

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 12, NÚM. 3, MAYO - JUNIO 2013

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

EDITORIAL

Setenta años de Oncología Pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

ARTÍCULOS ORIGINALES

Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (*European Group for the Immunological Classification of Leukemia*)

Tumores sólidos malignos neonatales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Experiencia de 69 años

Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Síndrome de Down y leucemia aguda linfoblástica en niños: características clínicas y resultados de tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Herramientas moleculares y su utilidad en el cáncer pediátrico

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría

Los cuidados paliativos: un aspecto esencial de la Oncología Pediátrica

CASOS CLÍNICOS

Tumor de células de la granulosa juvenil del ovario asociado a síndrome de Maffucci

Tumor neuroectodérmico melanocítico de la infancia: presentación de un caso

La calidad de la atención y las controversias médico-paciente



The background features a stylized sun in the upper left corner, composed of yellow and orange curved segments. Below the sun are blue wavy lines representing water. The entire scene is set against a blue gradient background.

2013

Cancún

SMeO

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

XXXI
octubre
23 - 26
2013

Congreso Nacional de Oncología



GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

Mesa directiva 2012 - 2013

Dr. Jorge Martínez Cedillo
Presidente

Dra. Laura Torrecillas Torres
Vicepresidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló
Secretario

Dra. Araceli Castellanos Toledo
Tesorera

Vocales

Dr. Samuel Rivera Rivera
Dr. Fernando Aldaco Sarvide
Dr. Adrián Cravioto Villanueva
Dra. María Isabel Enríquez Aceves
Dra. Michelle Villavicencio Queijeiro

Coordinador de capítulos

Dr. Martín Granados García

Consejeros

Dr. Rogelio Martínez Macías
Dr. Pedro M. Escudero de los Ríos

Asistentes editoriales

Yessica Pérez Montes de Oca
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
fmeo@prodigy.net.mx
www.smeo.org.mx

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

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



ELSEVIER

Editado por:

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

Director General:
Pedro Turbay Garrido

Mayo - Junio 2013, Vol. 12, Núm. 3

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Gregorio Quintero Beuló

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. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

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

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

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

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 PÉREZ AMADOR DEL CUETO

Bioética

DR. JAIME BERUMEN CAMPOS

Biología Molecular

DR. KUAUHYAMA LUNA ORTIZ

Cabeza y Cuello

DR. DAVID FRANCISCO CANTÚ DE LEÓN

Casos clínicos Hemato-Oncológicos

DR. RAFAEL GUTIÉRREZ VEGA

Casos de Arbitraje Médico

DR. ERICK SANTAMARÍA LINARES

Cirugía reconstructiva y oncológica

DR. PEDRO LUNA PÉREZ

Colon, recto y ano

DR. CARLOS EDUARDO ARANDA FLORES

Colposcopia

DR. ARMANDO FERNANDEZ OROZCO

Coordinador Científico

DRA. MARIA ISABEL ENRIQUEZ ACEVES

Editor Boletín

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Editor Revista AIO

DRA. PEDRO RIZO RÍOS

Epidemiología

DRA. DOLORES GALLARDO RINCÓN

Fármaco-economía

DR. FELIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

DR. MICHELLE VILLAVICENCIO QUEIJEIRO

Innovación tecnológica

DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

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. SAMUEL RIVERA RIVERA

Oncología Médica

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Oncología Pediátrica

DR. FERNANDO ALDACO SARDIVE

Página Web

DRA. ISABEL ALVARADO CABRERO

Patología

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

DR. HÉCTOR PADILLA MÉNDEZ

Prótesis Maxilofacial

PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO

AGUILAR

Psico-Oncología

DRA. GUADALUPE GUERRERO AVEDAÑO

Radiología Intervencionista

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

Rehabilitación

DR. JOSE LUIS CRIALES CORTES

Resonancia Magnética

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. OSCAR QUIROZ CASTRO

Tomografía Computarizada

DR. JOSE FRANCISCO CORONA CRUZ

Tórax y mediastino

DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA

Tubo digestivo alto y hepato-bilio pancreático

DR. GREGORIO QUINTERO BEULÓ

Tumores mamarios

DR. RAFAEL MEDRANO GUZMÁN

Tumores neuroendocrinos

DR. HUGO ARTURO MANZANILLA GARCÍA

Tumores urológicos

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

EDITORIAL

Seventy years of Pediatric Oncology at Hospital Infantil de Mexico Federico Gómez 133
Aurora Medina-Sanson

ORIGINAL ARTICLES

Immunological classification of acute lymphoblastic leukemia in the *Hospital Infantil de México*, according to EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia) 136
Elisa Dorantes-Acosta, et al.

Malignant solid neonatal tumors at *Hospital Infantil de México Federico Gómez*, a 69-year experience 143
Carlo Cicero-Oneto, et al.

Clinical and microbiological characteristics of infectious episodes in pediatric patients with cancer treated at *Hospital Infantil de México Federico Gómez* 150
Yazmín Rodríguez-Peña, et al.

Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in *Hospital Infantil de México Federico Gómez* 156
Miguel Ángel Palomo-Colli, et al.

REVIEW ARTICLES

Molecular tools and their use in pediatric cancer 162
Arturo Ramírez-Pacheco, et al.

EDITORIAL

Setenta años de Oncología Pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez 133
Aurora Medina-Sanson

ARTÍCULOS ORIGINALES

Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (*European Group for the Immunological Classification of Leukemia*) 136
Elisa Dorantes-Acosta, et al.

Tumores sólidos malignos neonatales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Experiencia de 69 años 143
Carlo Cicero-Oneto, et al.

Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez 150
Yazmín Rodríguez-Peña, et al.

Síndrome de Down y leucemia aguda linfoblástica en niños: características clínicas y resultados de tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez 156
Miguel Ángel Palomo-Colli, et al.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Herramientas moleculares y su utilidad en el cáncer pediátrico 162
Arturo Ramírez-Pacheco, et al.

Contents

Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric population 174
Félix Gaytán-Morales

Palliative care: an essential aspect of Pediatric Oncology 182
Aurora Medina-Sanson, et al.

CLINICAL CASES

Cell tumor ovarian juvenile granulosa associated Maffucci syndrome 196
Yanet Jaimes-García, et al.

Melanocytic neuroectodermal tumor of infancy: a case report 201
Luis Enrique Juárez-Villegas, et al.

The care quality and the doctor-patient disputes 205
María del Carmen Dubón-Peniche, et al.

Contenido

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría 174
Félix Gaytán-Morales

Los cuidados paliativos: un aspecto esencial de la Oncología Pediátrica 182
Aurora Medina-Sanson, et al.

CASOS CLÍNICOS

Tumor de células de la granulosa juvenil del ovario asociado a síndrome de Maffucci 196
Yanet Jaimes-García, et al.

Tumor neuroectodérmico melanocítico de la infancia: presentación de un caso 201
Luis Enrique Juárez-Villegas, et al.

La calidad de la atención y las controversias médico-paciente 205
María del Carmen Dubón-Peniche, et al.



EDITORIAL

Setenta años de Oncología Pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Seventy years of Pediatric Oncology at Hospital Infantil de Mexico Federico Gómez

Historia

El Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) fue inaugurado el 30 de abril de 1943, convirtiéndose en el primero de los Institutos Nacionales de Salud de nuestro país y en una de las escuelas de Pediatría más importantes de Latinoamérica.

El HIMFG fue el primer centro hospitalario en brindar atención especializada a niños con cáncer en México y uno de los primeros en América Latina.

En los primeros años de historia de nuestro Hospital, el estudio de las neoplasias malignas estaba exclusivamente a cargo de los patólogos; las leucemias se manejaban sólo con transfusiones y medidas de sostén, y el tratamiento de los tumores sólidos era únicamente quirúrgico.

A finales de los años 40's se dieron 3 eventos que marcaron un cambio en la Oncología, dentro de nuestro Hospital. Se creó el Servicio de Tumores dentro del área quirúrgica, inició el tratamiento de las leucemias agudas con antagonistas del ácido fólico, y se introdujo el uso de rayos X al manejo de los tumores sólidos. De hecho, nuestro Hospital fue uno de los primeros centros del mundo, en que se utilizaron antagonistas del ácido fólico para el tratamiento de la leucemia aguda linfoblástica^{1,2}.

A principios de los años 50's, en un convenio de trabajo e investigación con *The Children's Cancer Research Foundation*

(*CCRF*) y con el Hospital de niños de Boston, se creó el Servicio de Quimioterapia del Cáncer, el primero en los centros hospitalarios pediátricos de América Latina^{2,3}. A través de este convenio, la *CCRF* proporcionaba al Servicio de Tumores del HIMFG, todos los fármacos antineoplásicos entonces usados para el tratamiento de las neoplasias malignas en niños. En 1954, con el donativo de un matrimonio norteamericano, se creó el primer laboratorio de Oncología. Durante esta década se obtuvieron los primeros resultados exitosos en el tratamiento de algunas neoplasias^{4,8}, y en 1954 las leucemias linfobásticas ya se trataban con una combinación de antifólicos, 6-mercaptopurina y esteroides, y se alcanzaban supervivencias en promedio de 5.3 meses y de más de 24 meses en algunos pacientes².

En los años 60's, se reportaba un 28% de supervivencia a 2 años en pacientes con tumor de Wilms⁵ y se seguían introduciendo nuevos agentes antineoplásicos, como la vincristina y la ciclofosfamida, al tratamiento de las neoplasias malignas^{6,8}.

Durante los años 70's y 80's, el desarrollo de la investigación clínica en cáncer pediátrico le dio al HIMFG proyección internacional y le permitió formar parte del *Southwest Oncology Group*^{9,10}.

En los años 90's, con la creación de nuevas áreas se consolidó el concepto de *terapia integral* para el manejo del niño con cáncer. Así, en 1992 se creó el Servicio de Quimioterapia

* Autor para correspondencia: Departamento de Hemato-Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez; Dr. Márquez N° 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D. F., México. Teléfono: 5228 9917, ext. 9015 y 2124. Correos electrónicos: amedina@himfg.edu.mx, auramedina@aol.com.mx (Aurora Medina-Sanson).

Ambulatoria y se introdujo el inmunofenotipo al diagnóstico de las leucemias agudas; en 1994 se creó el Servicio de Cirugía Oncológica; en 1996 la Clínica del Dolor y en 1997, la Unidad de Trasplante de Médula Ósea¹¹. A finales de esta década, el Curso de Oncología Pediátrica se integró a los programas de Especialidades Médicas de la Universidad Nacional Autónoma de México.

La década del 2000 trajo también grandes logros para la Oncología de nuestro Hospital. En el año 2003, se integró el programa de preservación ocular para retinoblastoma. En el año 2004, se reestructuró el Departamento de Oncología en Clínicas de Atención por Padecimiento, con el fin de favorecer la especialización de los oncólogos pediatras, mejorar la calidad de la atención e incrementar las tasas de supervivencia. La Unidad de Radioterapia con un acelerador lineal fue inaugurada en el año 2005. Al final de esta década, en el año 2009, nuestro hospital se convirtió en la primera institución mexicana que se integró al *Children's Oncology Group (COG)*¹².

Los primeros años de la década actual han abierto una nueva página en la historia de nuestro Hospital con la creación de la nueva Unidad de Hemato-Oncología e Investigación, que materializa el sueño de contar con una *unidad modelo* para la atención integral del paciente pediátrico con cáncer, representando hasta ahora el centro más grande en su género en México.

Pacientes

El HIMFG recibe casi un paciente nuevo con cáncer por día, lo que representa un promedio de 250 a 300 pacientes nuevos por año, la mayoría de los cuales son aceptados para tratamiento dentro de nuestra Institución, ya que algunos son referidos a las unidades de Oncología Pediátrica de sus estados de origen. La población de pacientes en tratamiento oncológico activo es de aproximadamente 700 niños y adolescentes, siendo miles los pacientes que han concluido la terapia antineoplásica y se encuentran en seguimiento.

Nuestros pacientes proceden de distintas partes del país, principalmente del centro de México, el 62% son originarios del Distrito Federal y Estado de México. Debido a la creación de Unidades de Oncología Pediátrica en casi todos los estados de la República, ha sido posible la regionalización del tratamiento y cada vez recibimos menos pacientes de estados lejanos.

Estructura del Departamento

El Departamento de Hemato-Oncología está integrado por los Servicios de Oncología, Hematología, Radioterapia y la Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas.

La atención al niño con cáncer en nuestro Hospital está a cargo de un equipo integrado por 9 oncólogos pediatras, 2 hematólogos, 2 cirujanos pediatras, 2 radioterapeutas, una psicóloga y 2 trabajadoras sociales. Además de 62 enfermeras pediatras, un número variable de residentes de Oncología Pediátrica y una larga lista de médicos especialistas en diversas áreas de la Pediatría.

Con la colaboración de otros Departamentos se hospitaliza diariamente a un promedio de 45 pacientes con cáncer.

El área de Quimioterapia Ambulatoria atiende cada día a un promedio de 50 niños. En la Consulta Externa se otorgan alrededor de 720 consultas por mes. La Unidad de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas actualmente realiza uno a 2 trasplantes por mes, y se proyecta que la nueva Unidad incrementa esta cifra a más de 20 trasplantes cada año. La Unidad de Radioterapia tiene capacidad para dar 40 sesiones diariamente y atiende 15-25 pacientes por día, incluyendo niños y adolescentes procedentes de otros hospitales de la República.

Enseñanza

El HIMFG es uno de los líderes en la enseñanza de la Oncología Pediátrica, en nuestro país. A lo largo de su historia ha tenido una importante contribución en la formación de oncólogos pediatras de alto nivel académico.

El curso se imparte en un programa de 2 años, con reconocimiento por la Universidad Nacional Autónoma de México.

Desde que egresó el primer residente formal de Oncología Pediátrica en el año de 1975, se han formado 91 especialistas en Oncología Pediátrica mexicanos y de otros países de Centro y Sudamérica.

En los últimos años, hemos dado una reorientación a la formación de los médicos especialistas en Oncología Pediátrica, al incluir la investigación como uno de los ejes de la formación académica de los residentes. Nuestro objetivo es que en el futuro los egresados del HIMFG no sólo sean más competitivos, sino que también adopten la visión de que el tratamiento del cáncer y la investigación son dos aspectos complementarios de un mismo objetivo: salvar las vidas de los niños y adolescentes con cáncer.

Investigación

Desde su nacimiento, el HIMFG fue creado sobre 3 ejes principales: la asistencia, la enseñanza y la investigación. Este último aspecto ha estado siempre presente en la historia de la Oncología Pediátrica de nuestro Hospital, sin embargo, en los últimos años se ha dado gran impulso a la investigación en cáncer dentro de nuestra Institución. En el año 2007, se creó el laboratorio de Investigación en Enfermedades Hematooncológicas.

Nuestro Hospital forma parte de diversos grupos de investigación de cáncer en niños, tanto nacionales e internacionales, incluyendo el Grupo Mexicano para el Estudio de las Causas de la Leucemia de la Infancia (GMBCLI), el Grupo Mexicano de Retinoblastoma y el Grupo Mexicano de Tumores del Sistema Nervioso Central. Es miembro del *Children's Oncology Group (COG)* y a través del GMBCLI, está también integrado al *Childhood Leukemia International Consortium (CLIC)*.

La gran mayoría de los oncólogos pediatras cuentan con maestrías o doctorados, o están cursando alguno de estos programas.

A pesar de que nuestro programa de investigación es relativamente joven, su rápido desarrollo se verá reflejado a corto plazo en grandes contribuciones al conocimiento en el campo de la Oncología Pediátrica.

Recursos

Actualmente, los recursos financieros para el tratamiento de los niños y adolescentes con cáncer provienen principalmente del Gobierno Federal, a través del Sistema de Protección contra Gastos Catastróficos, que cubre íntegramente todo el tratamiento oncológico, independientemente del tipo de neoplasia.

Algunas instituciones no gubernamentales de ayuda al niño con cáncer, que por mucho tiempo fueron una de las principales fuentes de financiamiento, siguen contribuyendo con diversos gastos complementarios incluyendo prótesis, antibióticos albergue, transporte y algunos fármacos antineoplásicos que forman parte del tratamiento de segunda o tercera línea.

Futuro

La nueva Unidad de Hemato-Oncología Pediátrica, cuenta con instalaciones de vanguardia, y al ser parte de un hospital pediátrico de alta especialidad, cumple con el principio de *terapia integral*, que es la clave de la curación de estos pacientes. Esta Unidad proyecta en las siguientes décadas, consolidarse como el centro de Oncología Pediátrica más importante de nuestro país.

