suppl 1):s48-54.
3. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003;349:1793-1798.
4. Tobias JS. Recent advances in endocrine therapy for postmenopausal women with early breast cancer: Implications for treatment and prevention. Ann Oncol 2004;15:1738-1747.
5. Klijn JG, Blamey RW, Boccardo F, et al. Combined tamoxifen and luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist versus LHRH agonist along in premenopausal advanced breast cancer: a metaanalysis of four randomised trials. J Cl Oncol 2001;19:343-353.
6. Dowsett M. The biology of steroid hormones and endocrine therapies. Breast 2005;14 (Suppl):S5.
7. Shou J, Massarweh S, Osborne CK et al. Mechanisms of tamoxifen resistance: increased estrogen receptor-HER2/neu cross-talk in ER/HER2-positive breast cancer. J Nathl Cancer Inst 2004;96:926-935.
8. Cornfield DB, Palazzo JP, Schwartz GF, et al. The prognosis significance of multiple morphologic features and biologic markers in ductal carcinoma in situ of the breast: a study of a large cohort of patients treated with surgery alone. Cancer 2004;100: 2317-2327.
9. Ceilley E, Jagsi R, Goldberg S et al. The management of ductal carcinoma in situ in North America and Europe. Results of a survey Cancer 2004;101:1985-1967.
10. Fisher B, Constantino JP, Wicheham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: Current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. J Natl Cancer Inst 2005;97:1652-1662.

Diagnóstico de infiltración testicular por medio de biopsia por aspiración con aguja fina en pacientes con leucemia aguda

Testicular infiltration by fine needle aspiration biopsy for its diagnosis in patients with acute leukemia

Dorbeker-Azcona Raúl,[1] Cárdenas-Cardós Rocío,[2] Braun-Roth Gabriela,[3] Morales-Hernández Eugenio.[4]

▷ Resumen

Introducción: La leucemia aguda (LA), es la neoplasia maligna más frecuente en pediatría (40%). La afección extramedular (testículo y SNC), es factor pronóstico en su evolución. Se ha evidenciado infiltración testicular hasta en 16% de pacientes con LA y su sobrevida es de 44%; suele sospecharse por aumento de tamaño y dolor; se detecta por USG y se confirma por biopsia incisional; este es un procedimiento invasivo, por lo que proponemos el uso de BAAF, como método diagnóstico.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de pacientes sometidos a BAAF y USG durante enero de 2000 y hasta abril 2007. Se determinó su riesgo, con base en los criterios de la Clasificación morfológica Franco-Americo-Británica (FAB); se revisaron las laminillas, los USG y se correlacionó la evaluación clínica *vs.* resultado de USG y BAAF, así como resultados del USG *vs.* BAAF.

Resultados: Se incluyeron 29 pacientes con LA: 22 de alto riesgo, 14 con aumento de tamaño testicular, 16 positivos con USG (p = 0.54; OR 0.55, IC 0.08-3.69, sensibilidad 68%; IC 95%, 48-82%, especificidad 17%, IC 95% 7.9-35%) y 23 positivos por BAAF.

Conclusiones: En nuestro estudio, BAAF resultó ser

▷ Abstract

Introduction: *Acute leukemia (AL) is the most common type of cancer in childhood (40%). Extramedular affection (testicle and central nervous system) is a risk factor on its evolution. It has been found that testicular affection affects up to 16% of patients and reported survival up to 44%, it is suspected by increased testicular volume and pain and it is detected by ultrasonography, and confirmed by incisional biopsy, which is an invasive procedure, so we propose fine needle aspiration biopsy for its diagnosis.*

Methods: *We performed a retrospective study in patients with AL, who underwent to testicular fine needle aspiration biopsy and ultrasonography, from January 2000 to April 2007, risk was determined according to FAB's parameters, histological sheets and ultrasounds were checked, and we correlated clinical evaluation vs. results of ultrasonography and fine needle aspiration biopsy and we correlate results of ultrasonography vs. fine needle aspiration biopsy.*

Results: *29 patients with AL, 22 with high risk, 14 with increased testicular volume, 16 with ultrasonography positive (p = 0.54; OR 0.55, CI 0.08-3.69, sensibility 68%, CI 95% 48-82%; specificity 17%, CI 95% 7.9-35%) and 23 were positive to positive to fine needle aspiration biopsy.*

Conclusions: *In our study, fine needle aspiration biopsy is more useful than ultrasonography detecting testicular infiltration in*

1Médico Residente de tercer año de Pediatría Médica.
2Jefa del Servicio de Oncología Médica.
3Médico Adscrito. Departamento de Patología.
4Médico Adscrito. Departamento de Radiología e Imagen.
Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud. México, D. F.

Correspondencia: Dra. Rocío Cárdenas Cardós. Instituto Nacional de Pediatría. Av. Insurgentes Sur 3700-C, Colonia Insurgentes Cuicuilco. Delegación Coyoacán. México, D. F. Teléfono 1084 0900, extensión 1339.
Correo electrónico: oncoped_inp@hotmail.com

un método más útil que USG para la detección de infiltración testicular en niños con LA, haciendo a la biopsia incisional innecesaria para el diagnóstico definitivo.

Palabras clave: leucemia testicular, biopsia, ultrasonido, factores riesgo, México.

children with AL, making incisional biopsy unnecessary to establish the diagnosis of testicular infiltration

Key words: *testicular leukemia, biopsy, ultrasound, risk factors, Mexico.*

▷ Introducción

Las leucemias son un grupo heterogéneo de enfermedades que se distinguen por infiltración de la médula ósea, sangre y otros tejidos, por células neoplásicas del sistema hematopoyético. Son enfermedades que se deben a mutación somática de la célula progenitora, según la extirpe celular afectada, ya sea la línea mieloide o la linfoide. Su evolución varía desde las que conducen rápidamente a la muerte hasta las que evolucionan con lentitud, y se les conoce como agudas o crónicas, respectivamente.[1]

Las leucemias agudas, son enfermedades monoclonales que se originan en la médula ósea, caracterizadas por el crecimiento anormal de células inmaduras de los componentes sanguíneos (blastos) y de acuerdo a su linaje, se pueden clasificar en leucemias agudas mieloblásticas, linfoblásticas o indiferenciadas.[2]

Actualmente, la leucemia aguda (LA), es el tipo de cáncer más frecuente en menores de 15 años en la ciudad de México; representa 40% de las neoplasias en este grupo de edad,[2] de éstas, la leucemia aguda linfoblástica (LAL) es la más frecuente en los niños de dos a 15 años (85%).[2] En México, en el año 2000, se informaron de 1926 casos nuevos, lo que representa una tasa de 2/100 000 habitantes.

La afección extramedular, principalmente testicular y en sistema nervioso central, es un factor importante en el seguimiento y determinación de riesgo pronóstico y sobrevida en el paciente pediátrico con leucemia. La infiltración testicular se presenta a lo largo de la evolución de pacientes con leucemia en un 8% a 16% de los pacientes masculinos[3,4] y se ha documentado que en el 65% de las necropsias con pacientes con leucemias agudas se han encontrado afección testicular.[5] En el estudio de Grundy sobrevivieron a la enfermedad el 44% de los pacientes con infiltración a testículo.[4]

El riesgo en los pacientes pediátricos con leucemia aguda de acuerdo a la French-American- British Group (FAB), es de alto o bajo riesgo, considerando los siguientes parámetros: la edad al momento del diagnóstico, menores de un año edad o más de 10 años; la carga tumoral al inicio, mayor de 50,000 leucocitos en sangre periférica; leucemia de inmunofenotipo T; infiltración visceral mayor de 6 cm y expresión de antígenos mieloides además de traslocaciones cromosómicas desfavorables, como la t(9;22), t(4;11), monosomía cinco o siete.[6]

Se desconoce la fisiopatogenia de la infiltración testicular en niños con LA; sin embargo, se considera que hay factores intratesticulares, intersticio y endotelio que controlan la infiltración y disminuyen la proliferación de blastos, haciendo que los fármacos citotóxicos sean posteriormente, menos efectivos; que estas células latentes causen la recaída, así como los cambios puberales en la permeabilidad del endotelio vascular y el efecto inmunosupresor testicular, que favorezcan a que haya una menor incidencia de afección testicular en niños mayores de 10 años en comparación con niños pequeños.[7-8]

La afección a testículo se sospecha clínicamente, a través del aumento de tamaño del testículo, induración y dolor, aunque puede no tener manifestaciones clínicas y detectarse por estudio ultrasonográfico (USG). El procedimiento que se ha utilizado tradicionalmente para establecer el diagnóstico de certeza de leucemia testicular, es la biopsia abierta; éste es un procedimiento invasivo que requiere anestesia general y hospitalización del paciente,[9] por lo que se practica poco o se ha abandonado, basando el diagnóstico en la impresión clínica y de imagen.

La biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), tiene ventajas sobre la biopsia abierta, ya que el diagnóstico puede establecerse en muy poco tiempo y no requiere de anestesia general.

Es posible diagnosticar la mayoría de las masas palpables primarias o secundarias a linfomas y leucemias en tejidos blandos por BAAF. En el estudio de Wakely y colaboradores en 21 pacientes sometidos a BAAF, no se evidenciaron falsos positivos o falsos negativos en los diagnósticos citológicos.[10]

La BAAF es más utilizada para diagnóstico de tumores sólidos en testículos; para valorar problemas de infertilidad en adultos e incluso con el fin de obtener espermatozoides para fertilización *in vitro* en casos de azoospermia obstructiva;[11-16] sin embargo, es muy poca la experiencia publicada en la evaluación y seguimiento de la leucemia. La infiltración testicular evidente, es curable en 82%; sin embargo, es difícil realizar un diagnóstico en la etapa oculta.[4]

▷ Objetivos

Estudiar la eficacia de la BAAF en la determinación de afectación testicular en niños con leucemia aguda y correlacionar los resultados de la BAAF de testículo, con la valoración clínica, el USG y la evolución; además, relacionar el riesgo para el diagnóstico con el resultado de la BAAF.

▷ Material y métodos

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo y transversal. Se analizaron los expedientes tomados del archivo del Departamento de Patología del INP A PARTIR DE enero de 2000, hasta abril 2007, con diagnóstico clínico de LA con BAAF de testículo y que contaron con laminillas disponibles para la revisión, así como expediente clínico completo. Se reunieron 29 casos con estas condiciones.

Se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes del Servicio de Oncología con diagnóstico de leucemia aguda sometidos a USG y BAAF durante el periodo de enero de 2000 hasta abril 2007, buscando específicamente: datos para la determinación del riesgo al diagnóstico (edad, carga tumoral, enfermedad extramedular, inmunofenotipo, alteraciones citogenéticas), impresión clínica al momento de la biopsia, datos de USG y la evolución del paciente.

Se determinó el riesgo al diagnóstico, con base en los parámetros de la FAB: edad (mayores de un año o menores de 10 años); la carga tumoral, menor o mayor a 50 000 leucocitos en sangre periférica; inmunofenotipo (B o T) y la ausencia o presencia de visceromegalias o de expresión de antígenos mieloides en el inmunofenotipo). Las laminillas fueron revisadas por un sólo patólogo y los USG por un radiólogo.

Se correlacionaron la evaluación clínica con el resultado del USG y con la BAAF, así como el resultado del USG con el resultado de la BAAF.