Siete décadas han sido testigos del trabajo que hemos desarrollado varias generaciones de oncólogos pediatras del HIMFG. A lo largo del tiempo, nos hemos enfrentado con problemas tales como la falta de recursos para el diagnóstico y tratamiento, espacio insuficiente para cubrir la demanda de los pacientes, la carencia de equipos apropiados para radiación y de recursos insuficiente para trasplante de médula ósea, pero todos estos obstáculos han sido superados gracias al trabajo y sensibilidad de mucha gente, y a que siempre hemos tenido un motor que ha facilitado todo este esfuerzo: nuestros niños y adolescentes con cáncer.

Dra. Aurora Medina-Sanson*

Jefa del Departamento de Hemato-Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

Referencias

1. Soto Allande R. Leucemias Agudas y Aminopterin. Bol. Med Hosp Infant Mex 1950;7:43-55.
2. Aguirre A, Silva Sosa YM, López-Lira R, et al. Quimioterapia de la Leucemia Aguda del Niño. Bol Med Hosp Infant Mex 1957;14:19-37.
3. Noticias Médicas. Bol Med Hosp Infant Mex 1953;10:487-488.
4. Aguirre A, Silva y Sosa M, Hernández Nieto A. Treatment of acute leukemia in Children. Results in survival. Bol Med Hosp Infant Mex 1963;20:71-78.
5. Silva y Sosa M. Tumor de Wllms. Reporte de 100 casos. Bol Med Hosp Infant Mex 1963;20:469-485.
6. Silva Sosa M, Aguirre A. Tratamiento de la leukemia aguda del niño con sulfato de vincristina. Bol Med Hosp Infant Mex 1965;22:157-167.
7. Silva Sosa M, Aguirre A. Tratamiento de algunos tumores malignos sólidos del niño con sulfato de vincristina. Bol Med Hosp Infant Mex 1965;22:169-180.
8. Informe del Instituto de Investigación Científica. Laboratorio de Cáncer y Servicio de Quimioterapia. Bol Med Hosp Infant Mex 1965;22:376-377.
9. Komp DM, Silva-Sosa M, Miale T, et al. Evaluation of a MOPP-type regimen in histiocytosis X-a Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep 1977;61:855-859.
10. Starling KA, Iyer R, Silva-Sosa M, et al. Chlorambucil in histiocytosis X: a Southwest Oncology Group study. J Pediatr 1980;96:266-268.
11. Medina-Sanson A, Martínez-Avalos A, Gallegos-Castorena S, et al. Pediatric Oncology at Hospital Infantil de México: fifty-five years of accomplishment. Pediatr Hematol Oncol 2002;19:383-387.
12. Medina-Sanson A. The New Face of Pediatric Oncology in Mexico. Commentary. CCR Connections 2009;3:26-27.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Clasificación inmunológica de las leucemias agudas linfoblásticas del Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al EGIL (*European Group for the Immunological Classification of Leukemia*)

Elisa Dorantes-Acosta^{a,*}, Aurora Medina-Sanson^a, Karla Dávila-Ornelas^b y Briceida López-Martínez^c

^a Departamento de Hemato-Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^b Pregrado de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, Chi., México

^c Subdirección de Servicios Auxiliares y Diagnósticos, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Leucemia aguda linfoblástica; Leucemia bifenotípica; Leucemia infantil; México.

Resumen

Introducción: La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la niñez. El inmunofenotipo de las células leucémicas es uno de los factores que establecen riesgo de recaída. La elección del panel de anticuerpos para diagnóstico inmunológico de LLA, puede variar entre instituciones. No todos los casos de LLA expresan antígenos para un solo linaje, ya que se han reportado numerosos casos donde las células expresan características de más de un linaje hematopoyético. De acuerdo a diferentes criterios encontramos definiciones de LLA con expresión aberrante de antígenos, infidelidad de linaje, de linaje mixto y leucemias bifenotípicas (BAL). El Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL), creó un sistema basado en puntos para distinguir casos de BAL, de aquellos con expresión aberrante de otro linaje. Está basado en el número y grado de especificidad de marcadores (linfoides y mieloides), expresados en las células leucémicas.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo y transversal, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, se revisaron los expedientes de 113 pacientes con diagnóstico de LLA, en un periodo del 2008 al 2010. Se utilizó la clasificación del grupo del EGIL, para determinar si las leucemias tenían criterios de BAL.

Resultados: De los casos estudiados, se identificaron 29 pacientes asignados como riesgo habitual y 84 de alto riesgo. En 32 casos se pudo constatar por criterios del EGIL que se trataba de bifenotipia, esto correspondió al 28.3% del total de la muestra. El grupo donde se presentó el

* Autor para correspondencia: Doctor Márquez N° 162, Colonia Doctores, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: (55) 52289917, ext. 2124. Correo electrónico: elisadorantes@hotmail.com (Elisa Dorantes-Acosta).

KEYWORDS

Acute lymphoblastic leukemia; Biphenotypic leukemia; Childhood leukemia; Mexico.

mayor número de BAL, fue el grupo de alto riesgo de recaída (25 pacientes con bifenotipia en LLA alto riesgo contra 7 en el grupo de riesgo habitual).

Conclusiones: Este trabajo es un intento para clasificar a las leucemias de manera sistemática, sin embargo queda pendiente conocer si este diagnóstico impacta en el resultado clínico.

Immunological classification of acute lymphoblastic leukemia in the *Hospital Infantil de México*, according to EGIL (European Group for the Immunological Classification of Leukemia)

Abstract

Introduction: Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is the most common cancer in childhood. The immunophenotype of leukemic cells is one of the factors that set risk of relapse. The choice of antibodies for diagnostic panel immune ALL may vary between institutions. Not all cases of ALL express antigens for a single lineage as many cases have been reported where cells express the characteristics of more than one hematopoietic lineage. According to different criteria there are definitions of ALL with aberrant expression of antigens, lineage infidelity, mixed lineage, and biphenotypic leukemias (BAL). The European Group of Immunological Classification of Leukemia (EGIL) created a points-based system to distinguish BAL of those with aberrant expression. It is based on the number and degree of specificity markers (lymphoid and myeloid cells) expressed in leukemic cells.

Methods: We conducted a retrospective study at *Hospital Infantil de México*; we reviewed the clinical records of 113 patients diagnosed with ALL in a period from 2008 to 2010. EGIL group classification was used to determine if ALL had the criteria to BAL.

Results: One hundred thirteen clinical records were analyzed, 29 patients were identified as standard-risk and 84 as high risk patients. In 32 cases it was found BAL by EGIL criteria, this corresponded to 28.3% of the total sample. The group which had the highest number of BAL was the group of high risk of relapse (25 patients with high-risk against 7 patients with standard risk group).

Conclusions: This study is an attempt to classify systematically acute leukemia, however remains to know if this diagnosis impact on outcome.

Introducción

La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer más frecuente en la niñez, representa el 23% de los diagnósticos de cáncer en menores de 15 años¹, con una incidencia anual de 30 a 40 casos por millón². En pediatría, la edad más frecuente de presentación es dentro del grupo de edad de 3 a 5 años^{3,4}. Aproximadamente 2,400 niños y adolescentes menores de 20 años son diagnosticados con LLA cada año en los Estados Unidos, existiendo un aumento gradual de su incidencia en los últimos 25 años.

En América Latina la incidencia de la LLA es mayor a la reportada en otras partes del mundo, con tasas de hasta 120 pacientes por millón por año^{5,6}, por lo que existen argumentos que hacen sospechar que los pacientes con LLA en esta región, podrían tener algunas variaciones biológicas con respecto a otros lugares del mundo.

La sospecha diagnóstica de LLA se basa en la identificación de síndromes sugestivos como síndrome infiltrativo, hemorrágico, anémico y síndrome febril, así como la determinación de pruebas hematológicas, metabólicas y radiológicas. El estándar de oro para el diagnóstico es el aspirado de médula ósea, donde se deben realizar estudios de morfología, inmunocitoquímica, fenotipo y de biología molecular⁷.

La diferenciación morfológica de los blastos en LLA se clasifica en L1, L2 y L3 de acuerdo al Grupo Cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB, por sus siglas en Inglés)⁸.

La presencia de alteraciones citogenéticas se relaciona con el pronóstico de estos pacientes. Las modificaciones en el número de cromosomas (hiperdiploidía, trisomía), se asocian como factores favorables⁹. Por otro lado, existen translocaciones tales como t(12;21), t(9;22), t(4;11), t(1;19), entre otras, que tienen repercusión en la respuesta al tratamiento y por ende en el pronóstico¹⁰⁻¹².

Como resultado de estudios epidemiológicos¹³ se sabe que los pacientes con edad entre uno a 9 años y del sexo femenino, tienen una mejor supervivencia que los que se encuentran fuera de este rango de edad; mientras que el pronóstico es desfavorable para los pacientes con infiltración a sistema nervioso central (SNC) y leucocitosis (más de 50,000/mm³) al diagnóstico¹⁴.

Con base en todo lo anterior, además de la respuesta a la quimioterapia y el fenotipo de la leucemia se establece el riesgo que tiene el paciente de recaer, por lo que de acuerdo al centro hospitalario se clasifican a los pacientes en varios estratos. En algunos centros se estratifican en pacientes de riesgo bajo, habitual o estándar, riesgo alto y riesgo muy alto¹⁵.

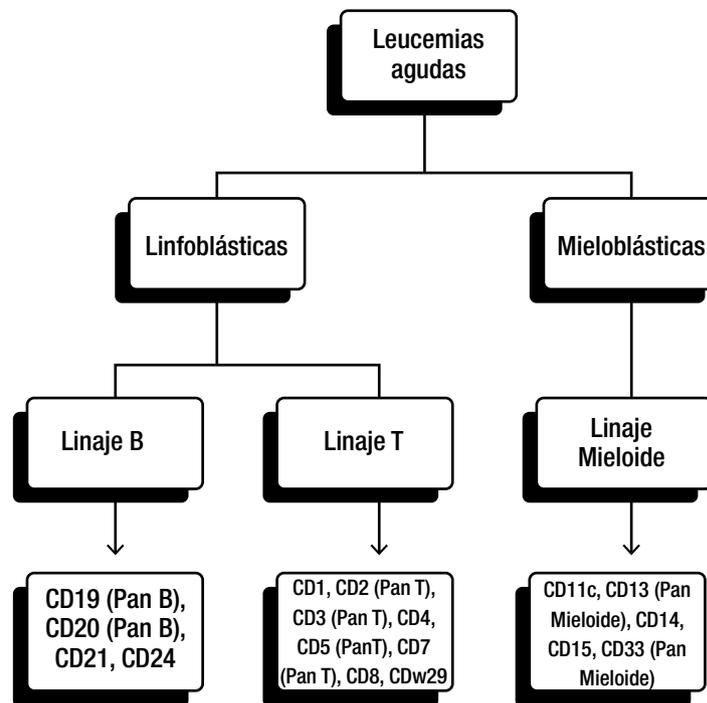


Figura 1 Panel diagnóstico para la clasificación de leucemias agudas. Panel frecuentemente utilizado de CD (*cluster of differentiation*, por sus siglas en Inglés). De esta manera se pueden detectar antígenos asociados con los linajes hematopoyéticos. La elección del panel diagnóstico puede variar entre instituciones y laboratorios.

Un punto relevante es la clasificación inmunológica de esta neoplasia; las leucemias agudas se clasifican, de acuerdo a la célula progenitora que las origina, en linfoblásticas y mieloblásticas, siendo mucho más frecuentes las linfoblásticas, y dentro de éstas últimas, el fenotipo de células precursoras B que representa el 80%-85% de los casos de LLA infantil. Los pacientes que presentan fenotipo de células T, han demostrado tener asociación con características clínicas de mal pronóstico¹⁶.

El fenotipo celular se define como aquellos marcadores de superficie e intracelulares, que precisan estirpes o linajes específicos¹⁷. Para determinar el fenotipo se utiliza la citometría de flujo, la cual se basa en la reacción de antígeno-anticuerpo. Los anticuerpos unidos a fluorocromos se unen a las proteínas de las células, que posteriormente pasan a través de un haz de luz y por medio de un sistema informático se puede calcular tanto el porcentaje de células que expresan esos antígenos, como la intensidad media de fluorescencia para el anticuerpo deseado. Todo ello ha llevado a colocar el fenotipo celular, no sólo con fines diagnósticos en las LLA, sino con fines pronósticos¹⁸.

El uso de anticuerpos monoclonales y el desarrollo de citómetros multiparamétricos han revolucionado la clasificación de muchas enfermedades, entre ellas las LLA. Gracias a estudios con citometría de flujo e inmunobiología, se ha observado que la transformación leucémica y la expansión clonal de las LLA, pueden ocurrir en diferentes etapas del proceso de maduración y diferenciación linfóide^{19,20}.

Actualmente se han desarrollado más de 200 anticuerpos monoclonales (CD, *cluster of differentiation*, por sus siglas en Inglés), los cuales pueden detectar antígenos asociados con los linajes hematopoyéticos y están disponibles a la venta. Usando un panel de anticuerpos monoclonales asociados con la etapa de maduración de las células B, los investigadores han subclassificado las LLA de precursores B, en diversas etapas de acuerdo al grado de diferenciación y maduración. Sin embargo, ninguno se utiliza de manera aislada para establecer el diagnóstico²¹.

La elección del panel diagnóstico puede variar entre instituciones y laboratorios, en general, para la clasificación de leucemias linfoblásticas se incluyen anticuerpos para antígenos de células T (CD3, CD5 y/o CD7) y antígenos de células B (CD10, CD19, CD20 y CD22) (fig. 1).

Es importante señalar que no todos los casos de LLA expresan antígenos para un solo linaje, ya que se han reportado numerosos casos donde las células expresan características de más de un linaje hematopoyético²².

Las leucemias agudas con este tipo de expresión aberrante de antígenos, incluye casos de LLA que expresan antígenos mieloides asociados (My⁺ ALL), y casos de leucemias mieloides agudas que expresan antígenos linfoides asociados (Ly⁺AML). En observaciones epidemiológicas, se ha demostrado que los pacientes con My⁺ALL y Ly⁺AML (infidelidad de linaje), no tienen diferencias significativas en el pronóstico de su enfermedad²³.

En contraste, las leucemias agudas de linaje mixto (linaje ambiguo) representan a un grupo heterogéneo de leucemias

poco comunes y con escasa diferenciación, que poseen características de ambos linajes: linfoides y mieloides²⁴.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las leucemias de linaje mixto (MPAL) con base en la expresión de marcadores específicos, en el caso de las células T, por la expresión del CD3 citoplasmático, y en el caso de antígenos mieloides, por la expresión de mieloperoxidasa (MPO) y con antígenos de diferenciación monocitoide. En el caso de las leucemias de progenitores de células B, no define un antígeno único o específico, pero se recomienda que expresen fuertemente CD19 junto con otro antígeno de linaje de células B asociado, o en caso de una débil expresión de CD19, se debe tener la expresión de al menos 3 marcadores de linaje B. Adicionalmente, la OMS reconoce 2 categorías distintas de MPAL; aquellas que presentan la t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL1 y las MPAL con t(v;11q23)/MLL. Los otros casos de MPAL se identifican como NOS (no especificadas, por sus siglas en Inglés)²⁵.

El grupo del Hospital St. Jude, propone definir a las leucemias agudas bifenotípicas (BAL) cuando las características de 2 linajes se presentan en una misma población de blastos, mientras que las leucemias bilineales son definidas como características de 2 linajes en distintas poblaciones de blastos de un mismo paciente²³.

Otro sistema de clasificación fue fundado por el Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL), el cual ha creado un sistema de basado en puntajes que dan grados de especificidad a los linajes hematopoyéticos linfoides y mieloides, expresados en las células leucémicas²⁶.

El grupo del EGIL propone un sistema de clasificación para distinguir los casos de BAL, de aquellos con expresión aberrante de otro linaje.

Este sistema está basado en el número y grado de especificidad de marcadores (linfoides y mieloides), expresados en las células leucémicas (tabla 1).

Los antígenos o marcadores seleccionados por el EGIL fueron para el linaje B-linfoide: el CD79a, que corresponde a una proteína transmembrana unida a inmunoglobulina, que forma parte del receptor para el reconocimiento de los linfocitos B, también seleccionaron el CD22.

Para el linaje T-linfoide, el CD3 que se une al receptor de células T y que se expresa en el citoplasma en el desarrollo temprano del linaje T.

Para el linaje mieloides la mieloperoxidasa (MPO) que puede ser detectada por inmunocitoquímica convencional o anticuerpos monoclonales, contra la cadena α de MPO en forma de proenzima.

De acuerdo a este sistema de clasificación, un caso considerado como bifenotípica se presenta, cuando el valor del puntaje es mayor de 2 para el linaje mieloides y uno para el linaje linfoides^{26,27}.

Por todo lo anterior, se puede observar que a clasificación de las leucemias con linajes ambiguos, las BAL y bilineales son heterogéneos, por ende la incidencia de estos fenómenos tiene amplias variaciones en la literatura internacional^{23,28}.

El objetivo de este trabajo fue aplicar la clasificación inmunológica del EGIL reportada en un periodo de 3 años en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Consideramos que es de suma importancia para estratificar a los pacientes bajo un sistema internacional.

Tabla 1 Sistema de clasificación del Grupo Europeo de Clasificación Inmunológica de Leucemias (EGIL)

Escala EGIL			
Linajes			
Puntos	Linfoide B	Linfoide T	Mieloides
2	CD79a CD22 IgM cyt	CD3	MPO*
1	CD19 CD10	CD2 CD5	CD13 CD33
0.5	TdT	TdT CD7	CD14, CD15 CD11b, CD11c

* MPO (mieloperoxidasa) demostrada por métodos citoquímicos o inmunológicos. Bifenotípica se presenta cuando el valor del puntaje es mayor de 2 para el linaje mieloides y uno para el linaje linfoides.

Métodos

Tipo de estudio

Se realizó un estudio retrospectivo y transversal, se revisaron los expedientes de 113 pacientes con diagnóstico de LLA en un periodo de enero del 2008 a diciembre del año 2010; se realizó estadística descriptiva. Se clasificó a los pacientes de acuerdo a los criterios del EGIL.

Fenotipo por citometría de flujo

La citometría de flujo se realizó en muestras provenientes de aspirado de médula ósea. El procesamiento de las muestras se realizó de acuerdo a la rutina del protocolo de lisis de eritrocitos. Las células mononucleares se tiñeron con los siguientes fluorocromos y antígenos:

(CD34 PE/CD45 FITC), (CD20 PE/CD5 FITC), (CD19 PE/CD10 FITC), (CD7 PE/CD33 FITC), (CD2 PE/CD22 FITC), (glicoforina A PE/CD3 FITC), (CD58 PE/CD15 FITC), (CD117 PE/CD41a FITC), (CD14 PE/CD61 FITC), (CD13 PE/HLA-DR FITC), (CD79a PE), (MPO FITC), (anti-Kappa FITC), (anti-Lambda FITC), (Anti-TdT PE) Becton Dickinson Biosciences®, San Diego, CA.

Las muestras fueron adquiridas en un citómetro FACSCalibur (Becton Dickinson Biosciences) y posteriormente, analizadas utilizando el programa CellQuest (Becton Dickinson Biosciences).

Los antígenos considerados como positivos se definieron como la expresión de un fluorocromo cuando $\geq 30\%$ de la población celular expresó el marcador de fluorescencia arriba de este punto de corte, utilizando el correspondiente control de isotipo.

Se utilizó la clasificación del grupo del EGIL para determinar si las leucemias tenían criterios de bifenotípica.

Resultados

De los 113 pacientes estudiados, se diagnosticaron 29 pacientes como de riesgo habitual y 84 como de alto riesgo

Tabla 2 Características generales y clasificación inmunológica de los 113 pacientes del estudio

Riesgo clínico asignado	Número de pacientes n (%)	Leucemia de progenitores B N (%)	Leucemia de células T N (%)	Bifenotipia de acuerdo a criterios del EGIL N (%)	Sin inmunofenotipo en el expediente clínico N (%)
Riesgo habitual	29 (25.6)	19 (16.8)	0 (0)	7 (6.1)	3 (2.6)
Alto riesgo	84 (74.3)	39 (34.5)	12 (10.6)	25 (22.1)	8 (7)
TOTAL*	113 (100)	58 (51.3)	12 (10.6)	32 (28.3)	11 (9.7)

* Los resultados se expresan en número de pacientes y porcentajes del total de los pacientes incluidos en el estudio.

(tabla 2). Realizamos la revisión retrospectiva de los expedientes para hacer la clasificación sistemática del inmunofenotipo en estos pacientes. Encontramos que dentro del grupo de riesgo habitual, 19 pacientes que correspondía al 16.8% de la muestra total, se clasificaron con inmunofenotipo B, no existieron pacientes con fenotipo T en este grupo y encontramos 7 pacientes a los cuales clasificamos como bifenotipia de acuerdo al EGIL.

En 3 casos (2.6% del total de la muestra), no se encontró resultado del inmunofenotipo en el expediente de los pacientes clasificados como de riesgo habitual.

Encontramos que 84 pacientes habían sido asignados por su oncólogo como de alto riesgo, y de ellos 39 pacientes tuvieron inmunofenotipo de progenitores B y 12 pacientes se clasificaron de células T. En 32 casos se pudo constatar por criterios del EGIL que se trataba de bifenotipia, esto correspondió al 28.3% del total de la muestra.

En el grupo de alto riesgo encontramos que en 11 casos no existía el reporte de inmunofenotipo en el expediente clínico por lo que no fue posible hacer la clasificación inmunológica (tabla 2).

Al analizar de manera separada solo al grupo de leucemias que cumplían criterios de bifenotipia por la clasificación del EGIL, de los 7 pacientes clasificados como portadores de bifenotipia dentro del grupo de riesgo habitual, 6 se clasificaron como bifenotipia para fenotipo B/T con puntaje de 4.45 ± 0.57 y uno para T/Mieloide, con resultado de 3.5 puntos al aplicar la escala.

En el grupo de pacientes catalogados como de alto riesgo, 19 cumplieron criterio para bifenotipia B/T con una media de 3.76 ± 0.63 puntos y en 6 casos los pacientes cumplieron con criterios para bifenotipia de B/mieloide con media de 3.25 ± 1 puntos. En este último grupo ningún paciente calificó para bifenotipia T/Mieloide (tabla 3).

Discusión

Los sistemas de clasificación inmunológica de las leucemias a través del tiempo han sido heterogéneos, de igual manera los puntos de corte para considerar positivos los porcentajes en los CD, que deben tomarse como diagnósticos para determinar linaje. Otro problema es que el panel de anticuerpos para determinar linaje entre cada institución varía de acuerdo con las posibilidades para adquirir anticuerpos y si a esto agregamos el diferente entrenamiento entre el personal que realiza citometría, hacen que el diagnóstico inmunológico sea más difícil de replicar entre instituciones.

La tendencia mundial gira en torno a homologar paneles de anticuerpos indispensables para diagnóstico, así como incorporar otros marcadores con mayor grado de especificidad diagnóstica, de hecho el mismo grupo del EGIL propone actualmente considerar marcadores que reconozcan cadenas específicas del receptor de células T y al CD117 para linaje mieloide.

También es importante discutir que la clasificación del EGIL tiene limitaciones, y que la OMS en el 2008 difiere en

Tabla 3 Resultado detallado de aplicar la escala de EGIL

Riesgo clínico asignado	Total de leucemias bifenotípicas de acuerdo a criterios del EGIL	Subtipo de leucemia bifenotípica y puntaje del EGIL		
		B/T	B/M	T/M
Riesgo habitual 29	7	6 (4.45 ± 0.57)	-	1 (3.5)
Alto riesgo 84	25	19 (3.76 ± 0.63)	6 (3.25 ± 1)	-

B: leucemia de progenitores B; T: leucemia de células T; M: leucemia mieloide. Se muestra el número de pacientes y entre paréntesis la puntuación del EGIL con desviación estándar.

general de las definiciones de este Grupo Europeo, y no se señalan implicaciones en el diagnóstico o tratamiento de los pacientes con bifenotipia²⁹.

Este trabajo es un intento para clasificar a las leucemias de los pacientes de manera sistemática y bajo un criterio establecido, sin embargo queda pendiente conocer si este diagnóstico impacta en el resultado clínico de los pacientes.

También es probable que conforme los criterios de clasificación cambian, algunas BAL tengan que ser reclasificadas en un futuro.

Conclusiones

Implementar escalas como esta para clasificar de una manera objetiva y sistemática a nuestros pacientes, podría mejorar el diagnóstico y tal vez establecer consideraciones pronósticas, lo que impactaría directamente en la salud infantil de los pacientes oncológicos.

Es importante considerar que en este trabajo tuvimos un 9% de pacientes sin resultado de inmunofenotipo en el expediente, lo cual es una limitante importante para la asignación del riesgo de recaída, las instituciones de salud debemos trabajar por que este número disminuya.

Puede observarse que la clasificación de las leucemias con linajes ambiguos, las bifenotípicas y bilineales son heterogéneas, por ende la incidencia de estos fenómenos tiene amplias variaciones en la literatura médica internacional. Este trabajo propone una forma de clasificación en un centro hospitalario en México, sería muy conveniente normar lineamientos de calidad en citometría de flujo para clasificar de manera homogénea a las leucemias de los pacientes, así como estandarizar los criterios diagnósticos para poder realizar trabajos colaborativos entre las instituciones.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Consultado el 16 de mayo de 2013. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/.
2. Consultado el 16 de mayo de 2013. <http://seer.cancer.gov/publications/childhood/>.
3. Xie Y, Davies SM, Xiang Y, et al. Trends in leukemia incidence and survival in the United States (1973-1998). *Cancer* 2003;97:2229-2235.
4. McNeil DE, Coté TR, Clegg L, et al. SEER update of incidence and trends in pediatric malignancies: acute lymphoblastic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:554-557.
5. Pérez-Saldívar ML, Fajardo-Gutiérrez A, Bernáldez-Ríos R, et al. Childhood acute leukemias are frequent in Mexico City: descriptive epidemiology. *BMC Cancer* 2011;11:355-366.

6. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, et al. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2003;290:2008-2014.
7. Tefferi A, Killmann NM. Globalization of treatment strategies in leukemia: challenges and responsibilities. *Leukemia* 2008;22:1093-1094.
8. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The morphological classification of acute lymphoblastic leukaemia: concordance among observers and clinical correlations. *Br J Haematol* 1981;4:553-561.
9. Raimondi SC, Pui CH, Hancock ML, et al. Heterogeneity of hyperdiploid (51-67) childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1996;2:213-224.
10. McLean TW, Ringold S, Neuberg D, et al. TEL/AML-1 dimerizes and is associated with a favorable outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1996;11:4252-4258.
11. Borkhardt A, Cazzaniga G, Viehmann S, et al. Incidence and clinical relevance of TEL/AML1 fusion genes in children with acute lymphoblastic leukemia enrolled in the German and Italian multicenter therapy trials. *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica and the Berlin-Frankfurt-Münster Study Group. Blood* 1997;2:571-577.
12. Pui CH, Frankel LS, Carroll AJ, et al. Clinical characteristics and treatment out-come of childhood acute lymphoblastic leukemia with the t(4;11)(q21;q23): a collaborative study of 40 cases. *Blood* 1991;3:440-447.
13. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2004;15:1535-1548.
14. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Total Therapy Study XIII at St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2004;9:2690-2696.
15. Pui CH, Carroll WL, Meshinchi S, et al. Biology, risk stratification, and therapy of pediatric acute leukemias: an update. *J Clin Oncol* 2011;29:551-565.
16. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, et al. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;8:2854-2863.
17. Foon KA, Schroff RW, Gale RP. Surface markers on leukemia and lymphoma cells: recent advances. *Blood* 1982;60(1):1-19.
18. Capitini CM, Cooper LJ, Egeler RM, et al. Highlights of the First International "Immunotherapy in Pediatric Oncology: Progress and Challenges" Meeting. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:227-244.
19. Mirro J Jr, Kitchingman G, Behm FG, et al. T cell differentiation stages identified by molecular and immunologic analysis of the T cell receptor complex in childhood lymphoblastic leukemia. *Blood* 1987;69:908-912.
20. Roper M, Crist WM, Metzgar R, et al. Monoclonal antibody characterization of surface antigens in childhood T-cell lymphoid malignancies. *Blood* 1983;61:830-837.
21. Margolin J, Rabin K, Steuber CP, et al. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Acute Lymphoblastic leukemia. 6th Ed. Chapter 19. Philadelphia, USA: Ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 518-565
22. Altman AJ. Clinical features and biological implications of acute mixed lineage (hybrid) leukemias. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990;12:123-133.
23. Rubnitz JE, Onciu M, Pounds S, et al. Acute mixed lineage leukemia in children: the experience of St Jude Children's Research Hospital. *Blood* 2009 21;113:5083-5089.
24. Weir EG, Ali Ansari-Lari M, Batista DA, et al. Acute bilineal leukemia: a rare disease with poor outcome. *Leukemia* 2007;21(11):2264-2270.

25. Matutes E, Pickl WF, Van't Veer M, et al. Mixed-phenotype acute leukemia: clinical and laboratory features and outcome in 100 patients defined according to the WHO 2008 classification. *Blood* 2011 17;117:3163-3171.
26. Bene MC, Castoldi G, Knapp W, et al. Proposals for the immunological classification of acute leukemias. European Group for the Immunological Characterization of Leukemias (EGL). *Leukemia* 1995;9:1783-1786.
27. Matutes E, Morilla R, Farahat N, et al. Definition of acute bi-phenotypic leukemia. *Haematologica* 1997;82:64-66.
28. Uckun FM, Sather HN, Gaynon PS, et al. Clinical features and treatment outcome of children with myeloid antigen positive acute lymphoblastic leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood* 1997;90(1):28-35.
29. Borowitz MJ, Bene M-C, Harris NL, et al. Acute leukemias of ambiguous lineage. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al (editors). *WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC; 2008. p. 149-155.



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

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Tumores sólidos malignos neonatales en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Experiencia de 69 años

Carlo Cicero-Oneto^{a,*}, Martha Zapata-Tarrés^b, Karen Yaxahira Flores-Toscano^c y Olivia Alejandra Flores-Montes^c

^a Departamento de Hemato-Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^b Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F., México

^c Escuela de Medicina, Universidad de Sonora, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Tumores neonatales;
Tumores congénitos;
Cáncer neonatal; Mé-
xico.

Resumen

Introducción: Los tumores diagnosticados durante el primer mes de vida son infrecuentes y representan 0.5% al 2% de las neoplasias pediátricas. Tienen características histológicas, clínicas y de respuesta al tratamiento diferentes a las observadas en la edad pediátrica. En este estudio se describe la epidemiología de los tumores congénitos en el Hospital Infantil de México, en un periodo de 69 años (1943-2012).

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo, que incluyó la revisión de los registros del Servicio de Patología de los últimos 69 años, en búsqueda de reportes de tumores malignos en pacientes menores de 6 meses. Posteriormente, se revisaron los expedientes de los pacientes con tumores malignos cuyos síntomas iniciaron en el primer mes de vida.

Resultados: Setenta y cuatro tumores neonatales cumplieron los criterios para el estudio. El 56.3% pertenecen al género masculino. El promedio de edad al diagnóstico fue de 16.32 días. El neuroblastoma fue el tumor más frecuentemente reportado (27.5%), seguido por los teratomas inmaduros (13.7%), rhabdomyosarcomas y retinoblastomas (11% cada uno). Igualmente se estudiaron el peso al nacer, la edad gestacional, la edad de los padres, el motivo de consulta y la asociación con síndromes genéticos.

Conclusiones: Actualmente los métodos diagnósticos y el conocimiento sobre la terapéutica en los neonatos han mejorado, por lo que se esperaría un aumento en el diagnóstico, mejoría en la sobrevivencia y sobre todo mayor número de pacientes curados en un futuro.

* Autor para correspondencia: Departamento de Hemato-Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Teléfonos: 5228 9917, ext. 2124. Celular: (55)12958809. Correo electrónico: carlo.cicero.oneto@gmail.com (Carlo Cicero-Oneto).

KEYWORDS

Neonatal tumors; Congenital tumours; Neonatal cancer; Mexico.

Malignant solid neonatal tumors at Hospital Infantil de México Federico Gómez, a 69-year experience

Abstract

Background: The tumors diagnosed during the first month of life are infrequent: 0.5% to 2% of pediatric cancer. They have different histology, clinical presentation and therapy that make them a unique group apart from the pediatric tumors. This study describes the epidemiology of congenital cancer at *Hospital Infantil de México* in the last 69 years (1943-2012).

Methods: We conducted a descriptive, retrospective, retrolective study that included the review of charts in the Pathology department of the last 69 years, looking for tumors in patients under 6 months of age, who started their symptoms within the first month of life.

Results: Seventy four cases fulfilled criteria for the study. Of them, 56.3% were male. The mean age at diagnosis was 16.32 days. Neuroblastoma was the most frequent tumor reported (27.5%), followed by teratomas (13.7%), rhabdomyosarcomas and retinoblastomas (11% each). We also studied weight at birth, gestational age, parents' age and genetic syndromes associated.

Conclusions: Nowadays better diagnostic tools and knowledge in the field are available, reason why one should expect a rise in diagnosis and a better overall survival.

Introducción

El cáncer que se desarrolla en la edad pediátrica constituye alrededor del 1% a 2% del total. De éste, el 1.7% corresponde a tumores diagnosticados durante la etapa neonatal con una incidencia de 3.74 casos por 100,000 recién nacidos vivos por año. De los 7,000 niños diagnosticados con cáncer en Estados Unidos, un 10% se diagnostica durante el primer año de vida, un 2% durante el primer mes y sólo un 1% en el primer día, dando una prevalencia para las neoplasias congénitas de uno por cada 12,500 nacimientos¹ (tabla 1). En otros países los resultados son similares²⁻⁵. Además, es de llamar la atención que según datos del *National Cancer Institute's Surveillance Epidemiology and End Results Program* (SEER), la incidencia de cáncer en menores de 12 meses muestra un incremento del 15% año tras año desde 1970.