Análisis estadístico: Se realizó prueba de *Ji cuadrada* para analizar lar proporciones entre los métodos (evaluación clínica, USG y BAAF), además de determinar los valores del *Odds ratio* (OR) y sus intervalos de confianza a 95%. Se utilizó el *software* estadístico JMP, versión siete, así como la sensibilidad y especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) de USG y BAAF y se compararon entre sí.

Tabla 1.
Parámetros de riesgo en 29 pacientes (los números destacados indican alto riesgo).

Edad (años)	< 1	1
	>1 <10	16
	>10	12
Carga tumoral	< 50,000	19
	> 50,000	10
Inmunofenotipo	T	4
	B	24
	B con Ag mieloides	1
Organomegalia	Sí	16
	No	13

Riesgo habitual	7	24.1%
Alto riesgo	22	75.8%

▷ Resultados

Se revisaron retrospectivamente 31 expedientes de pacientes que padecieron leucemia aguda, y que se les realizó biopsia con aguja de aspiración fina, de los cuales se excluyeron dos pacientes por no tener diagnóstico de leucemia aguda (Síndrome de Silver Russell y Epididimitis). Se encontraron 24 pacientes con leucemia de células B, cuatro pacientes con leucemias de células T, y una paciente con leucemia mieloide. Dentro de los factores de riesgo al diagnóstico se encontraron 10 con carga tumoral mayor a 50 mil, 16 pacientes con organomegalia (hígado y bazo), 18 pacientes con alteración testicular al examen físico, 13 pacientes con edad menor a un año y mayor a 10 años, asignándose alto riesgo al diagnóstico a 22 pacientes.

Determinación del riesgo: El riesgo al diagnóstico se determinó de acuerdo a los criterios de la FAB. Con estos parámetros se encontraron 22 casos de alto riesgo y siete de riesgo habitual (**Tabla 1**).

Datos clínicos del testículo: De los 29 pacientes, los datos clínicos al momento de la biopsia mostraron: 11 pacientes los testículos fueron de características normales (37.9%), 14 tenían aumento de volumen (48.7%), en uno había induración (3.4%), uno más se encontraba descrito con "tumoración" y sólo en dos casos hubo dolor.

En el USG, se consideraron positivos para infiltración 16 casos (55%), nueve por aumento de volumen y siete por mostrar una imagen hipoecoica. En un caso se

Tabla 2.
Hallazgos por ultrasonido.

POSITIVO:	16	57.1%
Imagen Hipoecoica	7	43%
Aumento de Volumen	9	56%
NEGATIVO	8	28.5%
SOSPECHOSO	1	3.5%
NO EFECTUADO	1	3.5%
DEFICIENTE	3	10.7%

Tabla 3.
Hallazgos clínicos *vs.* USG.

		Evaluación clínica		
USG		+	-	
	+	10	6	16
	-	6	2	8
		16	8	
	Sospechoso	0	1	
	Deficiente	2	1	
	No realizado	0	1	

Tabla 4.
Evaluación clínica *vs.* BAAF.

		Evaluación clínica		
BAAF		+	-	
	+	15	8	23
	-	2	3	5
		17	11	28

Tabla 5.
Evaluación BAAF *vs.* USG.

	USG*				BAAF			
Riesgo	POS	NEG	SOSP	INAD	POS	NEG	SOSP	INAD
Habitual (7)	2	2	0	2	4	3	0	0
Alto (22)	14	6	1	1	19	2	0	1

*A un paciente no se realizó USG

consideró el estudio sospechoso por presentar leve aumento de volumen, tres estudios fueron deficientes, se consideraron ocho negativos (27.2%) y en un caso no se efectuó el estudio (**Tabla 2**).

Hubo correlación entre los hallazgos clínicos de alto riesgo para infiltración testicular por leucemia y el USG en 12 casos (41.3%), 10 fueron positivos en ambos estudios, dos negativos en ambos. En seis casos (20%) con hallazgos clínicos negativos fueron positivos en USG. El caso sospechoso por USG fue positivo clínicamente; de los estudios deficientes dos eran positivos clínicamente y uno era negativo (**Tabla 3**).

Estadísticamente no fue significativo el USG *vs.* evaluación clínica ($p = 0.54$) con OR de 0.55 (CI 0.08-3.69), y la sensibilidad del USG fue de 68% (CI 95% 48-82%), la especificidad de 17% (CI 95% 7.9-35%), con valor predictivo positivo (VPP) de 42.5% (CI 95% 28.5-57.8) y valor predictivo negativo (VPN) de 38.5% (CI 95% 17.7-64.5%). No se tomaron en cuenta los resultados del USG como inadecuados y sospechosos.

Datos de la biopsia por aspiración: Se revisaron las laminillas de los 29 casos, de las cuales, 23 fueron positivas para infiltración (79.3%), cinco negativas (17.2%) y una muestra insuficiente para diagnóstico. Hubo concordancia con los diagnósticos originales, efectuados por distintos patólogos del departamento, en 23 casos, y se cambió el diagnóstico en tres de ellos; uno, originalmente diagnosticado de insuficiente, se determinó como negativo y dos, originalmente diagnosticados como negativos, se estableció el diagnóstico de positivo.

Hubo correlación entre la evaluación clínica y el diagnóstico por BAAF, siendo ambas positivas en 16 (55.1%) casos y ambas negativas en tres (10%). Ocho casos (27.5%) negativos por clínica, fueron positivos al BAAF (**Tabla 4**). En cuanto a la correlación con los hallazgos ultrasonográficos separados por riesgo, hubo más casos positivos por BAAF, que en USG, tanto en alto riesgo (65%), como en riesgo habitual (13.7%) (**Tabla 5**).

No resultó estadísticamente significativa la BAAF *vs.* evaluación clínica ($p = 0.33$, OR de 5;CI 0.41-21.7). La comparación del USG *vs.* BAAF, tampoco fue estadísticamente significativa ($p = 0.66$; OR de 1.5; CI 0.20-11.8%). No se tomaron en cuenta los resultados del USG inadecuados o sospechosos.

Cabe mencionar que se realizaron en total 29 biopsias y 28 ultrasonidos; es importante señalar que 23 biopsias (79.3%), fueron positivas para infiltración, mientras que por ultrasonido sólo se detectaron 16 casos positivos (57.1%).

Seguimiento: Todos los casos estudiados se observaron, con base en la revisión del expediente clínico,

Tabla 6.
Seguimiento de los casos.

	Mantenimiento	Vigilancia	Remisión completa	Defunción
BAAF +	4	4	5	10
BAAF –	1	2	0	2

hasta marzo de 2008; lo que representa un seguimiento de nueve a 99 meses. Hubo defunción en 13 casos, por progresión de la enfermedad; seis se encuentran en vigilancia, cinco en tratamiento de mantenimiento y cinco están en remisión completa.

Clasificados por positividad o negatividad al BAAF; de los 23 casos positivos, 10 fallecieron por la enfermedad, cinco están en remisión completa, cuatro en mantenimiento y cuatro más en vigilancia. De los cinco casos negativos al BAAF, hubo dos defunciones; un caso está en mantenimiento y dos en vigilancia (**Tabla 6**).

▷ Discusión

La enfermedad testicular clínicamente demostrable al momento del diagnóstico, es poco frecuente. La forma oculta pude ser diagnosticada por biopsia en 25% de los casos nuevos de leucemia en niños.[17] La posibilidad de presentar enfermedad testicular oculta, junto con recurrencia testicular seguida de recaída sistémica, ha determinado que muchos centros de cáncer realicen, de forma rutinaria, biopsia testicular bilateral durante el tratamiento de mantenimiento o inmediatamente antes del cese electivo de la quimioterapia. Esta práctica ha sido cuestionada, debido a que algunos estudios indican que las biopsias testiculares al momento del diagnóstico, después de la inducción, durante el mantenimiento o antes del cese electivo del tratamiento, están asociadas con resultados falsos-negativos de manera significativa y no son recursos predictores seguros para determinar una eventual recaída a nivel testicular.[18-20] Por ello, las biopsias testiculares rutinarias al final del tratamiento, no son recomendadas. Se han evaluado procedimientos no invasivos de imagen para detectar enfermedad testicular oculta utilizando ultrasonido trans-escrotal y resonancia magnética, sin que alguna de estas técnicas sea lo suficientemente sensible para evidenciar la enfermedad.[21]

Cuando clínicamente se sospecha de leucemia testicular, está indicado realizar biopsia bilateral, debido a que frecuentemente el testículo contralateral puede estar afectado.[22] Es controvertido el tipo de biopsia que hay que realizar para documentar enfermedad testicular; por algún tiempo se prefirió la biopsia incisional amplia, debido a que se consideraba que el margen de error en cuanto a la evidencia de falsos-negativos resulta menor. Actualmente, es un hecho que la BAAF ofrece ventajas sobre la biopsia convencional: es un procedimiento sencillo, poco agresivo e igualmente preciso. La corroboración definitiva de la infiltración leucémica testicular por biopsia incisional, no es práctica, por lo que se ha tendido a abandonar. La incidencia de falsos-negativos de las biopsias testiculares obtenidas durante el tratamiento o al terminar la quimioterapia, es de 10%.[19,23]

Determinar el riesgo, tanto al inicio como durante la evolución de las leucemias agudas, es importante, ya que modifica no tan sólo el pronóstico, sino el tratamiento. En este análisis, 22 pacientes se clasificaron de alto riesgo (75.8%).

En particular, el diagnóstico de infiltración testicular implica tratamiento local con radioterapia; esto es poco aceptado, por la errónea observación que advierte sobre las secuelas que genera en las gónadas a largo plazo, resultan irreversibles. Habitualmente, el diagnóstico clínico se establece fácilmente cuando hay signos o síntomas en el testículo; en nuestra serie, los mostraron 18 pacientes (62%); el reto es en aquellos casos que no hay enfermedad visible en el testículo, en los que se sospecha la enfermedad por estudios de imagen y por los factores de riesgo que presenta el paciente, esto incluye: una cuenta inicial de leucocitos alta, habitualmente mayor de 20 000/mm^3, inmunofenotipo T, linfadenopatía voluminosa, hepato-esplenomegalia y trombocitopenia significativa, menor de 30 000/mm^3. De los pacientes analizados, con factores de riesgo para presentar enfermedad testicular, 10 tenían una cuenta inicial mayor a 50 000 leucocitos (34.3%) aunado a carga tumoral (visceromegalias). Sólo cuatro pacientes presentaron leucemia de linaje T, ya que en nuestra población predomina el inmunofenotipo pre-B.