Las neoplasias en la edad pediátrica presentan características distintas a las propias de etapas posteriores de la vida, alcanzando una supervivencia a los 3 años superior al 70%, variando de acuerdo al tipo histológico⁶⁻⁸. Los principales aparatos y sistemas afectados son: el sistema hematopoyético, el sistema nervioso (central y simpático), así como los tejidos derivados del mesénquima. Incluido en las mismas, existe un subgrupo de neoplasias que merece mención especial: "los tumores neonatales", reconocidos como aquellos que se presenta durante las 4 primeras semanas de vida.

Estos tumores difieren del resto en incidencia, grado de diferenciación histológica, respuesta al tratamiento (mayor número de complicaciones quirúrgicas, así como aumento en la toxicidad por quimioterapia) y pronóstico. Además la inmadurez anatómica y fisiológica propia del recién nacido, requiere de terapéuticas y métodos diagnósticos especiales^{9,10}. Los criterios histológicos empleados para las neoplasias en adultos no siempre son extrapolables a la población pediátrica, ya que el desarrollo normal de los órganos y tejidos durante el periodo neonatal muestra un aumento de la actividad mitótica, y el tejido estudiado contiene estructuras inmaduras que podrían confundirse con neoplasias malignas. De la misma forma, neoplasias

histológicamente malignas, pueden tener un comportamiento benigno, como es el caso del neuroblastoma en su etapa 4S, el cual presenta en muchos de los casos, involución espontánea. Si lo anterior no fuera suficiente, en la literatura médica mundial se emplean como sinónimos términos que definen subgrupos tumorales distintos¹¹ (tabla 2).

Etiopatogenia

Las neoplasias se originan por la combinación variable de 2 tipos de determinantes: el ambiental y el genético. Los principales mecanismos de oncogénesis descritos en los tumores neonatales, se pueden dividir a su vez en *preconcepcional* (transplacentaria, transmisión materno-fetal de células tumorales -melanomas, coriocarcinomas, linfomas, etc.-) y la de presentación *posnatal*¹²⁻¹⁸. Sin embargo, este segundo mecanismo oncogénico actualmente está en controversia, ya que es demasiado escaso el tiempo entre el nacimiento y la presentación de la neoplasia, para pensar que el desarrollo suceda exclusivamente fuera del útero.

Los factores ambientales son los responsables del 98% de todos los cánceres, predominando en la segunda mitad de la vida, ya que se requiere de largos periodos de exposición y latencia a agentes carcinogénicos para producir mutaciones en los genes supresores de tumor, así como en los protooncogenes. Los agentes pueden ser: físicos (radiación ionizante y no ionizante^{7,8,12,19-22}), químicos (fármacos, tabaco, alcohol^{19,23-26}) o biológicos (infecciones, dieta¹²) y la exposición puede darse directamente en la mujer embarazada o secundaria a la exposición ocupacional de alguno de los padres (ejemplo, pesticidas, solventes, pinturas, hidrocarburos, etc.²⁷⁻²⁹).

Sin embargo, la presentación clínica difiere a la reportada en otras etapas de la vida^{7,8,11,12,23} al presentarse de manera temprana, cuestión que se ha asociado con: una mayor división celular, un menor tiempo de actividad reparadora del DNA, la inmadurez fisiológica en los mecanismos hormonales de detoxificación e inmunovigilancia, así como una mayor predisposición de los agentes cancerígenos en la inducción de anomalías en el desarrollo.

Tabla 1 Incidencia de las distintas neoplasias neonatales por cada millón de recién nacidos

Tipo de tumor	Casos por millón de recién nacidos ⁸
Neuroblastoma	51 A 60
Tumores SNC	24 A 33
Retinoblastoma	22 A 29
Tumores hepáticos	4 A 8
Teratomas malignos	4 A 13
Otros	Leucemias, tumores renales, sarcomas, tumores de células germinales, linfomas

SNC: sistema nervioso central.

Por otro lado, la mayoría de los autores asocian a los factores genéticos con la génesis del 4% a 10% de los tumores infantiles, encontrándose una relación directa entre algunos síndromes genéticos y el cáncer hasta en el 2%¹². En estos casos, las mutaciones específicas se dan en las células germinales y por lo tanto, están presentes también en todas las restantes células somáticas. Dichas patologías se pueden heredar de manera: *recesiva* (ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi, xeroderma pigmentoso, síndrome de Bloom); *dominante* (síndrome de Li-Fraumeni, retinoblastoma familiar, neurofibromatosis, tumor de Wilms familiar, neuroblastoma familiar, síndrome de neoplasia múltiple endocrina, esclerosis tuberosa, síndrome de von Hippel-Lindau, etc.) o por alteraciones *cromosómicas no hereditarias* (síndrome de Down y alteraciones de los cromosomas sexuales).

En 1962, Willis³⁰ publicó la hipótesis de que estos tumores se originan en algún estadio durante la organogénesis¹¹. Otra característica descrita por Bolande¹³ en 1985, es el “periodo de gracia oncológico neonatal”, en la que estos tumores tienen un mejor comportamiento biológico que en épocas posteriores de la vida, por lo que la edad *per se* es un factor pronóstico importante e independiente al tipo tumoral, patrón histológico y extensión del mismo. Esto es debido a 2 fenómenos diferentes que condicionan una desaparición parcial o completa del tumor: *la regresión espontánea*³¹ y *la citodiferenciación*.

Tratamiento

La fisiología propia del neonato, ocasiona que el tratamiento multidisciplinario necesario en las enfermedades neoplásicas, sea modificado sustancialmente en este grupo de edad para evitar toxicidad y secuelas. El tratamiento más utilizado es la cirugía³², lo que requiere de una preparación y estabilización preoperatoria, así como avanzados cuidados postoperatorios. Le sigue en frecuencia la quimioterapia³³, la cual requiere de modificar la dosis y las vías de administración de los diversos fármacos de quimioterapia ya que la absorción, biotransformación y excreción de los mismos son diferentes a las de otras edades. La radioterapia³² normalmente se omite, ya que lesiona gravemente los tejidos sanos, ocasionando problemas a corto plazo, así como secuelas

Tabla 2 Términos empleados para definir a los tumores neonatales

Tumor congénito	Tumor presente al nacimiento, donde la sintomatología puede presentarse desde el primer mes de vida hasta el año de edad, asumiéndose que el tumor se encuentra desde el nacimiento y la tasa de crecimiento es lo que hace su presentación tardía
Tumor fetal	Tumor que se manifiesta durante el periodo gestacional
Tumor perinatal	Tumor es diagnosticado durante el periodo fetal y/o el neonatal
Tumor del bebé o niño pequeño	Derivado del término en inglés “infant”, que hace referencia al tumor que se desarrolla y se diagnostica durante el primer año de vida
Tumor embrionario o embrioma	Término fue utilizado inicialmente y de forma conjunta por Willis ⁷ y otros autores ^{8,16} , para designar a aquellos tumores histológicamente similares a los tejidos en las fases tempranas del desarrollo de los órganos. Sus principales representantes son: el tumor de Wilms, el retinoblastoma, el hepatoblastoma, el neuroblastoma, entre otros.

por deformidad, sin olvidar el mayor poder oncogénico de la misma.

Nuestro objetivo fue describir la experiencia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrolectivo, retrospectivo, que incluyó a los pacientes menores de 6 meses de edad, cuya sintomatología inició en los primeros 28 días de vida con la presencia de un tumor sólido. La obtención de pacientes se realizó a partir de las bitácoras de reportes histopatológicos del Departamento de Patología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, en el periodo comprendido desde 1943 a enero de 2012. Una vez recopilada la información, se excluyeron los tumores benignos. A pesar de

Tabla 3 Distribución de los tumores sólidos malignos neonatales

	Frecuencia	%
Neuroblastoma	17	23.3
Teratoma inmaduro	10	13.7
Tumor hepático	1	1.4
Tumor mesenquimatoso	1	1.4
Tumor neuroectodérmico primitivo SNC	2	2.7
Meningioma anaplásico	1	1.4
Histiocitosis de células de Langerhans	11	15.1
Rabdomiosarcoma	8	11.0
Hepatoblastoma	4	5.5
Retinoblastoma	8	11.0
Ependimoma	1	1.4
Astrocitoma	1	1.4
Tumor de Wilms	2	2.7
Tumor rabdoide teratoide atípico	2	2.7
Sarcoma granulocítico	1	1.4
Meduloblastoma	1	1.4
Carcinoma de coroideos	1	1.4
Tumor de senos endodérmicos	1	1.4
Total	73	100

no considerarse neoplasias propiamente, aquellos reportes de histiocitosis de células de Langerhans fueron incluidas, ya que reciben tratamiento con quimioterapia. Las leucemias agudas no se consideraron en el estudio, ya que el reporte de las mismas se realiza por un Departamento distinto y no se contaba con la información completa correspondiente.

De los restantes, se revisaron los expedientes clínicos para el análisis de las siguientes variables: frecuencia y tipo de tumor (diagnóstico histológico), sexo, peso al nacimiento, edad gestacional, edad materna y paterna al momento del nacimiento, asociación a síndromes genéticos u otras malformaciones congénitas, tratamiento empleado (cirugía, quimioterapia y/o radioterapia) y el estado actual de la enfermedad.

Para la discusión, los datos obtenidos se compararon con los observados en la literatura médica en series similares, tomando como patrón de búsqueda los últimos 25 años en Medline y PubMed, con los siguientes términos: “*neonatal, congenital*”, “*tumors, cancer, neoplasms*”, “tumores neonatales”, “neoplasias neonatales”, “cáncer neonatal”.

Resultados

Se incluyeron 123 reportes de tumores neonatales. Se excluyeron 49 (37 correspondían a neoplasias benignas confirmadas y 12 por no pertenecer a patologías malignas).

El total de casos confirmados de tumores malignos neonatales fue de 73, con la siguiente distribución: el 23.3% corresponde a neuroblastomas, siendo el que se presenta con mayor frecuencia; seguido por la histiocitosis de células de Langerhans con 15.1%, y el teratoma inmaduro con 13.7%.

Tabla 4 Presencia de síndromes genéticos

	Frecuencia	%
Ninguno	49	67.1
Vejiga denervada	1	1.4
Síndrome de Down	1	1.4
Total	51	69.9
No especificado	22	30.1
Total	73	100

Tabla 5 Malformaciones congénitas asociadas en los neonatos con tumores sólidos malignos

Tipo de malformación	Frecuencia	%
CIA	1	1.37
Labio/paladar hendido	1	1.37
Parálisis facial	1	1.37
Hidrocefalia	1	1.37
Sacrococcígea	1	1.37
Sacrococcígea y glútea	1	1.37
<i>Situs solitus</i>	1	1.37
<i>Situs solitus</i> , comunicación interauricular	1	1.37
Ureterocele bilateral	2	2.74
Ninguna	40	56.16
No especificado	22	30.14
Total	73	100

La síntesis de los tumores encontrados y su frecuencia se enlistan en la tabla 3.

Del grupo estudiado, el 43.2% corresponde al género femenino y el 56.8% al masculino. El peso al nacimiento fue en promedio de 3,050 g, registrándose como mínimo 1,600 g y máximo 4,100 g. La edad gestacional varió desde 32 hasta 42 semanas, con un promedio de 36.8. Al momento del nacimiento, la edad de la madre fue en promedio de 27.46 años (rango 15-48). Por su parte, la edad del padre en el mismo momento fue de 30.32 años (rango 18- 48).

En cuanto a la asociación con síndromes genéticos o malformaciones agregadas, en el 67.1% de los casos la neoplasia no se presentó con asociación a algún síndrome, 30.1% no se especificaba, encontrándose un caso de vejiga denervada y otro asociado a síndrome de Down (tabla 4). El 82.2% no presentaron malformación congénita asociada; para el resto, el ureterocele bilateral fue el más común con un 2.8% (tabla 5).

Con respecto a los motivos de consulta inicial, los mismos dependieron directamente del tipo de neoplasia diagnosticada, entre los que se encontraron: ausencia de evacuaciones (estreñimiento), diarrea, vómito, hepatomegalia, distensión abdominal, masa sacrococcígea, dificultad a la alimentación, hiporexia, falla de medro, síndrome infiltrativo, ictericia, síndrome anémico y palidez, irritabilidad, tos, distrés respiratorio, dermatitis seborreica, pápulas generalizadas, hemangiomas múltiples, otitis media, hidrocefalia,

Tabla 6 Tipo de tratamiento de los tumores sólidos malignos neonatales

	Frecuencia	%
Intervención quirúrgica	23	31.5
Quimioterapia	11	15.1
Quimioterapia y radioterapia	2	2.7
Quimioterapia e intervención quirúrgica	11	15.1
Quimioterapia, radioterapia e intervención quirúrgica	2	2.7
Total	49	67.1
No especificada	24	32.9
Total	73	100

paresias, parestesias, somnolencia, hipertensión intracraneal, movimientos tónico-clónicos, parálisis del 3º par craneal, movimientos oculares anormales, hipertensión arterial, retraso en el desarrollo intrauterino, sepsis, conjuntivitis bacteriana, ERGE, masa testicular, entre otras. Los 3 motivos de consulta más recurrentes fueron la masa abdominal (20.5%), la fiebre (9.6%) y la leucocoria (6.8%), respectivamente. El resto se encontró entre el 2.7% y 4.1% de los casos. Además se buscó intencionadamente la presencia de hipotermia, rubicundez, hematuria, masa en cuello, nódulos cutáneos, oliguria, poliuria, pancitopenia y equimosis, sin encontrarse en los pacientes estudiados.

Al analizarse el tipo de tratamiento empleado, se encontró que el 31.5% recibió manejo quirúrgico y el 15.1% recibió quimioterapia, ambos como monoterapia. En cuanto al tratamiento combinado, 15.1% recibió cirugía y quimioterapia, 2.7% quimioterapia y radioterapia y 2.7% las 3 modalidades de tratamiento (quimioterapia, radioterapia y cirugía). El porcentaje restante (32.9%) no especificaba tipo de tratamiento (tabla 6). Con dicha terapéutica, el estado actual de los pacientes al momento del corte del estudio fue: el 28.8% se encontraban vivos sin enfermedad, el 17.8% murieron, el 12.3% abandonaron su seguimiento por el Hospital, el 11% correspondían a quienes están vivos con enfermedad. El porcentaje restante, 30.1% no se especificaba en los expedientes revisados (tabla 7). En la tabla 8 se muestra la relación existente entre la histología de los tumores neonatales y el estado actual de la enfermedad.

Discusión

Las neoplasias neonatales son entidades poco frecuentes; no obstante, es difícil definir su incidencia exacta porque las series reportadas siguen criterios distintos, sobre todo con respecto a la edad al diagnóstico³⁴. A diferencia de lo reportado en otras series³⁴, en la nuestra predominan discretamente los pacientes del género masculino. Este hallazgo probablemente se deba a que el neuroblastoma, principal tumor encontrado es más común en dicho género, mientras que en las otras series, predominan los teratomas, más comunes en el sexo opuesto³⁵⁻³⁸. Éstos últimos caen hasta el 3º lugar de nuestra serie, debido a la inclusión de los casos de

Tabla 7 Estado actual de los neonatos con tumores sólidos malignos

	Frecuencia	%
Vivo con enfermedad	8	11.0
Vivo sin enfermedad	21	28.8
Abanono	9	12.3
Fallecido	13	17.8
Total	51	69.9
No especificado	22	30.1
Total	73	100

histiocitosis de células de Langerhans, otra razón que influye directamente en el género predominante en la serie. El resto de los tumores mantienen el orden habitual de presentación, contando en 4º lugar con los tumores del sistema nervioso central (9 casos totales si se toman en cuenta como grupo todas las histologías), en 5º los sarcomas de partes blandas y finalmente, los retinoblastomas en 6º lugar. Un solo caso fue reportado para cada uno de los otros tipos tumorales.

La mayoría de los tumores neonatales son diagnosticados por una clínica de aumento de volumen palpable o visible, debido a que predominan aquellos con presentación abdominal y lumbosacra^{35,36,38,39}. En muchos de los casos, el diagnóstico de los neuroblastomas así como de los teratomas se realiza de manera prenatal, ya sea por escrutinio hormonal durante el embarazo con la toma de catecolaminas⁴⁰ o a través de los estudios de imagen (ultrasonogramas de seguimiento) durante el embarazo⁴¹⁻⁴⁴. Sin embargo, en nuestra serie no contamos con la información suficiente para saber el momento del diagnóstico y el método por el cual se realizó, ya que el hospital es un centro de referencia y los pacientes ingresan posterior a la atención en otros centros. Sin embargo, en los pocos casos donde se describió en la historia clínica, el diagnóstico se realizó de manera posnatal al momento del nacimiento o en las primeras 24 horas.

El riesgo de desarrollar cáncer durante el primer año de vida es 6 veces mayor, en quienes presentan malformaciones congénitas, particularmente aquellas que se presentan en el sistema nervioso central y las vías urinarias, y aunque este no es un estudio de casos y controles es una observación interesante. Este riesgo obliga a dar seguimiento estrecho de por vida, a todo paciente que presenta malformaciones al nacimiento⁴⁵. Para efectos de nuestra serie, no se pudo documentar una malformación congénita en más de la mitad de los casos, sólo el 17% se asoció con alguna de ellas, siendo las mismas de variada etiología.

El cáncer neonatal provoca 6.26 muertes por millón de recién nacidos vivos, su mortalidad es la más baja de la oncología pediátrica³⁵. Las recaídas/progresión de la enfermedad y las complicaciones relacionadas con el tratamiento son las causas más frecuentes de muerte. En cuanto a la histología, los tumores del sistema nervioso central son mucho menos frecuentes en el recién nacido que en pacientes de mayor edad, sin embargo, también son los que presentan una de las más altas tasas de mortalidad, con 6 defunciones en 9 casos encontrados. En la literatura médica se reporta

Tabla 8 Asociación del diagnóstico y del estado actual de los pacientes

	Estado actual				Total
	Vivo con enfermedad	Vivo sin enfermedad	Abandono	Fallecido	
Neuroblastoma	2	8	1	3	14
Teratoma inmaduro	1	3	2	1	7
Tumor hepático		1			1
Tumor mesenquimatoso			1		1
Tumor neuroectodérmico primitivo SNC				1	1
Meningioma anaplásico	1				1
HCL		4	2	1	7
Rabdomiosarcoma	1		1	2	4
Hepatoblastoma				1	1
Retinoblastoma	3	3			6
Ependimoma				1	1
Astrocitoma				1	1
Tumor de Wilms		1	1		2
Tumor rabdoide teratoide atípico				1	1
Sarcoma granulocítico			1		1
Carcinoma de coroides				1	1
Tumor de senos endodérmicos		1			1
Total	8	21	9	13	51

que la tasa de mortalidad de las neoplasias neonatales, equivale a la 5^o parte de su incidencia³⁴. En este estudio se reafirmó dicho hallazgo, además de encontrarse que cerca del 40% de los pacientes están vivos, ya sea con o sin enfermedad, información similar a lo reportado en los distintos centros a nivel mundial.

No existen observaciones especiales con el peso al nacer, la edad gestacional, la edad de la madre o el padre y al no ser un estudio de casos y controles, no podemos emitir conclusiones de riesgo. Describimos la frecuencia de las neoplasias neonatales diagnosticadas y tratadas en nuestro centro, así como su desenlace al momento de corte. Metodológicamente, se encuentra limitado por el sesgo en la obtención de la información, así como el sesgo de que los criterios diagnósticos se han modificado a lo largo de la historia del hospital. Actualmente, los métodos diagnósticos y el conocimiento sobre la terapéutica en los neonatos han mejorado, por lo que se esperaría un aumento en el diagnóstico (mejores técnicas de imagen e inmunohistoquímica), mejoría en la sobrevida y sobre todo mayor número de pacientes curados en un futuro.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Vasilatou-Kosmidis H. Cancer in neonates and infants. *Med Pediatr Oncol* 2004;41:7-9.
2. Bader JL, Miller RW. US cancer incidence and mortality in the first year of life. *Am J Dis Child* 1979;133:157-159.
3. Barson AJ. Congenital neoplasia: The Society's experience, abstracted. *Arch Dis Child* 1978;53:436.
4. Borch K, Jacobsen T, Olsen JH, et al. Neonatal cancer in Denmark 1943-1985. *Pediatr Hematol Oncol* 1992;9:209-216.
5. Parkes SE, Moir KR, Southern L, et al. Neonatal tumors: A thirty-year population-based study. *Med Pediatr Oncol* 1994;22:309-317.
6. Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ, et al. Recent cancer trends in the United States. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:175-180.
7. Ferris I, Tortajada J, García I, et al. Etiopatogenia de los cánceres pediátricos (parte I). *Rev Esp Pediatr* 1998;54:245-252.
8. Ferris I, Tortajada J, García I, et al. Etiopatogenia de los cánceres pediátricos (parte II). *Rev Esp Pediatr* 1998;54:526-533.
9. Berry PJ. Congenital tumours. In Keeling JW (ed): *Fetal and Neonatal Pathology*, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1993. p 273.
10. Isaacs H Jr. Tumors of the newborn and infant. St. Louis: Mosby-Year Book; 1991.
11. Isaacs H Jr. Tumors of the fetus and newborn. Philadelphia: W B Saunders Company; 1997.
12. Ferris I, Tortajada J, García I, et al. Factores ambientales asociados a cánceres pediátricos. *Rev Esp Pediatr* 1999;55:166-177.
13. Bolande RP. Prenatal carcinogenesis. An appraisal. *Cancer* 1994;74:1674-1679.
14. Preston-Martin S. Epidemiological studies of perinatal carcinogenesis. In: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, et al (eds). *Perinatal and Multigeneration carcinogenesis*. Lyon: IARC Sci Publ; 1989. p. 289-314.

15. Bearer C. Environmental health hazards: how children are different from adults. *Future Children* 1995;5:11-26.
16. Tomatis L. Overview of perinatal and multigeneration carcinogenesis. In: Napalkov NP, Rice JM, Tomatis L, et al (eds). *Perinatal and Multigeneration carcinogenesis*. Lyon: IARC Sci Publ; 1989. p. 1-15.
17. Tomatis L, Narod S, Yamasaki H. Transgeneracional transmission of carcinogenic risk. *Carcinogenesis* 1992;13:145-151.
18. Benirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the Human Placenta*, 2nd ed. New York: Springer-Verlag; 1990. p 426.
19. Anderson LM, Diwan BA, Fear NT, et al. Critical windows of exposure for children's health: cancer in human epidemiological studies and neoplasias in experimental animal models. *Environ Health Perspect* 2000;108(suppl 3):578-594.
20. Inskip H. Stillbirth and paternal preconceptional radiation exposure. *Lancet* 1999;354:1400-1401.
21. Infante-Rivard C. Electromagnetic field exposure during pregnancy and childhood leukaemia. *Lancet* 1995;346:177.
22. Infante-Rivard C, Deadman JE. Maternal occupational exposure to extremely low frequency magnetic fields during pregnancy and childhood leukemia. *Epidemiology* 2003;14:437-441.
23. Satgé D, Sasco AJ, Little J. Antenatal therapeutic drug exposure and fetal / neonatal tumours: review of 89 cases. *Paediatr Perinatol Epidemiol* 1998;12: 84-117.
24. Ferrís I, Tortajada J, Ortega García JA, et al. Tabaquismo parental y cáncer pediátrico. *Rev Esp Pediatr* 2004;60.
25. Grufferman S, Schwartz AG, Ruymann FB, et al. Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control* 1993;4:217-224.
26. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, et al. Are parental alcohol consumption and cigarette smoking associated with risk of infant leukemia? A report from the Children's Cancer Group. *J Natl Cancer Inst* 1992;88:24-31.
27. Colt JS, Blair A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998;106(suppl 3):909-925.
28. Zahn SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998;106(suppl 3):893-908.
29. Feychting M, Plato N, Nise G, et al. Paternal occupational exposures and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 2001;109:193-196.
30. Willis RA. *The Borderland of Embryology and Pathology*, 2nd ed. London: Butterworths; 1962.
31. Bolande RP. Spontaneous regression and cytodifferentiation of cancer in early life: the oncogenic grace period. *Surv Synth Pathol Res* 1985;4:296-311.
32. Gale GB, D'Angio GJ, Uri A, et al. Cancer in neonates: the experience at the Children's Hospital of Philadelphia. *Pediatrics* 1982;70:409-413.
33. Zucker JM. Indications du traitement médical dans les tumeurs du nouveau-né. *Arch Pediatr* 2001;8(suppl 2):283-286.
34. López Almaraza R, Villafruela Álvarez C, Rodríguez Luisa J, et al. Neoplasias neonatales: experiencia de un centro. *An Pediatr (Barc)* 2006;65(6):529-535.
35. Moore SW, Satge D, Sasco AJ, et al. The epidemiology of neonatal tumours. Report of an International working group. *Pediatr Surg Int* 2003;19:509-519.
36. Rao S, Azmy A, Carachi R. Neonatal tumours: A single-centre experience. *Pediatr Surg Int* 2002;18:306-309.
37. Halperin E. Neonatal neoplasms. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2000;47:171-178.
38. Buyukpamukcu M, Varan A, Tanyel C, et al. Solid tumors in the neonatal period. *Clin Pediatr (Phila)* 2003;42:29-34.
39. Albert A, Cruz O, Montaner A, et al. Tumores sólidos congénitos. *Cir Pediatr* 2004;17:133-136.
40. Hachitanda Y, Ishimoto K, Hata JI, et al. One hundred neuroblastomas detected through a mass screening system in Japan. *Cancer* 1994;74:3223-3226.
41. Wilson DA. Ultrasound screening for abdominal masses in neonatal period. *Am J Dis Child* 1982;136:147-151.
42. Sbragia L, Paek B, Feldstein V, et al. Outcome of prenatally diagnosed solid fetal tumors. *J Pediatr Surg* 2001;36:1244-1247.
43. Lee SH, Cho JY, Song MJ, et al. Prenatal ultrasound findings of fetal Neoplasms. *Korean J Radiol* 2002;3:64-73.
44. Couture A, Baud C, Veyrac C, et al. Imagerie des tumeurs néonatales: certitudes et incertitudes. *Arch Pediatr* 2001;8(suppl 2):278-280.
45. Agha MM, Williams JI, Marrett L, et al. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer* 2005;103:1939-1948.



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

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Características clínicas y microbiológicas de eventos infecciosos en pacientes pediátricos con cáncer tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Yazmín Rodríguez-Peña^a, Elisa Dorantes-Acosta^b, Sarbelio Moreno-Espinosa^c y Martha J. Avilés-Robles^{d,*}

^aResidencia en Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^bDepartamento de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^cJefatura del Departamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^dDepartamento de Infectología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Fiebre; Neutropenia; Complicaciones infecciosas; Niños con cáncer; México.

Resumen

Introducción: Los eventos infecciosos que se presentan durante la neutropenia asociada al uso de quimioterapia, son las complicaciones más frecuentes en los niños con cáncer. El uso temprano de antibióticos disminuye la morbimortalidad en esta población.

Material y método: Se condujo un estudio descriptivo para determinar las características de los eventos infecciosos de pacientes pediátricos con cáncer, en nuestra Institución. Para tal fin se incluyeron todos los pacientes que se encontraban cursando con un proceso infeccioso, ingresados en la Sala de Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), del 1° de enero al 30 de abril de 2012. La información fue analizada con estadística descriptiva. Para comparar las diferencias estadísticas entre medias, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA).

Resultados: Se analizaron 104 eventos infecciosos en 56 pacientes. La distribución por tipo de neoplasia fue: 50.9% neoplasias hematológicas y 49.1% tumores sólidos. En 70 eventos se documentó neutropenia, 55 se catalogaron como fiebre sin foco infeccioso evidente. Treinta y tres eventos infecciosos fueron clasificados como nosocomiales. Se documentaron 7 bacteriemias. Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron cocos Gram positivos en 54.5%.

Discusión: Similar a lo que se reporta en la literatura médica universal, en la mayoría de los episodios la etiología permanece desconocida a pesar de la disponibilidad de herramientas diagnósticas.

Conclusiones: Los ingresos por episodios infecciosos en pacientes oncológicos del HIMFG son frecuentes. El porcentaje de infecciones nosocomiales debe generar una intensificación de medidas de prevención de infecciones.

* Autor de correspondencia: Dr. Márquez N° 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: 01(55) 5228 9917, ext. 2331. Fax: 5588 6149. Celular: 01 (55) 3939 1946. Correo electrónico: martha.aviles15@gmail.com (Martha J. Avilés-Robles).

KEYWORDS

Febrile neutropenia; Infectious complication; Childhood cancer; Mexico.

Clinical and microbiological characteristics of infectious episodes in pediatric patients with cancer treated at *Hospital Infantil de México Federico Gómez*

Abstract

Introduction: Infectious episodes during chemotherapy-induced neutropenia are the most common complications in children with cancer. The early use of antibiotics reduces morbidity and mortality in this population.

Material and methods: A descriptive study was conducted to determine the characteristics of infectious events in pediatric cancer patients at our institution. To this end we included all patients who had an infectious process admitted to the oncology unit of the *Hospital Infantil de México Federico Gómez* (HIMFG) from January 1st to April 30th 2012. Data were analyzed with descriptive statistics. Analysis of variance (ANOVA) was used to test the differences between means.

Results: One hundred and four infectious episodes were analyzed in 56 patients. The distribution of cancer types was: 50.9% hematological malignancies and 49.1% solid tumors. Neutropenia was documented in 70 events. Fifty-five episodes were classified as fever of unknown origin. Nosocomial infections corresponded to 31.1% of all infectious episodes. Seven episodes of bacteremia were documented. Gram-positive cocci were the most common pathogens, isolated in 54.5%.

Discussion: Similar to what is reported in the literature; in most episodes the etiology remains unknown despite the availability of diagnostic tools.

Conclusions: Infectious episodes are frequent in the oncology population at HIMFG. The percentage of nosocomial infections must generate an intensification of infection prevention and control measures.

Introducción

En la actualidad, los niños con cáncer tienen mayores posibilidades de curación, pero la intensificación de los esquemas antineoplásicos se ha visto acompañada de un incremento en las complicaciones asociadas al tratamiento. Los eventos infecciosos durante la neutropenia asociada a quimioterapia, son las complicaciones más frecuentes^{1,2}.

La neutropenia febril (NF) asociada a quimioterapia se define como una temperatura > 38.3°C de más de una hora de duración, o 2 mediciones de 38°C espaciadas por al menos una hora, con un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) menor a 500 células/mm³ o cuando se espere que la cifra descienda a este valor en las próximas 48 horas^{3,4}. La presencia de NF se relaciona con alto riesgo de infección bacteriana grave y sepsis. El riesgo de infección aumenta a medida que el número de neutrófilos disminuye.

El uso temprano de antibióticos de amplio espectro, disminuye la morbilidad y mortalidad en esta población^{5,6}. Asociados a su administración se pueden presentar efectos adversos, colonización por flora distinta a la habitual, inducción de resistencia antibiótica, predisposición a infecciones fúngicas y efectos psicológicos. A pesar de esto, el tratamiento antibiótico empírico es mandatorio.

La microbiología de los pacientes pediátricos con cáncer ha cambiado. Entre 1950 y 1960 predominaban los microorganismos Gram positivos; posteriormente, entre 1960 y 1980 la mayoría correspondía a Gram negativos. Actualmente, los cocos Gram positivos son de nuevo el grupo de microorganismos más frecuentemente aislados: Estafilococos coagulasa negativos (SCoN) con porcentajes que van de 57% a 80%⁷⁻⁹, seguidos de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*

pyogenes, *Streptococcus viridans* y otras bacterias como *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus* y *Corinebacterium*.

El patrón epidemiológico de las infecciones bacterianas en pacientes con neutropenia sufre cambios periódicos influenciado por diversos factores que incluyen: 1) gravedad y duración de la neutropenia, 2) naturaleza e intensidad de la terapia antineoplásica, 3) factores relacionados al hospedero, 4) presión selectiva por el uso de quimioprofilaxis y la terapia antibiótica empírica, 5) uso de catéteres venosos centrales y otros dispositivos médicos externos, 6) factores ambientales y geográficos y, 7) duración de la estancia en el hospital¹⁰. La detección de estos cambios epidemiológicos en el momento oportuno es fundamental para el éxito de la terapia antibiótica empírica, la cual es un factor determinante de la supervivencia de los pacientes con neutropenia.

Las infecciones nosocomiales representan una causa mayor de morbilidad y mortalidad, así como aumento en el gasto asociado a estancia hospitalaria, estudios paraclínicos, medicamentos y recurso humano. Identificarlas tempranamente puede llevar al diseño de estrategias encaminadas a la mejora de la práctica clínica y prevención de las mismas.

Rotstein et al. estudiaron en 1988 a 5,031 pacientes oncológicos, en un periodo de 20 meses; 12% (802) desarrollaron infección nosocomial. La incidencia fue de 6.27 por 1,000 días paciente, siendo mayor en las leucemias mieloides (30.49 por 1,000 días pacientes) y en cáncer hepático (26.58 por 1,000 días paciente)¹¹. El tracto respiratorio fue el sitio más frecuente de infección, seguido de bacteriemia, infección de herida quirúrgica e infección de vías urinarias. *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas*

aeruginosa, *Klebsiella pneumoniae* y *SCoN* fueron los microorganismos más frecuentemente implicados.