El pronóstico en pacientes con recaída testicular aislada varía según el tiempo de aparición; puede ser durante el tratamiento, lo que se ha asociado con peor pronóstico; sin embargo, en estudios internacionales se ha evidenciado que la sobrevida libre de enfermedad (SLE) puede ser prolongada en casi la mitad de los pacientes cuando se utiliza radioterapia local y re-intensificación del tratamiento sistémico. En contraste, cuando la recaída testicular ocurre después de haber terminado el tratamiento, la SLE es mejor en más de dos tercios de los pacientes.[24]

El USG testicular tiene una buena resolución, a pesar de ello, en este estudio fue de 57.1%, por lo que no podemos concluir que represente un estudio altamente confiable, sobre todo si se compara con los resultados de la BAAF que nos dieron positivos para infiltración de 79%. El USG requiere de especialistas en imagen con

experiencia en este tipo de patología para detectar datos compatibles con infiltración testicular. En la bibliografía se menciona que tiene sensibilidad de 96.6% para detectar masas intratesticulares, con una especificidad de 44% para distinguir entre neoplasias benignas de malignas, por lo que es necesario otro tipo de estudios, como la BAAF, para el diagnóstico definitivo.[25]

La utilidad de la BAAF para el diagnóstico temprano de pacientes con leucemia y con evidencia histopatológica de infiltración testicular, queda de manifiesto en esta serie (75% ya enunciado); además, este recurso es sencillo y altamente confiable. Debe realizarse de forma oportuna en pacientes que cuenten con leucemia de alto riesgo y con factores desfavorables al diagnóstico para enfermedad testicular en algún momento de su evolución.

Podemos concluir que en nuestro material, la BAAF fue más sensible y específica que el estudio de USG testicular; aun en casos de riesgo habitual y con clínica negativa, el BAAF puede ser positivo. Aunque no demostramos significancia estadística, se evidenció que el USG es un método más confiable que la evaluación clínica (OR 0.55) y que la BAAF es un procedimiento diagnóstico todavía más confiable (OR 1.5). Atribuimos estos resultados a la cantidad de la muestra, por lo que un estudio con un mayor número casos, podría proporcionar resultados estadísticamente significativos. La diferencia en la sensibilidad del USG testicular *vs.* la BAAF, así como su facilidad y opción de poderla repetir sugieren que es conveniente su uso aun en casos negativos por USG para el seguimiento de las leucemias agudas; por lo que la biopsia incisional resulta innecesaria.

Referencias

1. Ortega SMA, Osnaya OML, Rosas BJV. Leucemia Linfoblástica Aguda. Med Int Mex 2007;23:26-33.
2. Mejía AJM, Ortega AMA, Fajardo GA. Epidemiología de las leucemias agudas en niños. Rev Med IMSS 2005;43:323-333.
3. Chessells JM, Veys P, Kempski H, et al. Long-term follow-up of relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. Br J Haematol 2003;123:396–405.
4. Grundy RG, Leiper AD, Stanhope R, Chessells JM. Survival and endocrine outome after testicular relapse in acute lymphoblastic leukaemia. Arch Dis Child 1997;76;190-196.
5. Kocakoc E, Bhatt S, Dogra V. Ultrasound Evaluation of Testicular Neoplasms. Ultrasound Clin 2007;(2):27-44.
6. Rivera LR. Leucemia aguda linfoblástica de alto riesgo. En Rivera LR Hemato-oncología pediátrica. Principios Generales. Editoriales de textos mexicanos. México DF 2006; pp:215-234.
7. Shama G et al. Isolated Testicular Relapse in Acute Lymphoblastic Leukemia – Effective Treatment with the Modified CGG-112 Protocol. Ind Jour Cancer 2005;42:65-69.
8. Jahnukainen K, Salmi T, Kristinsson J, Müller J, Madsen, Gustafsson G. The clinical indications for identical pathogenesis of isolated and non-isolated testicular relapses in acute lymphoblastic leukemia. Acta Pediatr 1998;87:638-43.
9. Layfield LJ, Hilborne LH, Ljung BM, Feig S, Ehrlich RM. Use of fine needle aspiration cytology for the diagnosis of testicular relapse in patients with acute lymphoblastic leukemia. J Urol. 1988 May;139(5):1020-1022
10. Wakely P, Frable W, Kneisl J. Soft Tissue Aspiration Cytopathology of Malignant Lymphoma and Leukemia. Canc Cytop 2001;93:35-39.
11. Bourne H, Watkins W, Speirs A, et al. Pregnancies after intracytoplasmic injection of sperm collected by fine needle biopsy of the testis. Fertil Steril 1995;64:433-436.
12. Suh YK, Shin HJ. Fine-needle aspiration biopsy of granulocytic sarcoma: a clinicopathologic study of 27 cases. Cancer 2000;90(6):364-372.
13. Daneshbod Y, Monabati A, Kumar PV, Rastegar M. Paratesticular spindle cell rhabdomyosarcoma diagnosed by fine needle aspiration cytology: a case report. Acta Cytol 2005;49(3):331-334.
14. Amin A, Monabati A, Tadayon A, et al. Testicular fine needle aspiration cytology in male infertility. Acta Cytol 2006;502:147-150.
15. Sah SP, Bhadani PP, Regmi R, et al. Fine needle aspiration cytology of tubercular epididymitis and epididymo-orchitis. Acta Cytol;50:241-242.
16. Handa U, Bhutani A, Mohan H, et al. Role of fine needle aspiration cytology in nonneoplastic testicular and scrotal lesions and male infertility. Acta Cytol 2006;50:513-517.
17. Kim TH, Hargraves HK, Byrnes RK, et al. Pretreatment testicular biopsy in chilhood acute lymphocytic leukaemia. Lancet 1981;2:657-658.
18. Nachman J, Palmer NF, Sather HN, et al. Open-wedge testicular biopsy in chilhood acute lymphoblastic leukemia and tow years of manteniance therapy: diagnostic accuracy and influence in outcome-a report from Children´s Cancer Study Group. Blood 1990;75:1051-1055.
19. Pui CH, Dahl GV, Bowman WP, et al. Elective testicular biopsy during chemotherapy for childhood leukaemia is of no clinical value. Lancet 1985;2:410-412.
20. Kim TH, Hargraves HK, Chan WC,et al. Sequential testicular biopsies in childhood acute lymphoblastic leukemia. Cancer 1986;57:1038-1041.
21. Klein E, Kay R, Norris DG, et al. Non invasive testicular screening in childhood acute lymphocitic leukemia. J Urol 1986;136:864-866.
22. Bowman WP, Aur RJ, Hustu HO, et al. Isolated testicular relapse in acute lymphocytic leukemia of childhood: categories and influence on survival. J Clin Oncol 1984;2:924-929.
23. Chessells JM. Diagnostic Value of testicular biopsy in acute lymphoblastic leukemia. J Pediatr 1986;108:331-332.
24. Conter V, Rizari C, Sala A y cols. Leucemia Linfoblástica aguda en Tratado de Oncología Pediatrica. Sierraseumaga L, Antillón KF. Ed. Pearson Prentice Hal. Madrid España 2005; pp:274-275.
25. Hopps CV, Goldstein M. Ultrasoubd Guided Needle Localization and Microsurgical Exploration for Incidental Non Palpable Testicular Tumors. Jour Urol 2002:168;1084-1087.

Tumor del parénquima de la glándula pineal de diferenciación intermedia en control con radioterapia radical. Presentación de un caso y revisión de la bibliografía

Parenchyma tumor of the pineal gland of intermedius differentiation in control with radical radiotherapy. Presentation a case and review of the bibliography

Núñez-Guardado Gabriela, Luján-Castilla José Pomponio, Bautista-Hernández María Yicel, Villavicencio-Queijeiro Michelle Aline, Rubio-Nava Oscar.

▷ Resumen

Introducción: La glándula pineal (epífisis), es un órgano endocrino adyacente al acueducto cerebral, generalmente calcificado en el adulto. Los tumores epifisiarios se presentan más frecuentemente en edad pediátrica y representan menos de 1% de los tumores cerebrales.
Informe de caso: Masculino de 22 años, con presentación de un cuadro clínico neurológico subagudo. Reporte histológico: tumor del parénquima de la glándula pineal, de diferenciación intermedia.
Discusión: La incidencia de esta histología no es frecuente; desde 1975 han sido reportados 37 casos en adultos. El tratamiento de elección es el quirúrgico. Con base en el porcentaje de resección, se proporciona terapia de adyuvancia con radioterapia, obteniéndose, en la mayoría de las veces, sólo respuesta parcial.

Palabras clave: tumor pineal, pineocitoma, pineoblastoma, tumor de diferenciación intermedia, México.

▷ Abstract

Introduction: *the pineal gland (epiphysis) is an endocrine organ adjacent at cerebral aqueduct generally calcified in adult. The tumors present more frequently in pediatrics age, and are few that 1% of the cerebrals tumors.*
Case: *male to 22 years, with a neurologic clinical square sub acute. Histology report: parenchymal tumor of the pineal gland to intermedius differentiation.*
Discussion: *the incidence of this histology, not is frequent. Since 1975 have been reports 37 cases in adults. The choice of treatment is surgical, agreement at percent of resection that given adyuvance only partial response.*

Key words: *pineal tumor, pineocytoma, pineoblastoma, intermedius differentiation tumor, Mexico.*

Servicio de Radio-Oncología, Hospital General de México. México, D. F.

Correspondencia: Dra. Gabriela Núñez Guardado. Calle 10 N° 646, Trabajadores del Hierro. Azcapotzalco D.F. CP: 02650. Teléfono celular: 551356 0557. *Correo electrónico:* ganugu@yahoo.com.mx.

▷ Introducción

Los tumores de la glándula pineal tienen una incidencia menor a 1% de todos los tumores cerebrales; con base en su origen, pueden ser divididos en cuatro grupos: tumores de células germinales, del parénquima pineal, de la glía y no neoplásicos. Los tumores de células del parénquima representan 30% (lo que corresponde al 0.3% de los tumores intracraneales); predominan en el género masculino (relación hombre-mujer 8:1) y son 10 veces más frecuentes en niños.[1]

El tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia, comparte el cuadro clínico de todos los tumores de la región pineal. Habitualmente, los pacientes debutan con un síndrome de hipertensión endocraneal, aunque pueden presentar trastornos oculomotores y en menor grado endocrinos. La biopsia es el método diagnóstico por excelencia generalmente mediante esterotaxia y el tratamiento de primera elección es el quirúrgico; sin embargo, hasta en 40% de los casos, sólo es posible realizar una biopsia. El pronóstico del caso depende del grado de resección y la gran mayoría requiere de tratamiento de adyuvancia con radioterapia; principalmente cuando su presentación es en edad adulta.[2, 3]

▷ Informe del caso

Masculino de 22 años de edad, sin antecedentes patológicos de importancia. Inició su cuadro clínico en junio del 2006, con cefalea holocraneal, de tipo opresivo, acompañada de vómito en proyectil, que disminuía parcialmente con analgésicos no esteroideos; se agregó sólo un evento de crisis convulsiva tónico-clónica generalizada, con parestesia del hemicuerpo izquierdo. El 16 de agosto, fuera de nuestra institución, se le colocó una válvula ventrículo peritoneal por hidrocefalia obstructiva. El 14 de noviembre, fue programado para la toma de biopsia, a través de un trépano pre-coronal izquierdo por una tumoración irregular en la glándula pineal, lobular, con extensión al tercer ventrículo; sus dimensiones alcanzaron 68 mm por 24 mm, y su localización era lateral y antero-posterior. Con base en estas características, se consideró como irresecable (**Figura 1**)

El informe de histopatología fue: tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia (células de origen neuroblástico, monótonas, pequeñas, con escaso citoplasma, dispuestas en nido), inmunohistoquímica: sinaptofisina, enolasa neurona específica y cromogranina positivas.

El 12 y el 19 de diciembre de 2006, el paciente fue valorado por el servicio de Radioterapia y de Oncología Médica, estableciéndose el acuerdo para tratamiento

Figura 1.
Resonancia magnética diagnóstica: fase simple.

concomitante con temozolamida (75 mg/m^2 al día), la cual se proporcionó sólo durante el tratamiento con radioterapia, por recursos económicos limitados.

Recibió radioterapia conformal cráneo-espinal, con dosis de 40 Gy a cráneo total y de 36 Gy a columna, en una primera fase (del 11 de enero al 19 de febrero del 2007). En la segunda fase, se incrementó al primario 15 Gy (del 20 de febrero al 27 de febrero del 2007), para un total de 55 Gy. La respuesta fue completa, clínica y radiológica, a los seis meses: 9 de junio de 2007 (**Figura 2**).

El seguimiento ha sido trimestral, hasta el 6 de marzo de 2009, fecha de la más reciente valoración. El paciente se encuentra libre de enfermedad. Como única secuela al evento quirúrgico, presenta afección del tercer nervio craneal izquierdo y disminución de la agudeza visual ipsilateral.

▷ Discusión

Los tumores del parénquima de la glándula pineal se dividen, con base en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud de 1993, en: pineocitoma, pineoblastoma y tumor del parénquima pineal de diferenciación intermedia. El tumor típico en la edad adulta (25 a 35 años), es el pineocitoma, neoplasia de crecimiento lento,

Figura 2.
Tomografía de cráneo de control.

bien diferenciada, con una tasa estimada de supervivencia a los cinco años de 86%, en contraste con el pinealoblastoma, que consiste en un tumor embrionario primitivo, altamente maligno y casi exclusivo de los niños; cuya tasa de sobrevida no es mayor a 50% a los cinco años. Ambos tumores suman 90% de los tumores del parénquima pineal.[2,3]

El tumor de diferenciación intermedia es monomorfo, con celularidad moderadamente alta, atipia nuclear leve y mitosis ocasionales.[4] Comprenden menos de 10% de los tumores del parénquima y son extremadamente raros en adultos, incluso las series más grandes, publicadas hasta la actualidad de tumores de la región pineal, como la de Fuller y colaboradores,[5] con una revisión de 233 pacientes, no informan sobre algún caso. Fauchon (1994),[4] con base en un mayor número de casos, informó el hallazgo de nueve casos; sin especificar la edad (ya que incluyó pacientes pediátricos). Más recientemente Lutterbach (2002),[6] realizó un estudio retrospectivo, multicéntrico, en adultos, sobre los informes publicados en *Medline* desde 1975, con el que evidenció 64 pacientes con pineoblastoma y sólo 37 con diferenciación intermedia.

El comportamiento clínico de estos pacientes es variable. Aproximadamente un tercio de ellos, presenta positividad al diagnóstico para malignidad en líquido cefalorraquídeo, por lo que existe amplia controversia sobre el manejo adyuvante o radical con base en radioterapia. No todos los autores otorgan tratamiento concomitante con quimioterapia, ni se utiliza un esquema estandarizado. Para el caso de la radioterapia, sólo 50% recibe técnica cráneo-espinal, con dosis promedio de 50-54 Gy al primario, obteniendo respuesta parcial en más de 70%, cifra que incrementa considerablemente cuando es posible realizar una resección total previa, con impacto significativo en la sobrevida global. La recaída puede ser local o espinal y el tiempo medio de progresión es a los 21 meses, después del diagnóstico. Los factores pronósticos más importantes son: enfermedad localizada o extensa (involucro medular), el diagnóstico, grado de diferenciación y enfermedad residual.[7]

Una alternativa de tratamiento es la radiocirugía, cuando se otorga radioterapia confinada; sin embargo, sólo se realiza en pacientes altamente seleccionados, ya que existe un mayor riesgo de recaída extracraneal.[8]

El motivo de esta publicación es, en primer lugar, la baja incidencia de la patología, así como la completa respuesta obtenida con un tratamiento radical en una tumoración mayor a 6 cm, en la que sólo fue posible realizar biopsia. Asimismo, por el comportamiento clínico mencionado y la ausencia de citología en LCR, se determinó ofrecer radioterapia, con la técnica cráneo-espinal a dosis de 55 Gy al primario y de 36 Gy a columna. Actualmente el paciente presenta una sobrevida de 25 meses, libre de enfermedad.

Referencias

1. Deshmukh VR, Smith KA, Rekate HL, et al. Diagnosis and management of pineocytomas. Neurosurg 2004; 55(2):349-57.
2. Schild SE, Scheithauer BW, Schomberg PJ, et al. Pineal Parenchymal Tumors. Cancer 1993; 72(3):870-80.
3. Chang SM, Lillis-Hearne PK, Larson DA, et al. Pineoblastoma in Adults. Neurosurg 1995; 37(3):383-391.
4. Fauchon F, Jouvet A, Paquis P, et al. Parenchymal pineal tumors: a clinicopathological study of 76 cases. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2000; 46(4):959-68.
5. Fuller, BG. Kapp DS. Cox R. et al. Radiation therapy of pineal region tumors: 25 new cases and a review of 2008 previously reported cases. Int J Radiation Oncology Biol Phys 1994: 28(1): 229-45.
6. Lutterbach J, Fauchon F, Schild SE, et al. Malignant pineal parenchymal tumors in adult patients: Patterns of care and prognostic factors. Neurosurg 2002;51(1):44-56.
7. Jooma R, Kendall BE. Diagnosis and management of pineal tumors. J Neurosurg 1983;58:654-65.
8. Hasegawa T, Kondziolka D, Hadjipanayis CG, et al. The role of radiosurgery for the treatment of pineal parenchymal tumors. Neurosurg 2002;51(4):880-89.

Radioterapia de intensidad modulada en granulomatosis de Wegener refractaria a inmunosupresores. Informe de un caso y revisión de la bibliografía

Intensity modulate radiotherapy in refractory Wegener´s granulomatosis to immunosuppressant. Report one case and review of the literature

Bautista-Hernández María Yicel,[1] Luján-Castilla José Pomponio,[2] Villavicencio-Queijeiro Michelle Aline,[3] Núñez-Guardado Gabriela.[3]

▷ Resumen

La granulomatosis de Wegener es una patología benigna, caracterizada por vasculitis necrotizante generada por anticuerpos anticitoplásmicos contra neutrófilos (ANCA). Su tratamiento inicial es con base en inmunosupresión (ciclofosfamida y esteroides). Su tasa de mortalidad es alta, con factores predictivos negativos y la sobrevida media es de ocho años, la que disminuye porque la recaída después de la remisión es frecuente. La terapia en recaída es con la misma inmunosupresión o con anticuerpos monoclonales, cuyos resultados son inciertos. La radioterapia en enfermedades benignas ha sido utilizada por años, pero en esta patología sólo ha sido reportada en dos casos con afección de tracto respiratorio, con adecuados resultados en el control. El presente caso se trata de una recaída local (senos paranasales y órbita) sin actividad sistémica, refractaria a manejo inmunosupresor, por lo que se decidió utilizar radioterapia. Debido a los avances en esta área, la radioterapia de intensidad modulada es una técnica altamente sofisticada porque la dosis cubre 100% del volumen a

▷ Abstract

Wegener´s granulomatosis is a benign pathology characterized by necrotizing vasculitis, generated by antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). The start treatment is with immunosuppression (Cyclophosphamide and steroids). Mortality rate is high with negative predictive factors, median survival is of 8 years, but declined because at relapse after of the remission is frequently. The therapy in relapse is with immunosuppresion same or monoclonal antibodies with outcome uncertain. The radiotherapy in benign disease have been used by years, but in this pathology only in two cases have been reported with affection to respiratory tract, suitable outcome in the control. The present case is a local relapse (paranasal sinus and orbit) without systemic activity, refractory to immunosuppressant management, that chose to utilize radiotherapy. Due to advance in this area, the intensity modulate radiotherapy is a highly technique sophisticate because dose cover to 100% of volume to treaty with small dose to risk organs, assuring to suitable disease control. The patient was treated with this technique for have a live expectative benefic, in this moment without activity.

1Encargada del Departamento de Braquiterapia.
2Jefe de la Unidad de Radio-Oncología.
3Médico de Base, Unidad de Radio-oncología.
Hospital General de México, O.D.

Correspondencia: Dra. María Yicel Bautista Hernández. Encinos N°2. Col Ampliación Tlacoyaque. Delegación Álvaro Obregón. CP. 01859. Teléfono: 5810 6552.
Correo electrónico: yiselbautista@prodigy.net.mx

tratar, con una dosis mínima a órganos de riesgo, asegurando un adecuado control de la enfermedad. La paciente se trató con esta técnica por tener un beneficio en la expectativa de vida; actualmente no muestra actividad.

Palabras clave: granulomatosis de Wegener, inmunosupresión, intensidad modulada, radioterapia, México.

Key words: *Wegener´s granulomatosis, immunosuppression, modulate intensity, radiotherapy, Mexico.*

▷ Introducción

La granulomatosis de Wegener (GW) consiste en una entidad de etiología desconocida, más frecuente en varones que en mujeres, con una relación 1.3:1; su incidencia se ha incrementado en los últimos años. Se define como una inflamación granulomatosa, con vasculitis necrotizante.[1]

La mayor afección al momento del diagnóstico es la de vías respiratorias, alcanzando hasta 70%. El daño en las vías respiratorias superiores, pulmones y riñón, son incluidas en las diversas clasificaciones y criterios de la granulomatosis y, aunque a menudo tiene manifestaciones generalizadas, no se observan en éstas. La sintomatología ocular es hasta de 60%, y se debe a afectación vascular. La proptosis y la queratoescleritis necrotizante no son comunes en GW.[1]

El marcador específico para la enfermedad es la presencia de anticuerpos anticitoplásmicos de los neutrófilos (ANCA), los que indican el grado de actividad de la enfermedad. Inicialmente GW se clasificó como una enfermedad sistémica; posteriormente se introduce el término *localizada* si sólo había afectación a nivel pulmonar; esto se desechó y actualmente se clasifica con base en la región afectada.[1]

En relación a los factores predictores de sobrevida y pronóstico desfavorable, se ha identificado que en forma independiente no tienen impacto, pero sí cuando se asocian. Las escalas pronósticas de la GW han cambiado constantemente; ciertamente la efectividad de la terapia podría mejorar por la elección de una adecuada guía de tratamiento para la severidad de la enfermedad. Así, la identificación de los predictores que reducen la sobrevida, podrían también reducir la mortalidad por una estratificación de tratamiento de acuerdo a esos marcadores pronósticos.[2-4]

El tratamiento estándar de la GW es mediante inmunosupresión. Estudios retrospectivos han reportado tasas de sobrevida con este manejo que van de 75% a 12 meses y 87% a ocho años, las diferencias dependen de la presentación de la enfermedad y del protocolo terapéutico que se indique para ésta. Una evaluación de largo tiempo en pacientes con GW, mostró que el tiempo de sobrevida media es de 8.5 años y la tasa de mortalidad fue tres veces mayor que el de la población en general.[5-7]