En 2002, Engelhart describió las causas de infección nosocomial en una población oncológica de 116 pacientes¹², en un periodo de 4,002 días de estancia hospitalaria (incidencia de 11 por 1,000 días paciente). Se documentaron 44 infecciones nosocomiales en 32 pacientes: 19 bacteriemias, 15 neumonías, 7 infecciones urinarias y 3 otros. En este estudio se dividieron los eventos infecciosos en 3 grupos: 1) infección específica clínica, 2) infección con microorganismo específico y 3) fiebre de origen aparentemente no infeccioso. La mayoría se encontraron en el segundo grupo.

Simon et al. realizaron un estudio multicéntrico en 7 centros de oncología pediátrica, desde abril 2001 hasta agosto 2005. Durante 54,824 días de vigilancia hospitalaria se identificaron 727 infecciones. De ellos, 263 (36%) fueron infecciones hospitalarias en 181 pacientes, para una densidad de incidencia (DI) (número de eventos por cada 1,000 días de hospitalización) de 4.8 (IC 95% 4.2 a 5.4, rango 2.4 a 11.7, $p < 0.001$)¹³. Se identificaron 464 (64%) eventos de fiebre sin foco infeccioso evidente en 230 pacientes. La neutropenia al momento del diagnóstico se correlacionó significativamente con la gravedad clínica de infección de adquisición hospitalaria. De las 263 infecciones hospitalarias, 153 (58%) fueron infecciones del torrente sanguíneo. Se confirmaron por laboratorio 138 bacteriemias, 89% asociadas al uso de catéter venoso central. El 65% de los aislamientos correspondieron a cocos Gram positivos, 26% fueron *Staphylococcus aureus*. Se reportó un incremento en la tasa de meticilino resistentes de 10% en 1993 a 29% en 2001. La muerte de 8 niños se relacionó con infección nosocomial, incluyendo 6 casos de aspergilosis. La mortalidad atribuible fue de 3.0%, sin una asociación significativa con la neutropenia en el momento del diagnóstico de la infección nosocomial.

Fajardo et al.², encontraron en el Instituto Mexicano del Seguro Social una tasa de mortalidad de 66×10^6 en población oncológica entre 1990 y 1994, y de 71.7×10^6 entre 1995 y 2000. La incidencia fue mayor en pacientes con leucemia, tumores de sistema nervioso central, retinoblastoma, tumores hepáticos y tumores germinales¹⁴.

Los niños con cáncer son uno de los principales grupos de pacientes atendidos en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, representan un grupo de riesgo para el desarrollo de infecciones nosocomiales. Debido a que existen diferencias epidemiológicas entre cada centro hospitalario, es necesario conocer el comportamiento local de los episodios infecciosos en el paciente oncológico, su susceptibilidad y su respuesta a los protocolos locales de manejo.

Material y método

Diseño y población de estudio

Se condujo un estudio descriptivo que incluyó a todos los pacientes pediátricos hospitalizados en la Sala de Oncología del HIMFG, que se encontraban cursando con un proceso infeccioso, en el periodo comprendido entre el 1 de enero al 30 de abril de 2012. Se eliminaron del estudio los pacientes cuya información no se encontrara completa en el expediente clínico. Se utilizó una hoja de recolección de datos para obtener las variables demográficas, tipo de cáncer, tipo de quimioterapia y características del episodio infeccioso.

Durante todo el estudio se mantuvo la confidencialidad de los datos obtenidos.

Definiciones

“Fiebre” fue definida como una temperatura axilar mayor a 38°C, que persiste por más de una hora o una medición mayor de 38.3°C. “Neutropenia” se definió como un RAN menor a 500 cel/mm³. “Neutropenia profunda” se definió como un RAN menor a 100 cel/mm³. “Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica” se definió como la presencia de 2 o más de los siguientes datos: taquicardia (frecuencia cardíaca 2 percentilas por arriba de la percentila 50 para la edad y sexo) o bradicardia (frecuencia cardíaca 2 percentilas por abajo de la percentila 50 para la edad y sexo), taquipnea (frecuencia respiratoria 2 percentilas por arriba de la percentila 50 para la edad y sexo) o bradipnea (frecuencia respiratoria 2 percentilas por abajo de la percentila 50 para la edad y sexo), fiebre y leucocitosis (conteo de leucocitos por mayor al límite superior para la edad), leucopenia (conteo de leucocitos menor al límite inferior para la edad) o bandemia (más del 10% de bandas). “Sepsis grave” se definió como la presencia de SRIS más hipotensión, que corrige con la administración de soluciones cristaloides. “Choque séptico” se definió como la presencia de hipotensión que no revierte con el uso de soluciones cristaloides, y que requiere la administración de aminas. “Infección nosocomial” se definió según la Norma Oficial Mexicana (NOM-045-SSA2-2005, *Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales*), como la multiplicación de un patógeno en el paciente o en el trabajador de la salud que puede o no dar sintomatología, y que fue adquirido dentro del hospital o unidad médica.

Análisis estadístico

La información fue analizada a través de estadística descriptiva. Se realizó estadística inferencial para comparar las diferencias entre las medias de 2 grupos con distribución normal, se utilizó la prueba *T* de *Student*. Para comparar las diferencias estadísticas entre medias de 3 o más grupos con distribución normal, se utilizó el análisis de varianzas (ANOVA). La significancia estadística se consideró cuando el valor de *p* resultó ser menor de 0.05. Se utilizó el programa SPSS versión 15.

Resultados

Características poblacionales

Se analizaron 106 eventos infecciosos en 56 pacientes. El 59.4% (63) de los eventos infecciosos se presentaron en pacientes de sexo femenino y 40.6% (43) en el sexo masculino. El promedio de edad fue de 7.36 años (rango 1-16 años). La distribución de los eventos infecciosos se presentaron de manera similar en las neoplasias hematológicas con 50.9% (54) y en los tumores sólidos 49.1% (52) (tabla 1).

Las principales neoplasias que se asociaron a infección fueron: Leucemia linfoblástica aguda (LLA) L2 en 31 (29.2%) eventos, neuroblastoma en 13 (12.3%) eventos, rhabdomyosarcoma en 11 (10.4%) eventos, osteosarcoma en 7 (6.6%) y linfoma Hodgkin, LMA M4 y sarcoma hepático con 5 (4.7%) eventos cada uno (tabla 2).

En 70 (68.3%) eventos se documentó neutropenia, siendo profunda en 44 (41.5%) casos; 74 (69.8%) presentaron

Tabla 1 Características de los pacientes oncológicos con evento infeccioso (n=106)

Características	n
Género:	
Masculino	43
Femenino	63
Edad en años (media)	7.3
Neoplasia:	
Hematológica	54
Tumor sólido	52
Neutropenia:	
Si	70
No	36
Neutropenia profunda (RAN < 100)	44
Trombocitopenia	74

trombocitopenia (plaquetas < 150,000/mm³) durante la evaluación inicial y 33 (31.7%) eventos cursaron sin neutropenia.

En 37 (34.9%) eventos se documentaron datos de respuesta inflamatoria sistémica. Un porcentaje igual presentó sepsis grave y 24 (22.6%) choque séptico. Treinta y tres eventos (31.1%) se clasificaron como adquiridos intrahospitalariamente. Dos de los eventos que se habían clasificado inicialmente como choque séptico, fueron posteriormente rectificadas como sepsis grave.

En el 58.5% (56) de los eventos infecciosos, el esquema antibiótico inicial fue cefalosporina de cuarta generación (cefepima) más aminoglucósido (amikacina). En el 21.7% (20) de los casos se usó carbapenémico (meropenem) más glucopéptido (vancomicina). En 3 casos que iniciaron con el esquema de meropenem + vancomicina, se agregó anfotericina B ante la evidencia de foco infeccioso fúngico y datos de choque séptico. En 30 eventos (28.3%) se realizaron cambios en el manejo antimicrobiano, que incluyeron progresión del esquema, desescalamiento o asociación de otro antibiótico.

Cincuenta y cinco eventos (53.8%) se catalogaron como fiebre sin foco infeccioso evidente. Se documentaron 7 (12.7%) episodios de neumonía, 6 (10.9%) colitis neutropénicas, 5 (9%) infecciones relacionadas a catéter (4 clasificadas como probadas y una como probable), 4 (7.2%) episodios de varicela, 4 (7.2%) de celulitis y 3 (5.4%) mucositis. Otras patologías como absceso perianal, sinusitis, esofagitis, infección de herida quirúrgica, fueron descritas en una ocasión (fig. 1).

Las infecciones nosocomiales correspondieron a 33 (31.1%) eventos, dentro de los cuales encontramos 5 (15.1%) infecciones relacionadas a catéter venoso central sospechada o confirmada, 4 (12.1%) neumonías, 3 (9%) casos de varicela, 2 (6%) de mucositis. Se presentó un caso de cada una de las siguientes infecciones: celulitis, esofagitis, infección de herida quirúrgica y sinusitis. En cuanto al número de eventos infecciosos por paciente: un paciente presentó 6 eventos infecciosos, un paciente 3 eventos infecciosos y 3 pacientes 2 eventos infecciosos cada uno.

Tabla 2 Distribución de los eventos infecciosos por tipo de neoplasia

Diagnóstico	n	%
Leucemia aguda linfoblástica	35	33
Neuroblastoma	13	12.3
Rabdomiosarcoma	11	10.4
Leucemia mieloide aguda	10	9.4
Osteosarcoma	7	6.6
Linfoma Hodgkin	5	4.7
Sarcoma hepático	5	4.7
Linfoma no Hodgkin	4	3.8
Sarcoma de Ewing/TNEPP	4	3.8
Ependimoma anaplásico	3	2.8
Meduloblastoma	2	1.9
Hepatoblastoma	2	1.9
Histiocitosis de células de Langerhans	2	1.9
Blastoma pleuropulmonar	2	1.9
Retinoblastoma	1	0.9
Total	106	100

Se obtuvieron 11 (9.8%) aislamientos microbiológicos. La mayoría (10, 90.9%) de los episodios con patógeno aislado se catalogaron como infecciones bacterianas, de las cuales 7 se documentaron como bacteriemias. Las bacterias más frecuentemente aisladas fueron los cocos Gram positivos en el 54.55% (6). Los bacilos Gram negativos correspondieron al 36.3% (4). Se obtuvo un aislamiento de *Candida albicans* (tabla 3).

El número de días entre la quimioterapia más reciente y el inicio del evento infeccioso (con relación al cuadro clínico), fue en promedio de 9.4 días ($p=0.001$) para el grupo de respuesta inflamatoria sistémica, 12.9 días para el grupo con sepsis ($p=0.016$) y 12.6 días ($p=0.863$) para el grupo con choque séptico.

El análisis de varianza (ANOVA) para conocer si existían diferencias estadísticamente significativas entre los días a partir de la quimioterapia más reciente y el evento infeccioso, estratificando a los pacientes de acuerdo a su número de neutrófilos (con neutropenia, neutropenia profunda y sin neutropenia), no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos comparados ($p=0.619$).

En el 91.4% (95) de los eventos infecciosos, el tratamiento fue administrado de forma hospitalaria. En 9 eventos (8.6%) se completó el esquema antibiótico de forma ambulatoria. En 5 casos el esquema utilizado fue amoxicilina con ácido clavulánico más ciprofloxacina, en 2 casos amoxicilina con ácido clavulánico más cefuroxima, un caso amoxicilina con ácido clavulánico y en uno caso aciclovir.

Cincuenta y tres pacientes (50%) presentaron algún tipo de complicación. La más frecuente fue la necesidad de transfusiones sanguíneas en 28 (26.4%) eventos. La segunda complicación fue la inestabilidad hemodinámica que ameritó ingreso a

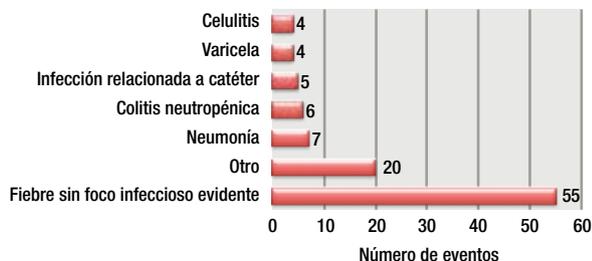


Figura 1 Diagnósticos infecciosos más frecuentes durante el periodo de estudio.

Unidad de Cuidados Intensivos en 13 (12.3%) eventos. Otras complicaciones menos frecuentes fueron: coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal, derrame pleural y disfunción orgánica múltiple.

Durante el estudio sólo se presentó una defunción secundaria a choque séptico y disfunción orgánica múltiple.

Discusión

Las complicaciones infecciosas representan la causa más importante de morbilidad en los niños con cáncer. El objetivo de este estudio fue describir la etiología y el desenlace clínico de los niños con cáncer y eventos infecciosos. Similar a lo que se reporta en la literatura universal, en la mayoría de los episodios la etiología permanece desconocida a pesar de la disponibilidad y el uso de herramientas diagnósticas. En la mayoría de los casos los procesos infecciosos carecen de sitio primario de infección, y corresponden a bacteriemias primarias en un huésped susceptible.

En la población estudiada no se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo, edad, tipo de tumor, recuento absoluto de neutrófilos, ni tiempo transcurrido entre la quimioterapia más reciente y el inicio del evento infeccioso.

En este estudio la bacteriemia fue el tipo de infección más frecuentemente documentada microbiológicamente, siendo las bacterias Gram positivas los microorganismos predominantes. Este cambio de bacterias Gram negativas a Gram positivas ha sido bien documentado en la última década, y es similar a lo descrito en población pediátrica en países desarrollados^{12,13}. Las diferencias entre la flora microbiológica en diferentes centros hospitalarios, son influidas por la presión antibiótica y la consiguiente selección de cepas.

Con respecto a la incidencia de infecciones nosocomiales se encuentran descritas en la literatura médica, cifras dispares que van de tasas anuales entre 5.4% a 14.1% en China, en una serie de 21,456 pacientes^{15,16}; hasta 37.9% en una serie más pequeña de 116 pacientes. En este estudio no se incluyó el 100% de la población de pacientes oncológicos hospitalizados, es decir con y sin infección, por lo que no es posible obtener una cifra de incidencia.

Tabla 3 Microorganismos aislados

Microorganismo	Número
Cocos Gram positivos:	
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3
<i>Enterococcus faecium</i>	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	1
Bacilos Gram negativos:	
<i>Escherichia coli</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1
<i>Enterobacter cloacae</i>	1
<i>Candida albicans</i>	1

Se documentaron 5 infecciones relacionadas a catéter venoso central (probables o confirmadas), representando un 15.1% del total de eventos nosocomiales. Este porcentaje lo consideramos elevado para una patología prevenible. De los 4 casos de varicela, 3 fueron de adquisición nosocomial, patología que con adecuadas medidas de aislamiento (habitaciones únicas, lavado de manos frecuente, mínimo flujo de personas), se puede minimizar el riesgo de diseminar la enfermedad.

Los eventos que cursaron con datos de respuesta inflamatoria y sepsis grave presentaron una *p* significativa (0.001 y 0.016, respectivamente), con respecto a los días de la más reciente quimioterapia y el inicio del evento infeccioso. Sin embargo, en el caso de los pacientes con choque séptico, la media fue de 12.66 días, con una desviación estándar amplia de 9.22 (*p*=0.863). Algunos de los pacientes con choque séptico tenían una larga estancia intrahospitalaria, y no habían recibido quimioterapia recientemente. Esto puede ser una causa que justifique una mayor media respecto a los días, en que se presentó el evento infeccioso.

A pesar que existen múltiples reportes^{2,9} que analizan la asociación inversa entre el recuento absoluto de neutrófilos y el riesgo de infección y mala evolución, en este estudio no se documentó estadísticamente este hecho. Esto pudo deberse a que se incluyeron todos los eventos infecciosos en los pacientes oncológicos, y no exclusivamente los correspondientes a fiebre y neutropenia.

Del total de eventos infecciosos (29, 28.3%) que requirieron cambio del esquema antimicrobiano, 11 (37.8%) fueron por ruta crítica, 4 (13.7%) tenían esquema antibiótico para choque séptico y requirieron adición de antimicótico, 5 (20.6%) requirieron cambio a un tratamiento dirigido según el foco infeccioso documentado, en 2 casos (6.8%) se adicionó antiviral y en 2 casos (6.8%) se realizó desescalamiento antibiótico. Dos eventos se clasificaron al ingreso como choque séptico, pero no se cumplió el criterio de requerir apoyo con aminas, por lo que recibieron manejo antibiótico para sepsis. Los 4 episodios restantes preocupan, ya que corresponden a pacientes que evolucionaron a choque séptico. No se pudo encontrar una correlación respecto al tiempo de la más reciente quimioterapia con el cambio del antimicrobiano, ya que esta variable fue tan diferente como de 1 a 9 días y el escalamiento del antibiótico fue en promedio a

los 3.5 días. Tres de estos 4 eventos fueron de adquisición nosocomial, sin que sus cifras de neutrófilos y plaquetas fueran orientadoras de la gravedad del cuadro. Por lo tanto, encontramos interrogantes importantes hacia futuro, tales como si hubo o no error de apreciación en la evaluación inicial, algún factor de alto riesgo no identificado, o simplemente correspondieron a la evolución natural del episodio.