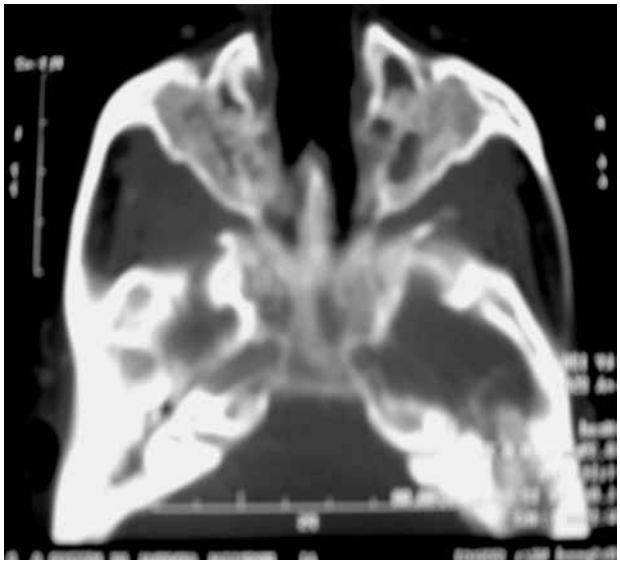
El objetivo del tratamiento es lograr la remisión de la enfermedad. La tasa de recaída ha variado entre 11% y 60%; está influenciada por el subgrupo de enfermedad y su manejo, la inmunosupresión por largo tiempo para prevenir la recaída, contribuye también al daño tardío y el régimen terapéutico designado para inducir remisión de la enfermedad, aun cuando estén involucrados diferentes órganos y sistemas, situación que también necesita ser evaluada ante la tasa de recaída de la misma.[2,8]

La terapia de mantenimiento también puede ser alcanzada con varios inmunosupresores. La enfermedad refractaria implica progresión de la enfermedad después de por lo menos seis semanas de tratamiento con un régimen apropiado. En pacientes que tienen ANCA positivo, llega a ser negativo con un tratamiento efectivo. El manejo incluye inmunoglobulinas y anticuerpos monoclonales en general, aunque con resultados no concluyentes. La inmuno-ablación con dosis altas de citotóxicos, seguida de rescate de la médula ósea, ha sido utilizada en pocos pacientes con vasculitis refractaria.[6,7,9-12]

La radioterapia como manejo de GW, sólo se ha informado en dos casos. Basado en algunas enfermedades donde la fibrosis es un problema importante (por ejemplo, en las cicatrices queloides), la radioterapia está indicada por su efecto anti-proliferativo; así, se propone que pueda ser una opción para GW (caracterizada por

Figura 1a.
Imagen de resonancia, con infiltrado importante en región retrorbitaria, de predominio izquierdo.

Figura 1b.
Imagen de resonancia con infiltrado en región de senos maxilares.



infiltrado granulomatoso) cuando no hay respuesta a inmunosupresión en la recaída. Debe tomarse en consideración la posibilidad de un tratamiento local con radioterapia para GW. No existen guías en relación a la dosis y esquemas de manejo; se han propuesto y utilizado rangos de 40 Gy a 50 Gy, pero se espera que la dosis total y fracciones menores, puedan ser ofrecidas con resultados terapéuticos similares y con mínima toxicidad.[13-15]

Las nuevas modalidades de tratamiento con radioterapia externa, como la técnica de Intensidad Modulada, la dosis prescrita al volumen de tratamiento es de 100%, garantizando mayor dosis en el volumen a tratar y menor dosis en los órganos de riesgo adyacentes (*restricción de dosis*) mediante la modulación de la intensidad del haz de radiación. Es una excelente opción en pacientes con enfermedad limitada.

▷ Informe del caso

Paciente femenino de 32 años, que inició su padecimiento cinco años antes con la presencia de lesiones cutáneas de tipo vasculitis necrotizante, con predominio en miembro pélvico izquierdo. Se agregó destrucción de la nariz y senos paranasales, con deformidad en *silla de montar*, además de necrosis de la úvula; finalmente presentó disminución del volumen urinario, por lo que acudió al Hospital General de México en el año 2003. En el Servicio de Reumatología se estableció el diagnóstico de granulomatosis de Wegener con base en la afección nasal de los senos paranasales, la vasculitis leucocitoclástica y la afección renal, con leucoeritrocituria, proteinuria y filtrado glomerular disminuido. Este diagnóstico se corroboró por la presencia en suero de ANCA positivos y con la biopsia de piel que presentaba vasculitis. En este periodo, la paciente presentó dificultad respiratoria por estenosis traqueal, que ameritó la realización de traqueostomía de urgencia. Se inició tratamiento con base en metilprednisolona (tres dosis en bolo intravenoso (IV) y ciclofosfamida (siete dosis mensuales IV); se continuó con siete dosis más bimensuales, con lo que mostró mejoría y remisión de los síntomas. Se mantuvo con metotrexato (MTX) (15 mg/semana) y prednisona con esquema de reducción. Se mantuvo en control hasta marzo de 2005, cuando presentó dolor ocular de predominio izquierdo, con dacrioestenosis bilateral; se agregó proptosis de predominio izquierdo, así como disminución de la agudeza visual del mismo lado. Ante esta recaída, se reinició tratamiento con base en metilprednisolona y ciclofosfamida IV mensual, junto con MTX semanal a dosis de 15 mg. Presentó respuesta parcial, sin evidencia de afección sistémica. Durante 2006 mostró actividad intermitente sólo local. Al inicio de 2007, mostró nuevamente recaída, con incremento de la sintomatología previa. Se realizó estudio de imagen con resonancia magnética de órbita y de senos paransales, que mostró la presencia de infiltrado que ocupaba la región de ambos senos maxilares, esfenoidales,

etmoidales y de las cavidades orbitarias, con exoftalmos bilateral de predominio izquierdo y destrucción de la pared anterior del septo nasal y cornete inferior izquierdo.

La paciente fue enviada al Servicio de Otorrinolaringología, para realizarle biopsia local. El reporte fue de un infiltrado inflamatorio heterogéneo, por linfocitos y células plasmáticas con CD20 positivo; se concluyó: *infiltrado inflamatorio reactivo*. La valoración por el servicio de Oftalmología informó la presencia de neuritis óptica derecha y atrofia óptica izquierda.

Los estudios de laboratorio del 15 de junio de 2007, resultaron normales. BVAS de cinco (enfermedad limitada con recaída) y VDI de siete (cronicidad).

Debido a la pobre respuesta de la recaída local al tratamiento inmunosupresor, se decidió enviarla al Servicio de Radioterapia (julio de 2007), en el que se establecieron los siguientes hallazgos: paciente con Karnofsky de 100%, nariz con defecto en *silla de montar*, hiperemia conjuntival con exoftalmos bilateral de predominio izquierdo, amaurosis de ojo izquierdo, visión en ojo derecho (2/6). Movimiento ocular limitado de predominio en la convergencia. Pupilas normales. Dolor a la digito-presión de senos maxilares. Resto de la exploración sin alteraciones. Resonancia magnética del mes de junio, con aumento de la proptosis; resto de los hallazgos previamente mencionados, sin cambios (**Figura 1a y 1b**).

El caso fue revisado en sesión del Servicio de Radioterapia, con la finalidad de determinar si la paciente era candidata para recibir tratamiento, debido a que sólo se han reportado casos anecdóticos de esta modalidad de terapéutica para esta patología. Dada las condiciones de la paciente, con una enfermedad benigna con recidiva local, sin respuesta a inmunosupresión y por la posibilidad de control, se decidió otorgar el tratamiento con Radioterapia Externa de Intensidad Modulada (REIM).

El 20 de julio, se realizó simulación virtual con máscara termoplástica, tomografía computarizada simple y contrastada de la región cráneo-facial con cortes de 3 mm. Posterior a ésta, se determinaron los volúmenes de tratamiento. El Grueso del Volumen Tumoral (GTV) fue definido como todo el infiltrado que se extendía a región retrorbitaria y senos maxilares, etmoidal y esfenoidal. Para establecer el Volumen Tumoral Clínico (CTV por sus siglas en inglés) se dio un margen de 0.5 cm y finalmente 0.5 mm para formar el Volumen Planeado de Tratamiento (PTV). La dosis órgano-limitante fue la del nervio, ojo y cristalino derecho (100% de volumen del cristalino recibió 4 Gy, 70% del volumen del ojo 10 Gy y el nervio 100% de la dosis prescrita), el ojo izquierdo ya tenía daño irreversible por la enfermedad. La dosis prescrita al PTV fue 20 Gy con energía de 6 MV, con tamaño de la fracción de 200 cGy/día (10 fracciones en total). El plan final mostró una cobertura de 95% del PTV de la dosis prescrita y 100% en el GTV (**Figura 2a y 2b**).

Figura 2a.
Imagen en 3D de la disposición de los campos de radioterapia en el PTV.

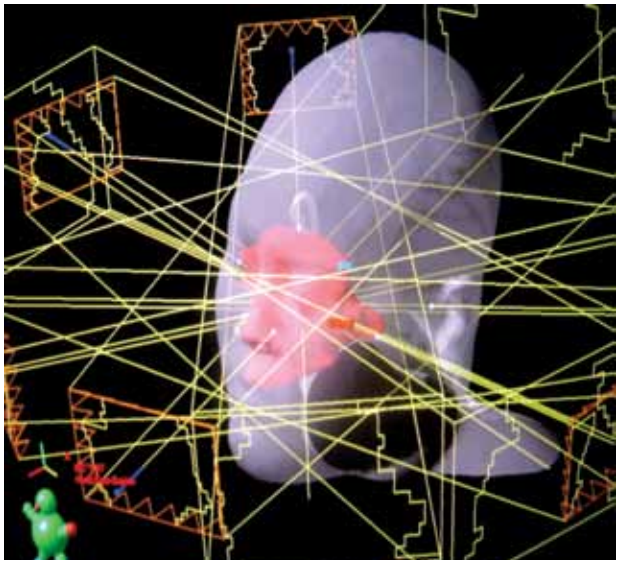


Figura 2b.
Curvas de distribución de dosis en el plan de tratamiento realizado.

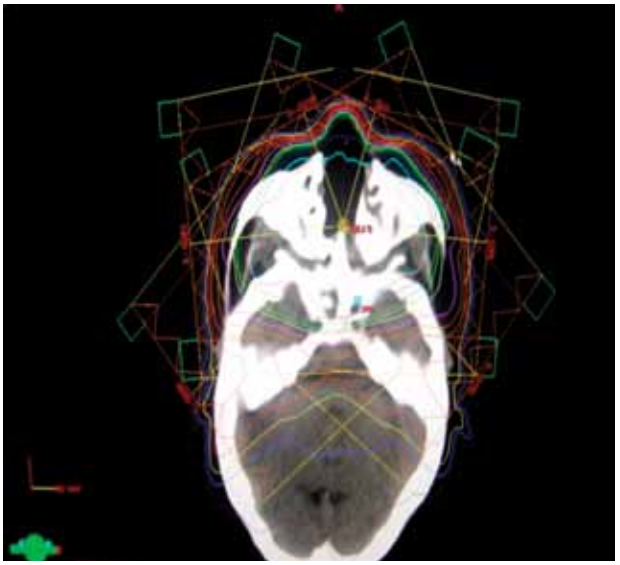


Figura 3.
Posterior a un año y medio de seguimiento: reducción significativa de la proptosis.