En cuanto a los episodios infecciosos clasificados como nosocomiales, reportamos exclusivamente frecuencias y dado que no se calcularon tasas no podemos hablar de la incidencia de infecciones nosocomiales en nuestra Institución. Aún así, cualquier infección clasificada como nosocomial debe generar una reflexión e intensificación de medidas de prevención de infecciones, tales como el apego al lavado de manos, cumplimiento de medidas de aislamiento, protocolos de manipulación y curación de dispositivos invasivos, evaluación de las indicaciones para una larga estancia intrahospitalaria y mejorar la identificación de pacientes, en periodo de incubación al momento de administrar quimioterapia.

Conclusiones

Los episodios infecciosos son frecuentes en la población de pacientes oncológicos del HIMFG. El diagnóstico infectológico más frecuente es fiebre sin foco infeccioso evidente. Actualmente, predominan los microorganismos Gram positivos como los agentes causales de dichas infecciones. El porcentaje de infecciones nosocomiales observadas en este estudio es similar a las cifras reportadas por otros centros hospitalarios, pero debe generar una reflexión sobre las medidas para la prevención de infecciones, con el fin de disminuir la incidencia de estas infecciones especialmente en los niños con cáncer.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Santolaya ME, Alvarez AM, Avilés CL, et al. Predictors of Severe Sepsis Not Clinically Apparent During the First Twenty-Four Hours of Hospitalization in Children With Cancer, Neutropenia, and Fever. A Prospective, Multicenter Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:538-543.
2. Solís Y, Álvarez AM, Fuentes D, et al. Agentes causantes de bacteriemia en niños con cáncer y neutropenia febril de alto riesgo en seis hospitales de Santiago, Chile, período 2004- 2009. *Rev Chil Infect* 2012;29(2):156-162.
3. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *e56 CID* 2011;52 (15 February).
4. Castagnola E, Fontana V, Caviglia I, et al. A prospective study on the epidemiology of febrile episodes during chemotherapy-induced neutropenia in children with cancer or after hemopoietic stem cell transplantation. *Clin Inf Dis* 2007;45:1296-1304.
5. Hamidah A, Lim YS, Zulkifli SZ, et al. Cefepime plus amikacin as an initial empirical therapy of febrile neutropenia in paediatric cancer patients. *Singapore Med J* 2007;48(7):615.
6. Johnson P. Fever and Neutropenia in the Pediatric Oncology Patient. *J Pediatr Health Care* 2012;04:1-5.
7. Hakim H, Flynn PM, Knapp KM, et al. Etiology and Clinical Course of Febrile Neutropenia in Children with Cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31(9):623-629.
8. Cordonnier C, Herbrecht R, Buzy A, et al. Risk factors for Gram-negative bacterial infections in febrile neutropenia. *Haematologica/the hematology journal* 2005;90:1102-1109.
9. Asturias EJ, Corral JE, Quezada J. Evaluation of six risk factors for the development of bacteremia in children with cancer and febrile neutropenia. *Current oncology* 2010;17:59-63.
10. Kenneth VI. Challenges in the Treatment of Infections Caused by Gram-Positive and Gram-Negative Bacteria in Patients with Cancer and Neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 2005;40:S246-252.
11. Rotstein C, Cummings KM, Nicolaou AL, et al. Nosocomial infection rates at an oncology center. *Infect Control Hos Epidemiol* 1988;9:13-19.
12. Steffen Engelhart, Glasmacher A, Exner M, et al. Surveillance for nosocomial infections and fever of unknown origin among adult hematology-oncology patients. *Infect control hos epidemiol.* 2002;23(5):244-248.
13. Simon A, Ammann RA, Bode1 U, et al. Healthcare - associated infections in pediatric cancer patients: results of a prospective surveillance study from university hospitals in Germany and Switzerland . *BMC infectious diseases* 2008;8:70.
14. Fajardo-Gutiérrez A. Mortalidad por cáncer en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2005;62:1-3.
15. Wang A, Fan S, Yang Y, et al. Nosocomial Infections Among Aihua Pediatric Hematology Patients Results of a Retrospective Incidence Study at a Pediatric Hospital in China. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008;30:674-678.
16. NORMA Oficial Mexicana NOM-045-SSA2-2005, Para la vigilancia epidemiológica, prevención y control de las infecciones nosocomiales.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Síndrome de Down y leucemia aguda linfoblástica en niños: características clínicas y resultados de tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Miguel Ángel Palomo-Colli^{a,*}, José Félix Gaytán-Morales^a, Luis Enrique Villegas-Juárez^a, Jennifer Liliana Meza-Miranda^b, Antonio Perales Arroyo^a y Aurora Medina-Sanson^a

^a Departamento de Hemato-Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^b Residencia en el Curso Pediatría Médica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Leucemia aguda linfoblástica; Síndrome de Down; Resultados; Complicaciones; México.

Resumen

Introducción: El síndrome de Down (SD) es la aneuploidía más frecuente en el humano, los pacientes con SD tienen un riesgo incrementado mayor de desarrollar leucemias agudas. El pronóstico y los resultados son diferentes a los de la población general, los niños con SD tienen resultados más desfavorables en cuanto a la supervivencia.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes con SD y leucemia linfoblástica aguda (LLA) tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, entre enero de 2000 y diciembre de 2010. Se analizaron las características al diagnóstico, complicaciones y supervivencia.

Resultados: Se incluyeron un total de 13 pacientes, la morfología más frecuente fue la L2, el inmunofenotipo más frecuente fue de células precursoras B, se documentó remisión en 12 pacientes, la supervivencia global fue de 60%, el grupo de alto riesgo tuvo una supervivencia de 50% a 24 meses.

* Autor para correspondencia: Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dr. Márquez N° 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D.F., México. Correo electrónico: phalomi@hotmail.com (Miguel Ángel Palomo-Colli).

KEYWORDS

Acute lymphoblastic leukemia; Down syndrome; Outcome; Complications; Mexico.

Down's syndrome in childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical characteristics and treatment outcome in *Hospital Infantil de México Federico Gómez*

Abstract

Introduction: Down syndrome (DS) is the most common aneuploidy in human. DS patients have an increased risk of developing acute leukemia. Prognosis and results are different from the general population; children with DS have worse outcome in terms of survival.

Material and methods: Retrospective study of a cohort of patients with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia (ALL) treated at the *Hospital Infantil de México Federico Gómez* between January 2000 and December 2010. We analyzed the diagnostic features, complications and survival.

Results: Thirteen patients were included, the most frequent morphology was L2, and B-cell precursor was the most common immunophenotype, remission was documented in 12 patients. Overall survival was 60%, and the high-risk group had a 50% survival at 24 months.

Introducción

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21 constitucional, es la aneuploidía humana más frecuente, con una incidencia de uno en cada 700 nacimientos. Cerca de 80 fenotipos clínicos diferentes han sido identificados en las personas con SD. Este síndrome tiene un espectro amplio de anomalías clínicas siendo las más comunes el deterioro cognitivo, las malformaciones cardíacas y la dismorfia craneofacial, por otra parte se ha notado que existen alteraciones en la hematopoyesis como macrocitosis, cuenta anormal de plaquetas y un incremento en la incidencia de trastorno mieloproliferativo transitorio (TMT), leucemia aguda megacarioblástica y leucemia linfoblástica aguda (LLA)¹.

Se ha estimado que entre el 4% y 10% de los niños con SD nacen con TMT, una enfermedad clonal que se caracteriza por megacarioblastos inmaduros en el hígado fetal y sangre periférica, aunque el TMT desaparece espontáneamente en la mayoría de los casos, se considera como un síndrome pre-leucémico y aproximadamente 20% de los niños diagnosticados con TMT, desarrollará leucemia aguda megacarioblástica dentro los primeros 4 años de vida. La historia natural de la leucemia aguda en los niños con SD, sugiere que la trisomía 21 contribuye funcional y directamente a la transformación maligna de las células hematopoyéticas. Sin embargo, es importante señalar que el SD no es un síndrome de inestabilidad genómica clásico, ya que el riesgo general de desarrollar cáncer, en particular tumores sólidos, es menor en estas personas^{1,2}.

La asociación entre SD y leucemia ha sido bien documentada. Los niños con SD tienen un riesgo incrementado de padecer LLA, comparados con la población general. En estas leucemias predomina el fenotipo de células precursoras B, el fenotipo T suele ser extremadamente bajo. En cuanto a la edad al diagnóstico, no existen diferencias con respecto a la población general. Estudios recientes han revelado que la LLA en niños con SD, es un grupo heterogéneo de neoplasias y que tiene características propias, solo una quinta parte de ellas expresa las características citogenéticas que presentan las LLA en la población general. Existen rearrreglos que dan lugar a la expresión de un receptor de citocinas (CRLF2), que se detecta hasta en un 60% de los casos de LLA en

pacientes con SD, éstas son asociadas con mutaciones adquiridas en la vía JAK-STAT³⁻⁵.

Los niños con SD tienen un marcado incremento en la frecuencia de leucemias mieloides y linfoides. Se estima que el riesgo de SD y LLA es 10 a 20 veces mayor, que el de la población general. La razón de incidencia estandarizada varía de acuerdo a la edad, siendo de 56 para edades entre 0 a 4 años y de 10 para el rango entre 5 a 29 años. Este riesgo es mayor para leucemias mieloides agudas, 3.8 veces más en el rango de los 0 a 4 años con respecto a las linfoides, el riesgo acumulado de leucemias a los 5 años de vida es de 2.1%²⁻⁴.

Las características clínicas de presentación de la leucemia en la población con SD son similares, con un pico de incidencia a los 5 años de edad. En lo que respecta al inmunofenotipo, existe un claro predominio de leucemias de precursores de células B, con CD10, CD19 y CD79a positivos. A pesar de esto, existe baja prevalencia de las alteraciones genéticas relacionadas con este inmunofenotipo, como son la presencia de BCR/ABL, TEL/AML1 e hiperdiploidía⁶.

La anomalía citogenética más común en SD y LLA además de la trisomía 21, es la presencia de un cromosoma X extra, que se puede presentar en la mitad de los pacientes. El papel de la trisomía 21 continúa siendo un misterio, debido a que ésta es la alteración estructural cromosómica somática más frecuente en las LLA en población sin SD, sugiriendo que este cromosoma puede facilitar la leucemogénesis.

El pronóstico en los niños con SD y LLA es menos favorable que el de la población sin SD, en parte debido al incremento de la toxicidad, que se manifiesta por eventos de mucositis, infecciones y muerte durante los periodos intensos de quimioterapia. Esta mayor toxicidad se ha relacionado con aumento de los efectos del metotrexato, debido al exceso de actividad del transportador de folatos, codificado por un gen que se localiza en el cromosoma 21; también se ha observado un marcado efecto inmunosupresor de las antraciclina. Lo anterior ha llevado a considerar que los ajustes en la intensidad de dosis podrían reducir la toxicidad y ser la premisa inicial para mejorar el pronóstico en este grupo de pacientes, sin embargo esto es un error, pues esta reducción en las dosis no ha permitido igualar la supervivencia. Estudios recientes sugieren que el peor resultado de estos

Tabla 1 Características clínicas y de laboratorio, al diagnóstico de LLA en 13 pacientes con síndrome de Down

Caso N°	Sexo	Edad	Hemoglobina	Leucocitos	Plaquetas	A-H-E
1	Fem	7 años	8.6	18 880	60 000	A
2	Fem	5 años	7.7	82 500	22 000	H
3	Fem	6 años	8.1	37 600	2000	A
4	Mas	13 años	6.9	10 200	53 000	A
5	Fem	8 años	10.3	6500	56 000	-
6	Fem	8 años	4	65 900	9000	A-H-E
7	Fem	3 años	6.4	9300	32 000	A-H-E
8	Mas	5 años	7.7	53 000	8000	A
9	Mas	11 años	8.4	210 000	20 000	-
10	Mas	12a11m	9.8	6200	7000	A
11	Fem	1 año	10.3	37 100	277000	H-E
12	Fem	9 años	4.4	114 900	16 000	A-H
13	Mas	12 ^a 10m	10.5	205 000	51 000	-

Fem: femenino; Mas: masculino.

pacientes se debe principalmente a las propiedades genéticas de las células leucémicas, por lo que la reducción excesiva de dosis podría no ser apropiada. En la actualidad se sabe que el mal pronóstico es la baja prevalencia de alteraciones citogenéticas de pronóstico favorable, como son la fusión de genes *TEL/AML1* y las trisomías de los cromosomas 4 y 10⁶⁻⁸.

Material y métodos

Este estudio incluyó niños con SD y LLA diagnosticados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante el periodo comprendido de 1° de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2010, todos ellos debían ser menores de 18 años y no haber recibido tratamiento previo.

Para los propósitos de análisis, los pacientes se categorizaron en riesgo estándar y alto, de acuerdo a los criterios del *National Cancer Institute*. El riesgo estándar incluyó niños con edad al diagnóstico entre uno y 9 años, cuenta de leucocitos menor de 50,000/ μ L. El grupo de alto riesgo incluyó a pacientes con edad menor de un año y mayor de 9 años, con cuenta de leucocitos mayor de 50,000/ μ L al momento del diagnóstico.

Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo al riesgo, con el protocolo que se maneja en nuestra Institución (Protocolo LLA HIM 2004). La fase de inducción incluye los fármacos vincristina, dexametasona, daunorrubicina, l asparaginasa, etopósido, arabinósido de citosina, que va seguida de consolidación con metotrexato a dosis altas, con rescates de ácido fólico, y mantenimiento de acuerdo al riesgo; se administra quimioterapia intratecal triple.

El análisis de supervivencia fue realizado empleando el método de Kaplan-Meier. La supervivencia global (SG) fue medida de la fecha del diagnóstico, a la fecha de muerte por cualquier causa o fecha de último contacto.

Resultados

Se incluyeron un total de 13 pacientes con el diagnóstico de SD y LLA, en el periodo referido. Ocho (61.5%) fueron del sexo femenino, lo que representa una relación hombre:mujer de 1:1.6.

La edad media al diagnóstico fue de 93.6 meses (DE \pm 46.3), con intervalo de edad de 12 a 156 meses. Los principales signos encontrados a la exploración física fueron los del síndrome infiltrativo: adenopatías (61.5%), hepatomegalia (23%) y esplenomegalia (23%) (tabla 1).

Con respecto a las alteraciones en la biometría hemática inicial, 11 pacientes (84.6%) presentaban anemia, con valores de hemoglobina por debajo de 10 g/dL, cumpliendo en el 18.2% de ellos, con criterios de anemia severa (cifras de hemoglobina menores a 6 g/dL).

Existió trombocitopenia en 12 de los casos, sólo un paciente tuvo una cifra de plaquetas normales. La hiperleucocitosis, definida como una cifra mayor a $100 \times 10^3/\text{mm}^3$, se observó en 3 casos (23%); 3 pacientes (23%) tenían leucocitos dentro de valores normales para la edad al diagnóstico.

En lo que respecta a alteraciones bioquímicas, todos los pacientes tuvieron cifras de ácido úrico por arriba de las esperadas para la edad y género al momento del diagnóstico, requiriendo manejo para hiperuricemia.

De acuerdo a la clasificación del grupo franco-americano-británico, 9 casos fueron de morfología L2 (69.2%) y 4 casos L1 (30.8%) (fig. 1).

El inmunofenotipo de estirpe celular B (pre-B), se encontró en 11 pacientes (84.6%) y en 2 casos se cumplieron criterios para clasificar a la leucemia como bifenotípica.

De los 13 pacientes estudiados, 4 tuvieron una alteración citogenética adicional a la trisomía 21, que fue t(1; 19) en 2 casos y t(12; 21), t(9; 22) e hiperdiploidía en un caso para cada una (tabla 2).