Posterior a la aprobación del tratamiento, se inició el primero de agosto de 2007 en un acelerador lineal (Varian), previa verificación del plan realizado mediante imágenes portales. La paciente fue vista en su fracción seis de las 10 programadas. Sin modificación de la sintomatología, ni toxicidad por la radioterapia.

Seguimiento: A un mes de terminado su tratamiento, mostró discreta mejoría, disminución clínica de proptosis en forma bilateral, visibilidad de ojo derecho sin cambios. El control tomográfico reveló reducción del exoftalmos y la infiltración a los senos en 50%. A los dos meses, tuvo reducción de proptosis (60%), movimiento ocular sin alteración; se agregó un episodio de chalazión del ojo izquierdo, sin relación con el tratamiento de radioterapia. Fue enviada al Servicio de Oftalmología donde se le indicó tratamiento local conservador, con lo que hubo reversión de éste a las dos semanas. Seis meses después de la radioterapia presentó disminución de la proptosis bilateral en más de 60%, visión de ojo derecho (4/6) y sin dolor a la digito-presión de los senos maxilares.

Actualmente el control a un año y medio (febrero de 2009), está asintomática, con reducción de más de 80% de la proptosis bilateral (**Figura 3**) y recuperación total de la visión del ojo derecho. El reporte de la tomografía describe hueso reactivo en celdillas etmoidales, edema de mucosa de senos maxilares, con cambios reactivos en el espacio retrorbitario bilateral por radioterapia, con mínimo exoftalmos y sin datos de actividad (**Figura 4a y 4b**).

La respuesta de la paciente es excelente, sin tratamiento inmunosupresor hasta el momento.

Figura 4a.
Imagen por tomografía, con infiltrado reactivo en región retrorbitaria bilateral.

Figura 4b.
Imagen por tomografía, con edema de mucosa de los senos maxilares.

▷ Discusión

El primer caso de GW fue descrito en 1931 por Klinger en un paciente con sinusitis destructiva y glomerulonefritis; el estudio de necropsia reveló la presencia de granulomas, vasculitis y glomerulonefritis. Cinco años después, Wegener informa de tres pacientes con granulomas de las vías respiratorias altas. Por histología, presentaban granulomas necrotizantes con vasculitis, glomerulonefritis

focal y vasculitis sistémica, de aquí la denominación de esta enfermedad. En 1966, Carrington y Liebow describieron 16 pacientes con sólo granulomas en la región pulmonar, sin evidencia de otro sitio de afección, por lo que se denominó *granulomatosis limitada*.

La inflamación granulomatosa afecta el aparato respiratorio y la vasculitis necrotizante a vasos de mediano y pequeño calibre; además, es frecuente la glomerulonefritis necrotizante.

El inicio es con sintomatología inespecífica: fiebre, pérdida de peso, mialgias y artralgias. Durante la evolución se agregan alteraciones auditivas (otitis media), y de las vías respiratorias superiores: dolor en senos paranasales, secreción nasal, epistaxis recurrente, úlceras nasales, perforación del tabique nasal, deformación de la nariz en silla de montar; afección renal: se manifiesta por sedimento urinario activo; alteraciones del sistema respiratorio clínicas: tos, hemoptisis, pleuritis; radiológicas: infiltrados pulmonares y nódulos.[1]

Por su importancia, deben mencionarse: alteraciones esqueléticas como mialgias y artralgias (67%), en una serie de 158 pacientes; fiebre (50%), tos (47%), lesión dérmica (púrpura, úlceras, vesículas palpables, nódulos subcutáneos) en 46%; en menos de 40%, pérdida de peso. Alteración ocular: conjuntivitis, dacriocistitis, escleritis, proptosis, dolor ocular y diplopía. El involucro inflamatorio de los ojos, se presenta hasta en 50% a 60%. La afección ocular y de anexos es resultado de vasculitis focal de pequeñas arterias, arteriolas y venas; de trombosis vascular y hemorragia e inflamación granulomatosa. La enfermedad oftálmica es una de sus características: 8% a 16% de los pacientes. Proptosis y queratoescleritis necrotizante son el hallazgo más común en vasculitis retinal *per se*; pero no son comunes en la GW, ya que se asocia con otro involucro orbitario. La pérdida visual no es una complicación frecuente (8%), y no tiene una causa específica. Los mecanismos que contribuyen en la disminución visual, incluyen la oclusión vascular, edema macular y destrucción inflamatoria del tejido neurosensorial (retina y nervio óptico) o tejido estructural (por ejemplo: túnica córneo-escleral). La oclusión retinal vascular ha sido reportada excepcionalmente.[1,8,10,11]

En 1950, Calebresi describió la presencia de anticuerpos dirigidos contra epítopes del citoplasma de los neutrófilos; así se reconoció que los ANCA son marcadores serológicos específicos para WG en más de 90% de los pacientes con fase activa y en 40% en los casos en remisión. El valor de éstos, son parámetro de actividad y un aumento en los títulos se relaciona con recidiva de la enfermedad. Estos anticuerpos se producen en el tejido pulmonar y se dirigen contra los leucocitos polimorfonucleares.

En 1990 se validaron los criterios del *American College of Rheumatology,* los que se siguen utilizando para la clasificación de GW. Debido a la diversidad de afección de esta enfermedad, se propuso el Índice de Extensión de la Enfermedad (DEI por sus siglas en inglés). Afección de E = sistema respiratorio superior (oído, nariz, garganta), L= pulmón, K = riñón, EY = alteración ocular inflamatoria (principalmente epiescleritis), N = sistema nervioso (polineuropatía), H = corazón (pericarditis, miocarditis) y S = piel. Cada órgano afectado se califica con dos puntos y la presencia de fiebre, pérdida de peso o fatiga reciben un punto. La calificación máxima es de 17 puntos. Otro de los criterios para clasificación de la enfermedad, es el Índice de Actividad de la Vasculitis de Birmingham (BVAS), que se comparte para otro tipo de vasculitis. Este índice evalúa la presencia de vasculitis nueva o deterioro de la existente en el mes previo, en nueve sistemas orgánicos, con un puntaje máximo para cada uno y con una puntuación máxima total de 63. El Índice del daño por Vasculitis (VDI por sus siglas en inglés), está presentes en por lo menos tres meses; 11 sistemas orgánicos se evalúan con un puntaje máximo de 64. La Tasa de Sedimentación Eritrocitaria (ESR por sus siglas en inglés), es otra de las determinaciones realizadas como marcador de severidad de la enfermedad. La tendencia actual es no hacer una clasificación estricta en regional o local, sino la descripción de la afectación del órgano.[1]

Dos estudios informan que un puntaje de BVAS de ocho, tiene un riesgo de enfermedad fatal, pero solamente BVAS, no es considerado como un predictor poderoso de mortalidad. Un estudio francés reciente sugiere que BVAS y DEI son predictores de sobrevida. Un estudio alemán de Reinhold-Keller y colaboradores, informó que la edad mayor a 50 años, el involucro renal y pulmonar son predictores que disminuyen la sobrevida, pero la evaluación de DEI no se mostró como marcador pronóstico. La edad se relaciona con pobre pronóstico, los hallazgos en análisis univariado, han demostrado que pacientes mayores de 50 años (algunos incluso mayores a 57 años) predice un mal resultado.

La edad mayor y la dependencia a diálisis por falla renal severa, son predictores que reducen la sobrevida; la dependencia a diálisis es un mejor indicador para *pronóstico pobre* que la concentración de creatinina sérica. Algunos estudios revelan que los niveles de creatinina sérica (18 mg/dL) acortan la sobrevida.[2-4]

La enfermedad renal es un agente predictor de mal pronóstico; en general, sólo los pacientes con involucro

renal que tienen falla funcional, se asocian con mayor riesgo de muerte. Estos hallazgos indican que el pronóstico podría no depender de la glomerulonefrosis por sí misma, sino por el deterioro de la función renal.

Otro marcador serológico de pronóstico es la ESR. En una revisión para ponderar el riesgo de muerte; éste fue 16 veces más en pacientes dializados ($p < 0.02$) y 15 veces en pacientes con tos ($p < 0.05$) *vs.* pacientes sin sintomatología.

Los factores predictores iniciales de muerte son: duración de la enfermedad, concentración de hemoglobina, necesidad de diálisis y presencia de tos. El involucramiento del tracto respiratorio y del renal, está asociado con un mayor riesgo inicial de muerte. La presencia de daño en órganos al inicio del tratamiento, es factor de riesgo importante para mortalidad y morbilidad tardía; estos resultados puntualizan la necesidad de un diagnóstico y tratamiento inicial.[2-4,12]

El tratamiento está basado en un régimen combinado de corticoesteroides (CE) y ciclofosfamida (CCF). La sobrevida incrementó dramáticamente después de establecer este esquema de manejo, ya que la tasa de mortalidad a dos años era de 93%. La tasa de sobrevida a cinco años, en la década de 1990, excedió 60%. Sin embargo la granulomatosis tiene una alta mortalidad y la mayoría de los pacientes desarrollan daño permanente a órgano. Estudios recientes sobre vasculitis asociada con ANCA, informaron una sobrevida a dos años de 79% y de 21%, cuando el diagnóstico inicial muestra progresión renal en etapa final.

En una serie de 158 pacientes, la sobrevida total fue de 87%, con una media de seguimiento de ocho años, pero la tasa de mortalidad a un año, fue de 56%, según otros autores. En un estudio de factores pronósticos, la tasa de mortalidad total es de 37%, más alta que otros estudios; probablemente porque la mayoría de los pacientes tuvieron enfermedad sistémica.[3,4]

El tratamiento inicial consiste en la administración de tres pulsos consecutivos de metilprednisolona intravenosa (500-1000 mg/día) o (15 mg/kg/día), antes de iniciar el tratamiento con CCF. Después se cambia a prednisona (0.5-1 mg/kg/día de peso corporal), y a las seis semanas de tratamiento, se puede iniciar su esquema de reducción. Si se alcanza remisión, se debe mantener CE oral en promedio por 12 a 18 meses.

La CCF se puede administrar en pulsos IV (0.7 mg/m^2) cada dos a tres semanas en promedio, durante el primer año y posteriormente alargar los intervalos. La CCF oral se administra diariamente a dosis de 2 mg/kg; se pueden mantener dosis plenas por un año, y después disminuirlas. La ciclofosfamida debería descontinuarse después de dos años, cuando la remisión haya sido obtenida.

En otros estudios se ha demostrado que la ciclofosfamida IV es superior a la oral en la inducción de una remisión sostenida; aunque esto no parece ser tan exitoso en pacientes con extenso involucro a órganos o con títulos positivos de ANCA. Como una controversia, en la enfermedad activa continua tratada con pulsos de CCF IV, responde mejor cuando se cambia a vía oral. Cuatro estudios aleatorizados han demostrado que los pulsos son más seguros y tan efectivos como la vía oral en la inducción de la remisión. Sólo un estudio demuestra que los pulsos IV tienen mayor tasa de recaída. Algunos indican que el control se logra mejor con la CCF oral.[2,3,7]

El MTX podría ser una terapia alternativa inicial en pacientes con vasculitis sistémica sin deterioro de la función del órgano, si desarrollan progresión de la enfermedad requieren hacer el cambio a CCF. Su efecto por largo tiempo en el control de la recaída, es desconocido. El manejo de la vasculitis renal con MTX es controversial; en algunos estabiliza la función, pero en otros, la enfermedad progresa, porque se agrega la toxicidad del mismo; de hecho, algunos estudios han demostrado que la tasa de recaída con MTX es mayor. Pocos estudios demuestran la eficacia de inducción de la remisión con azatioprina (AZT) en pacientes con vasculitis.

Un largo periodo de tiempo con dosis diaria de > 20 mg de prednisona, incrementa el riesgo de daño a órgano después de dos años; algunos pacientes desarrollan características osteoporóticas y cataratas. El tratamiento con CCF durante los primeros seis meses, y aun durante los primeros dos años, tiene un efecto protector contra el daño a órgano permanente, pero mayor a este tiempo el efecto decae. La terapia óptima con CCF es de seis a 24 meses mientras se reduce la dosis acumulativa de ésta; esto favorecer el uso de terapia con pulsos de CCF.[6,7,9]

La dosis acumulativa de CCF y el tiempo de prednisona mayor a 20 mg/día, son predictores de daño a órgano permanente. El razonamiento es: la enfermedad más activa debe ser tratada más intensamente, lo cual lleva a una severidad de la enfermedad, y la explicación real es que los pacientes desarrollan un daño severo mayor.

La remisión completa es la ausencia de enfermedad activa; de enfermedad inflamatoria sistémica como serositis y fiebre. La estabilización o mejoría de la función renal sin sedimento urinario activo. En la remisión parcial hay una clara supresión de la enfermedad con estabilización de la función renal y por lo menos resolución del infiltrado pulmonar y de la enfermedad en otros órganos.

La recaída es la re-emergencia de una vasculitis clínicamente detectable o el deterioro de las manifestaciones previas después de un periodo de por lo menos una remisión parcial.

Uno de los esquemas para mantenimiento es MTX con dosis de 0.3 mg/kg de peso corporal administrado en forma semanal, incrementándose hasta alcanzar 25 mg/semanal en un periodo de 12 hasta 18 meses en algunos estudios. La administración puede ser vía oral o intravenosa; algunos resultados han demostrado que MTX en el mantenimiento incrementa la tasa de recaída (más frecuente a nivel renal), sobretodo la vía oral por la baja biolabilidad de éste.

Otro inmunosupresor, al parecer menos tóxico, es AZT a dosis de 2.0-2.5 mg/kg/día por un periodo de 12 meses; cuando se compara con MTX, ésta es menos tóxica aunque la tasa de recaída (11% a 30%) puede ser similar. Leflunamida, otra droga para el mantenimiento de la remisión, cuando se compara con MTX, tiene menor tasa de recaída sobre todo a nivel renal. Otro esquema propuesto es continuar con el inmunosupresor del tratamiento inicial, como la CCF, por vía oral, junto con esteroides por tres a seis meses. El periodo de mantenimiento son en promedio 12 meses y cuando se compara con AZT como mantenimiento, la tasa de recaída es similar (17%) a 18 meses, pero con menos efectos adversos.[6-9]

El factor de Necrosis Tumoral α (TNF-α, por sus siglas en inglés), juega un rol importante en la formación de granulomas en la inducción de vasculitis por GW. El bloqueo del receptor de TNF-α con etanercept ha sido bien tolerado en fases I y II de granulomatosis de Wegener. Otros estudios incluyen anticuerpo monoclonal quimérico (infliximab) para el tratamiento de GW refractaria, a dosis altas (5 mg/kg) y resulta más efectivo, cuando se alcanza remisión (tres a seis meses), se puede cambiar a terapia de mantenimiento. También se ha visto buena respuesta en recaída con esquema estándar de tratamiento.[5]

Un esquema en GW refractaria es AZT en pulsos (17 mg/kg) durante 24 horas cada mes. Además de AZT vía oral (100 mg por día) en la semana dos y tres de cada pulso; monitorizando cuenta leucocitaria. Se dan seis pulsos y se continua con AZT oral (100 a 150 mg/día), este esquema ha dado buenos resultados. Para el caso de involucro ocular al inicio de la enfermedad, o como recaída, hay buena respuesta en algunos reportes con CCF IV, aunque otros indican que esta manifestación de enfermedad es de gran actividad y el tratamiento inmunosupresor intenso o manejo local puede llegar a ser inefectivo.

El reporte de un caso con recaída ocular (escleritis necrotizante) después de recibir AZT como mantenimiento se manejó con retuximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20), dos pulsos de 1 g IV, con resolución completa de la afección; puede ser efectivo en la remisión de escleritis por GW; aunque el rol de este anticuerpo en GW limitada es incierta, ha dado resultado en enfermedad refractaria.[6-8,10-12]

Otra modalidad de manejo en GW, aunque no estándar es la radioterapia. El primer caso reportado fue en 1979 por Eagleton y colaboradores, en un paciente de 35 años con vasculitis y glomerulonefritis (1969) con buena respuesta a esteroides y CCF; dos años después, recayó con traqueítis granulomatosa, por lo que se trata con resección quirúrgica y cinco años después, mostró una nueva recaída a nivel de bronquio principal izquierdo que provocó traqueostomía de urgencia; se inició con CCF y esteroides, con lo que el pulmón se re-expandió; tres meses después, mostró nueva oclusión del bronquio, con atelectasia persistente por lo que administran 2000 rads (20 Gy en Unidades Internacionales actuales) durante dos semanas, el campo de tratamiento incluyó tráquea y bronquio principal izquierdo. A las dos semanas de terminado el tratamiento, el pulmón re-expandió, y le fue dada una dosis más de 2000 rads. Un año después la tomografía, mostró un segmento de estenosis de 1 cm, que durante dos años se maneja con dilataciones cada seis meses, pero sin evidencia de recurrencia de la enfermedad.[14] Otro caso reportado en 2002 por Beck y colaboradores en una mujer de 42 años con GW de vía aérea superior (cavidad nasal); el diagnóstico se confirmó en 1987, seis años después, por la obstrucción inflamatoria de la misma un año después la primera resección por granulomatosis hipertrófica que se prolongó hasta 1998 con cuatro procedimientos quirúrgicos más; además de terapia inmunosupresora con CCF, MTX, prednisona y clotrimazol. Debido a su elevado estado funcional y sin evidencia de enfermedad sistémica se le indicó radioterapia convencional, con dosis de 20 Gy en dos semanas, un mes después 26 Gy más (2 Gy por fracción). La toxicidad que se presentó fue mucositis grado III que desapareció dos meses después de radioterapia. El MTX fue utilizado durante la radiación y se continuó durante la recuperación de la enfermedad. Dos años después de la radioterapia, no hubo evidencia de actividad en este sitio. Probablemente la mucositis generada, haya sido por el uso concomitante con la radioterapia.[15]

La radioterapia es una opción de tratamiento en GW localizada que no responda a drogas inmunosupresoras o manejo quirúrgico. Aun cuando la recaída de ésta es elevada, deben considerarse si las condiciones del paciente en relación a la expectativa de vida son adecuadas para la posibilidad de control local. En el presente caso incluso cuando el inicio de la enfermedad fue con factores pronósticos adversos (vasculitis y glomerulonefritis, ANCA

positivo), tuvo adecuada remisión de ésta. La recaída fue local y sin actividad sistémica; dada la inmunosupresión, sin una respuesta evidente, se decidió utilizar esta opción terapéutica con modalidad de intensidad modulada, siendo la mejor opción de manejo. A pesar que la afección del ojo izquierdo ya era irreversible, se pudo ofrecer un adecuado control local y recuperación de la visión del ojo contralateral, La dosis de 20 Gy prescrita, se tomó con base en las dosis que se indican en la enfermedad de Graves o del pseudotumor orbitario y no las dosis que se manejan en los dos casos reportados en la bibliografía.[13]

La respuesta de la paciente durante el tratamiento, fue adecuada y sin evidencia de toxicidad; el seguimiento indica un control local significativo y una probable expectativa de vida mayor.

Deberá considerarse a la Radioterapia de Intensidad Modulada como una opción terapéutica en la recaída de GW local que no responda a manejo inmunosupresor y que ofrezca un beneficio real al paciente. A diferencia de lo informado en la bibliografía, las dosis menores de radiación, dan buen resultado asociado a la técnica de radiación y una menor toxicidad, como sucedió en el presente caso.

Referencias

1. Ramos Niembro Francisco. Enfermedades Reumáticas. Criterios y Diagnóstico. 1999, 1ª Ed; pp:341-347.
2. Jayne D. Watts R. Evidence- based treatment of systemic vasculitis. Rheumatology 2000; 39: 585-595.
3. Mahr A. T, Agher R, Guillevin L. Analysis of factors predictive of survival based on 49 patients with systemic Wegener´s granulomatosis and prospective follow-up. Rheumatology 2001; 40: 492-498.
4. Koldingsnes W, Nossent H. Predictor of survival and organ damage in Wegener´s granuilomatosis. Rheumatology 2002; 41: 572-581.
5. Lamprrecht, J. Voswinke T, Lilienthal B, et al. Effectiveness of TNF-α blockade with infliximab in refractory Wegener´s granulomatosis. Rheumatology 2002; 41: 1303-1307.
6. Aries M, Hellmich B, Reinhold- Keller E, Gross W.L. High-dose intravenous azathioprine pulse treatment in refractory Wegener´s granulomatosis. Rheumatology 2004; 43(10):1307-1308.
7. Metzler C, Miehle N, Manger K, Koner Iking C, et al. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in **Wegener**'s granulomatosis. Rheumatology 2007; 46(7):1087-1091.
8. Cuende E, Ruiz Mena J, Andonegui J, Minguela I. Vesga J. C. Ocular involvement in **Wegener**'s granulomatosis responding to intravenous cyclophosphamide. Rheumatology 2001;40:1066-1068.
9. Hellmich B, Gross, W.L. Azathioprine or Methotrexate Maintenance for ANCA-Associated vasculitis. New England Journal Medicine 2008;359(26):2790-2803.
10. Aries P.M, Gross W.L, Vesga J. C. Rituximab for remission induction in a patient with relapsing necrotizing scleritis associated with limited Wegener´s granulomatosis. Ocul Immunol Inflamm 2008;16(5):230-232.
11. Seo P, Specks U, Keoqh KA. Efficacy of rituximab in limited Wegener´s granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. J Rheumatol 2008;35(10):2017-23.
12. Zycinska K, Wardyn KA, Tyszko P, et al. Analysis of early death on the prediction model in Wegener´s granulomatosis with pulmonary and renal involvement. J Physiol Pharmacol 2007;58(suppl 5(Pt 2):829-837.
13. Brady L.W, Heilmann P, Molls M, et al. Radiotherapy for Non-Malignant Disorders, Contemporany Concepts and Clinical Results. Springer, 2008; Cap 6:121-132.
14. Eagleton L E, Rosher RB, Hawe A, et al. Radiation therapy and mechanical of endobronchial obstruction secondary to Wegener´s granulomatosis. Chest 1979;76(5):609-610.
15. Beck Neviani C, De Andrade Carvalho H, Hossamu C, et al. Radiation therapy as an option for upper airway obstruction due to Wegener´s granulomatosis. Otolaryngol Head Neck Surg 2002;126:195-196.

▷ FE DE ERRATAS

En el artículo *Toxicidad aguda en pacientes con cáncer de próstata localizado tratados con dosis altas de Radioterapia de Intensidad Modulada* publicado en la Gaceta Mexicana de Oncología Vol. 9 No. 1- 2010 dice: Nuñez-Guardado Gabriel, Villanueva-Navarro Luia Felipe, y debe decir: Nuñez-Guardado Gabriela, Villaseñor-Navarro Luis Felipe.

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.

Aceptación de cesión de la propiedad de los derechos de autor

SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
www.smeo.org.mx

(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 Oncologia 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: _____

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
www.smeo.org.mx

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 análogas 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 anexen

fotografías en versión electrónica debe considerarse lo siguiente:
- El formato debe ser TIFF o JPG (JEPG)
- 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 Psychiaty 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.gob/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

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.
www.smeo.org.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 (JEPG) 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 o less authors, all of them must be mentioned; when there are more than six authors, include the first six and add "el 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. 4 th 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.gob/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

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA
SERVICIO DE ONCOLOGÍA

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

6° CURSO

ONCOLOGÍA
PARA MÉDICOS GENERALES

SEDE: ."Auditorio Abrahám Ayala González"

7-9 DE JULIO DE 2010

Profesor Titular:
Dr. Rogelio Martínez Macías
Jefe Unidad de Tumores Mixtos
Servicio de Oncología, Hospital General de México
Presidente del Consejo Mexicano de Oncología, CMO

Profesores Adjuntos:
Dra. Rosalba Barra Martínez
Cirujano Oncólogo, Jefe de Enseñanza
Servicio de Oncología Hospital General de México

Dr. Efraín A. Medina Villaseñor
Cirujano Oncólogo Hospital Ángeles Metropolitano
Centro Oncológico Betania®

Informes:
Dirección de Enseñanza
Departamento de Educación Continua.
Hospital General de México
Dr. Balmis Col. Doctores, México, DF.
Tel. 2789 2000 Ext. 1092 y 1093

Jefatura de Enseñanza del Servicio de Oncología
Hospital General de México.
Tel. 2789 2000 Ext. 1493
e-mail: cancerhgmi@yahoo.com.mx
Srita. Beatriz Espinoza
Lunes A Viernes 9-14 hrs.

Centro Oncológico Betania®
Tel. 5858 4039
Info@oncologiabetania.com

Inscripción:
Torre de Gobierno planta baja
Recursos Financieros
Departamentos de Unidad Contable
Lunes a Viernes 9-12:30 hrs

Programa Académico:
www.oncologiabetania.com

Costo:
Médicos Generales y Especialistas $300
Enfermeras, Personal HGM y Estudiantes $200

BETANIA CENTRO ONCOLÓGICO
CMO
SMeO

SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

XXVIII CONGRESO NACIONAL DE ONCOLOGÍA

CANCÚN 2010

II CONGRESO INTERNACIONAL

27 AL 30, OCTUBRE

Informes e Inscripciones:

Business Congress México

Una empresa del **Grupo BTC**

Business Congress México
Av. Insurgentes Sur 1388 Piso 7
Tel : (01 55) 52 00 51 20 ó 3757
Fax: (01 55) 55 34 63 36
Toll Free: 01 800 727 15 24
e-mail: smeo2010@congressmexico.com
www.congressmexico.com

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

JEFATURA DE ENSEÑANZA
SERVICIO DE ONCOLOGIA

SALUD

SECRETARÍA DE SALUD

PROGRAMA DE ACTIVIDADES ACADÉMICAS 2010

Dirigido a: Especialistas, Médicos Generales, Enfermeras, Estudiantes, Personal de salud.

4 Febrero-5 Agosto
CURSO CÁNCER EN LAS MUJERES, EXPRESIONES DEL CUERPO Y LA HISTORIA
Profesor Titular: Dra. María del Carmen Calderon Benavidez
Auditorio Abrahám Ayala González

11-13 Febrero
CEREMONIA DE CLAUSURA DE CURSOS DE ESPECIALIDAD
SERVICIO DE ONCOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
Profesor Titular: Dr. Rogelio Martínez Macías
Auditorio Aquilino Villanueva

18-19 Marzo
1er. TALLER DE BRAQUITERAPIA DE ALTA TASA DE DOSIS
Profesor Titular: Dra. María Yicel Hernández Bautista
Auditorio Aquilino Villanueva

17 Abril
IV CURSO ACTUALIZACIONES EN PROTESIS MAXILOFACIAL
Profesor Titular: Dra. Estela B. Malpica Sánchez
Auditorio Abrahám Ayala González

7-9 Julio
VI CURSO ONCOLOGÍA PARA MÉDICOS GENERALES
Profesor Titular: Dr. Rogelio Martínez Macías
Auditorio Abrahám Ayala González

19 Julio-20 Noviembre 2010
DIPLOMADO EN CUIDADOS PALIATIVOS PARA ENFERMERIA
Centro de Cuidados Paliativos de México, I.A.P.
Auditorio Aquilino Villanueva

5-6 Agosto
9º CURSO ANUAL ESTADO ACTUAL EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO
Profesor Titular: Dr. Javier García Estrada
Auditorio Aquilino Villanueva

2-4 Septiembre
V CURSO NACIONAL Y 2º CONGRESO INTERNACIONAL
AVANCES DE LA RADIOTERAPIA INDICACIONES Y TECNICAS DE TRATAMIENTO
Profesor Titular: Dr. Pomponio José Luján Castilla
Auditorio Abrahám Ayala González

30 Septiembre-1 y 2 Octubre
CURSO AVANCES EN GINECOLOGIA ONCOLÓGICA
Auditorio Aquilino Villanueva

Informes: Jefatura de Enseñanza
del Servicio de Oncología
Hospital General de México
Tel. 2789 2000 Ext. 1493
E-mail: cancerhgm@yahoo.com.mx
Srita. Beatriz Espinoza
Lunes a Viernes 9 a 14 hrs.

SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

CMO

BETANIA
CENTRO ONCOLÓGICO

4th Latin American Novartis Oncology Scientific Award

Categoría

PROYECTO CIENTIFICO - INVESTIGACION CLINICA *

Envío de resúmenes: Mayo 1 a Noviembre 30, 2010

www.novartisoncologyaward.com

Areas del Proyecto Científico

- Hematología
- Oncología
- Neuroendocrinología

Premios

Premios Latino Americanos

6 Ganadores - Dos por cada área de investigación clínica
Premio: $ 5,000 USD

Premios Regionales

Regiones

- **Brasil**
- **México**
- **Latinoamérica, Sur:** (Argentina, Chile, Uruguay, Paraguay, Bolivia).
- **Latinoamérica, Centro:** Centroamérica, Caribe y Países Andinos (Colombia, Ecuador, Perú, Venezuela).

Las regiones representadas entre los seis ganadores de los premios latinoamericanos no serán elegibles al premio regional.

Premio: $ 2,500 USD

Adicional al premio económico, los ganadores recibirán un reconocimiento en la ceremonia de premiación que tendrá lugar en el evento LACORE, y serán invitados por Novartis Oncología a asistir a un programa científico que ofrecerá una actualización en los últimos adelantos en el descubrimiento de medicamentos y el desarrollo de marcadores biológicos en los Institutos de Investigación Biomédica de Novartis - NIBR, en Cambridge, Massachusetts, USA, en mayo de 2011. El objetivo de este programa es facilitar el desarrollo de ensayos clínicos y de marcadores biológicos en los países de origen de los ganadores.

* Se aceptarán proyectos de investigación básica solo si tienen *impacto clínico o un claro beneficio potencial a pacientes.*

Para mayor información y envio de trabajos visite:
www.novartisoncologyaward.com

NOVARTIS ONCOLOGY

PROGRAMA DE ESTANCIA CORTA EN EL EXTRANJERO EN ONCOLOGÍA 2010

Instituto Científico Pfizer*

EN COORDINACIÓN CON LA

SMeO
Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

DESCRIPCIÓN

El programa de apoyo a Estancias Cortas en el Extranjero en Oncología, tiene como objetivo facilitar el entrenamiento de médicos mexicanos fuera de nuestro país en esta área tan importante para el desarrollo de la medicina nacional. El programa consiste en una beca por un período de hasta por 3 meses.

BASES

1. El médico ganador será seleccionado por un comité integrado por médicos oncólogos socios activos de la Sociedad Mexicana de Oncología, con autoridad indiscutible en la especialidad. La decisión no estará influida ni discutida por el Instituto Científico Pfizer*.
2. Para participar en este proceso de selección es Indispensable si se es médico residente, haber sido postulado por el director de su institución. En el caso de médicos especialistas, sólo podrán participar aquellos que trabajen para una institución (oficial o privada) y sean propuestos por el director de la misma.
3. Los concursantes deben ser médicos mexicanos, especialistas en oncología certificados por el Consejo Mexicano de Oncología, A.C., o por el Consejo Mexicano de Certificación en Radioterapia, A.C., o médicos residentes cursando el último año de la especialidad.
4. Los concursantes deben ser socios activos de la Sociedad Mexicana de Oncología, A.C., y estar al corriente en sus cuotas.
5. No participarán como concursantes a esta beca miembros del comité calificador.
6. Los puntos no previstos en esta convocatoria serán resueltos por el Comité y el Instituto Científico Pfizer*.
7. La beca podrá hacerse efectiva de enero a noviembre del 2011.

REQUISITOS

Para aplicar a este programa de beca, debe someter en extenso una investigación clínica o básica realizada durante su entrenamiento si es médico residente o un proyecto de investigación realizado si es médico especialista, al sitio www. icpfizer.com.mx en el lugar de la beca para oncología.

2. Los trabajos de investigación no podrán haber sido realizados con productos farmacéuticos de Pfizer o de otras empresas farmacéuticas con patentes.
3. Toda solicitud que no cumpla con las bases de la presente convocatoria o no esté escrita en el formato correspondiente no será considerada para su calificación.
4. Información documentada para certificar que el concursante llena los requisitos en las bases y el currículo *vitae*.
5. La recepción de solicitudes será hasta el día 22 de julio del 2010.

El ganador se dará a conocer durante el congreso nacional de la **SMeO** en octubre del 2010.

El ganador deberá presentar a la Sociedad Mexicana de Oncología y al Instituto Científico Pfizer* en los próximos 3 meses después de adjudicado el premio:

a. La carta de aceptación de la institución donde realizará su entrenamiento, firmada por quien será su tutor.
b. Carta que avale su conocimiento de la lengua del país en donde realizará su rotación.

Compromisos del Instituto Científico Pfizer*

La beca que otorga el Instituto Científico Pfizer* al ganador de la convocatoria consiste en $20,000.00 pesos mensuales hasta por 3 meses, así como la transportación aérea.
Los trámites deben ser realizados con el Instituto Científico Pfizer* con un mes de anticipación al inicio de su rotación en el extranjero.

Compromisos del ganador

El médico seleccionado al terminar su rotación difundirá en la revista médica oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología los aspectos relacionados con su estancia.

Instituto Científico Pfizer*
www.icpfizer.com.mx
www.promedicum.com

Alcanzar el conocimiento

* El ICP forma parte integral de Pfizer, S.A. de C.V.

Pfizer, icpfizer y su diseño son marcas registradas de su titular.

Pfizer
Trabajando juntos por un mundo más saludable