Tabla 2 Características clínicas y paraclínicas de los pacientes con síndrome de Down y LLA, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (2000-2010)

Género (masculino:femenino)	5:8
Edad promedio en meses	93.6 (DE 46.3)
Biometría hemática	
Hemoglobina	N° Pacientes (%)
> 10g/dL	2 (15.4)
6-10 g/dL	9 (69.2)
< 6g/dL	2 (15.4)
Leucocitos	N° Pacientes (%)
< 20x103/mm3	5 (38.5)
20-50x103/mm3	3 (23)
> 50x103/mm3	5 (38.5)
Plaquetas	N° Pacientes (%)
< 10,000/ul	4 (30.8)
10,000-150,000/ul	8 (61.5)
> 150,000/ul	1 (7.7)
Características clínicas	N° Pacientes (%)
Adenopatías	8 (61.5)
Hepatomegalia	3 (23)
Esplenomegalia	3 (23)
IPSNC*	2 (15.4)
Características paraclínicas	
Inmunofenotipo	N° Pacientes (%)
B	11 (84.6)
Bifenotipo	2 (15.4)
Citogenética	N° Pacientes (%)
t(1:19)	2 (15.4)
t(9:22)	1 (7.7)
t(12:21)	1 (7.7)
Hiperdiploidía	1 (7.7)

*Infiltración a sistema nervioso central.

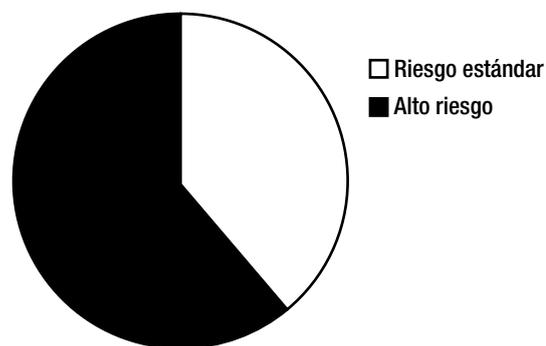
En lo que respecta a la respuesta al tratamiento, 12 niños presentaron remisión morfológica al día 14, evaluada mediante el porcentaje de blastos en médula ósea (< 5%). Sólo un caso mostró resistencia primaria con falla a la inducción y comportamiento refractario, este paciente falleció por complicaciones relacionadas a la progresión de la leucemia.

Cuatro pacientes presentaron recaídas, que fueron a médula ósea en 3 casos y en uno, la recaída fue aislada a sistema nervioso central. Todas ellas ocurrieron durante el primer año de tratamiento, y no remitieron con los esquemas empleados para el manejo de recaídas en nuestra Institución.

Todos los pacientes tuvieron complicaciones relacionadas con el tratamiento. La mucositis y la fiebre asociada a neutropenia fueron las más frecuentes, 12 pacientes (92.3%)

Tabla 3 Complicaciones relacionadas a los fármacos utilizados en la inducción a la remisión en los pacientes

Complicación	n (%)
Mucositis	12 (92.3%)
Fiebre y neutropenia	12 (92.3%)
Neumonía	4 (30.7%)
Sepsis	3 (23%)
Colitis neutropénica	3 (23%)
Aspergilosis	2 (15.4%)
Pancreatitis	2 (15.4%)
Diabetes mellitus secundaria	2 (15.4%)

**Figura 1** Grupos de riesgo según criterios de Roma NCI. Riesgo estándar y alto.

presentaron al menos uno de estos eventos adversos, de grados 3 o 4 a lo largo del tratamiento.

Los cuadros infecciosos más frecuentes fueron neumonía, que se presentó en 4 casos, (30.7%), y sepsis en 3 casos (23%). Las complicaciones abdominales más comunes incluyeron colitis neutropénica, que ocurrió en 3 pacientes, y pancreatitis en 2 casos (15.4%). La infección pulmonar por *Aspergillus* se documentó en 2 de los pacientes (15.4%). Observamos también diabetes mellitus secundaria al uso de esteroide en 2 casos (tabla 3).

Debido a esta toxicidad, algunos pacientes precisaron ajuste en la dosis de quimioterapia o retraso de la misma. Las reducciones de dosis se hicieron únicamente en metotrexato y las dosis de otros fármacos fueron las mismas, que las utilizadas para pacientes sin SD.

A pesar de la buena respuesta temprana al tratamiento, las complicaciones por la inmunosupresión, propia de la enfermedad y adquirida por el tratamiento, generaron una mortalidad del 38.5% en los pacientes incluidos. El choque séptico fue causa directa de muerte en 4 de los 5 fallecimientos de esta serie. El paciente que falleció con progresión de la enfermedad, desarrolló tuberculosis meníngea y neumonía nosocomial, las cuales fueron las causas de muerte registradas (tabla 4).

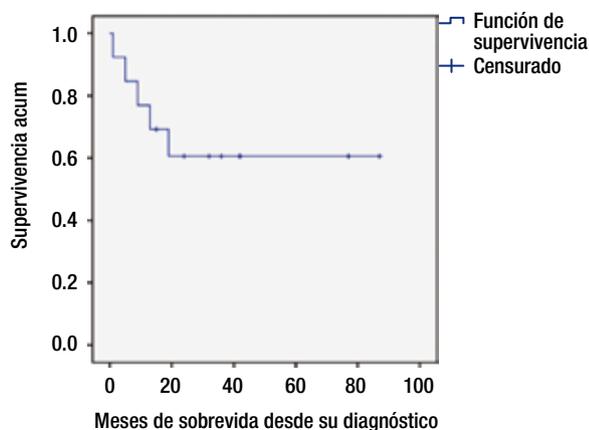


Figura 2 Supervivencia global.

La SG en el grupo de bajo riesgo fue de 80% a 5 años, y de 55% para el grupo de alto riesgo (figs. 2 y 3).

Discusión

Como se ha referido en la literatura médica, el niño con SD y LLA tiene características clínicas y biológicas diferentes, a las de los pacientes sin SD. Una diferencia observada en nuestra cohorte de pacientes fue la edad de presentación, ya que la edad media al diagnóstico fue de 7.8 años, que es significativamente mayor a la de los pacientes con LLA sin SD. El resto de características clínicas fueron similares a las de los pacientes sin SD, predominando las relacionadas con el síndrome infiltrativo, es de notar que la fiebre no es una manifestación común en este grupo. Las alteraciones en la biometría hemática, que reflejan el grado de disfunción de la médula no exhibieron características distintas a lo reportado en la literatura médica. El inmunofenotipo más frecuente, como se describe en la mayoría de los reportes fue de precursores de células B, en la mayoría de los casos. Encontramos alteraciones cromosómicas adicionales a la trisomía 21 en 4 pacientes; en un niño la presencia de cromosoma *Philadelphia*.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, en este pequeño grupo hubo un paciente en quien nunca remitió la leucemia. En la literatura médica se reporta que con los esquemas actuales de tratamiento, menos del 3% de los pacientes muestran este comportamiento.

Todas las recaídas se presentaron durante el primer año del tratamiento, y en todos los casos desarrollaron un comportamiento refractario. Es muy probable que en este patrón de falla a tratamiento estén implicados factores de resistencia genética.

En la actualidad, sabemos que uno de los factores que influyen en el peor pronóstico de los niños con SD y LLA, es la mayor incidencia de procesos infecciosos a los que son susceptibles debido a las alteraciones del sistema inmune, sumadas a los efectos de la quimioterapia, principalmente los relacionados con los antimetabolitos como el metotrexato y la citarabina, así como con las antraciclinas. Asimismo, los ajustes de dosis que en general se realizan con el objetivo de disminuir los eventos adversos del tratamiento impactan

Tabla 4 Resultados al tratamiento de los pacientes con síndrome de Down y LLA

Respuesta al tratamiento	N° Pacientes (%)
Remisión	12 (92.3)
Sin remisión	1 (7.7)
Recaídas	Médula ósea 3 (23)
	SNC 1 (7.7)
Defunciones	5 (38.5)
En vigilancia	8 (61.5)

SNC: sistema nervioso central.

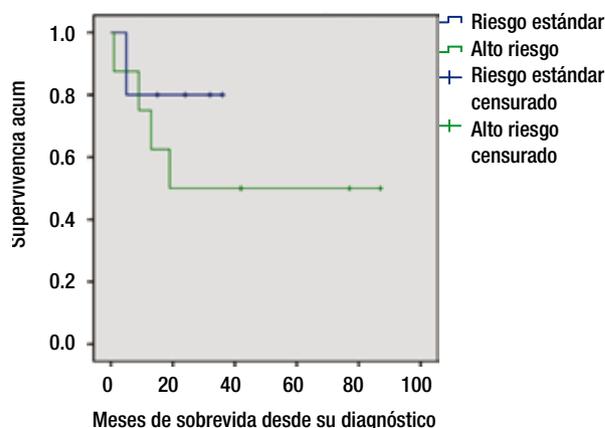


Figura 3 Supervivencia global por grupo de riesgo.

también en el resultado a largo plazo, ya que pueden favorecer recaídas, debido a la disminución de la intensidad de dosis. Las complicaciones relacionadas con el daño a mucosas, neutropenia y fiebre, se presentaron casi en la totalidad de los pacientes de nuestra serie y determinaron la necesidad de reducir las dosis altas de metotrexato, siendo posible que tanto los atrasos en el tratamiento debidos a las complicaciones, como la reducción en la dosis de metotrexato hayan contribuido en el desarrollo de recaídas.

Otro aspecto a destacar es que el niño con SD tiene hiperuricemia como parte de las características biológicas que lo distinguen, y durante el tratamiento del síndrome de lisis tumoral, al diagnóstico o en recaídas, se debe tener en cuenta que no en todos estos pacientes se normalizarán las cifras de ácido úrico a pesar del manejo enérgico del síndrome de lisis tumoral.

La SG en este grupo fue inferior con respecto a la descrita por el *Childrens Cancer Group*, el cual reporta 75%, pero dentro de un rango aceptable de acuerdo a los protocolos de tratamiento del grupo BFM 81, 83, 86, y 90, donde el

resultado fue peor para los pacientes con SD y LLA en comparación con aquellos sin SD.

Conclusiones

El tratamiento de los niños con SD y LLA continúa siendo variable de acuerdo a los protocolos y grupos de tratamiento, se ha observado que tienen características biológicas únicas y que el impacto en el pronóstico no se debe a las modificaciones en la intensidad de dosis, es muy probable que el mayor impacto para igualar los resultados en este grupo sean realizados en un diagnóstico precoz; también es importante mejorar las estrategias del tratamiento de las complicaciones, así como conocer los riesgos a los cuales está expuesta esta población.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. James R, Ligtfoot T, Simpson J, et al. Acute leukemia in children with Down's syndrome : the importance of population based study. *Haematologica* 2008;93:1262-1263.
2. Ross JA, Spector LG, Robison LL, et al. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:8-12.
3. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risk of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 2000;355:165-169.
4. Malinge S, Izraeli S, Crispino JD. Insights into the manifestations, outcomes and mechanism of leukemogenesis in Down syndrome. *Blood* 2009;113:2619-2628.
5. Hertsberg L, Vendramini E, Ganmore I, et al. Down syndrome acute lymphoblastic, highly heterogeneous disease in which aberrant expression of CRLF2 is associated with mutated JAK2: a report from the international BFM Study Group. *Blood* 2010;115:1006-1017.
6. Whitlock JA, Sather HN, Gaynon P, et al. Clinical characteristics and outcome of children with Down syndrome and acute lymphoblastic leukemia: a Children's Cancer Group Study. *Blood* 2005;106:4043-4049.
7. Shah N, Al-Ahmari A, Al-Yamani A, et al. Outcome and toxicity of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:14-19.
8. Meissner B, Borkhardt A, Dilloo D, et al. Relapse, not regimen-related toxicity, was the mayor cause of treatment failure in 11 children with Down syndrome undergoing haematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2007;40:945-949.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Herramientas moleculares y su utilidad en el cáncer pediátrico

Arturo Ramírez-Pacheco*, Silvia Selene Moreno-Guerrero y Aurora Medina-Sanson

Departamento de Hemato-Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Diagnóstico molecular; Cáncer pediátrico; México.

Resumen El objetivo del diagnóstico molecular es la identificación de cambios en la secuencia o en la expresión de genes críticos para el desarrollo de cáncer, mediante técnicas de biología molecular. Estas técnicas se caracterizan por una alta sensibilidad, lo que permite realizar un diagnóstico preciso.

Los hallazgos moleculares al diagnóstico proporcionan información acerca de factores predictivos de respuesta terapéutica y en el pronóstico en muchos casos. Asimismo, permiten detectar la presencia de enfermedad mínima residual en pacientes en remisión clínica. También permiten el análisis de mutaciones en genes supresores y oncogenes, útil en el diagnóstico y en algunos casos para predecir la respuesta de las células tumorales a los fármacos antineoplásicos. Los avances en el desarrollo y la aplicación de nuevas tecnologías para el análisis molecular han contribuido de forma significativa al entendimiento de la genética y patogénesis molecular del cáncer pediátrico, y su relación con el pronóstico de la enfermedad.

En el futuro la utilización de estas herramientas permitirá la identificación de nuevos biomarcadores útiles en el diagnóstico, definición del pronóstico y seguimiento de las distintas neoplasias, además del reconocimiento de nuevos blancos moleculares para el desarrollo de fármacos antineoplásicos con mayor actividad antitumoral, mayor selectividad y con menores efectos adversos.

KEYWORDS

Molecular diagnosis; pediatric cancer; Mexico.

Molecular tools and their use in pediatric cancer

Abstract The aim of molecular diagnosis is the identification of changes in the sequence or expression of critical genes for cancer development, through molecular biology techniques. These techniques are characterized by a high sensitivity, which allows an accurate diagnosis. Molecular findings at diagnosis provide information about predictors of treatment response and

* Autor para correspondencia: Laboratorio de Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dr. Márquez N° 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: 5228 9917, ext. 2357. Correo electrónico: artur_tauro@yahoo.com.mx (Arturo Ramírez-Pacheco).

prognosis in many cases. Similarly, allow the detection of minimal residual disease in patients with clinical remission. They also enable mutational analysis of suppressor genes and oncogenes, useful in diagnosis and in some cases, to predict response of tumor cells to antineoplastic agents.

Advances in the development and application of new technologies for molecular analysis have contributed significantly to the understanding of genetics and molecular pathogenesis of pediatric cancer and their relationship with the prognosis of the disease.

In the future the use of these tools will allow the identification of new biomarkers useful in diagnosis, prognosis definition and monitoring of different neoplasms and the recognition of new molecular targets for the development of anticancer drugs with increased antitumor activity and higher selectivity with fewer adverse effects.

Introducción

En la actualidad el cáncer es un problema muy importante de salud pública, siendo la segunda causa de mortalidad infantil en los niños mayores de 4 años de edad, sólo superada por los accidentes. En México, el cáncer pediátrico pasó del décimo tercer lugar como causa de muerte, al segundo lugar entre la población de 1 a 14 años a partir del año 2000.

Esta enfermedad se caracteriza por la acumulación de alteraciones genéticas en oncogenes, genes supresores y genes reparadores de ADN; que producen alteraciones en la expresión de los mismos o en su función. Es por esto que el comportamiento de la célula cancerosa es distinto al de la célula normal, ya que las células malignas tienen un crecimiento potencialmente indefinido, son capaces de invadir tejidos circundantes y tienen la capacidad de diseminación a distancia a otros sitios del organismo.

La investigación de las alteraciones genéticas de las enfermedades neoplásicas ha permitido conocer la existencia y localización de una serie de genes críticos, en el desarrollo de cáncer. Lo que ha llevado no sólo a un mejor conocimiento de los mecanismos moleculares de los diversos tipos de cáncer, sino que tiene también implicaciones directas en la práctica clínica.

Este conocimiento ha permitido la identificación de portadores de mutaciones germinales que predisponen al desarrollo de algunos tipos de cáncer hereditario, ha sido útil en la identificación de marcadores moleculares de utilidad para el diagnóstico, la caracterización de anomalías genéticas relacionadas con el pronóstico de la enfermedad. El avance en la investigación genética y molecular es imprescindible para el desarrollo de nuevos tratamientos y métodos, para prevenir y disminuir los efectos secundarios de la quimioterapia.

El diagnóstico molecular tiene el objetivo de identificar las alteraciones que por diferentes mecanismos afectaron la estructura o secuencia de estos genes críticos, para el desarrollo de cáncer. Este diagnóstico se realiza mediante técnicas de biología molecular que se caracterizan por una alta sensibilidad y especificidad, lo que permite realizar un diagnóstico preciso, incluso antes de que el cáncer se manifieste clínicamente, permiten además determinar la presencia de enfermedad mínima residual en pacientes con remisión clínica.

El análisis de mutaciones en genes que promueven la proliferación celular, incluyendo factores de crecimiento y sus

receptores, transductores de señales, factores de transcripción o inhibidores de la apoptosis (oncogenes), o de genes que regulan negativamente la división celular (genes supresores de tumores), es útil en el diagnóstico y en la estratificación pronóstica de diversas neoplasias.

Por otra parte, la identificación de variantes en los genes que metabolizan o transportan fármacos, puede ser de utilidad en la predicción de la respuesta a fármacos antineoplásicos y en la identificación de pacientes con mayor riesgo de toxicidad.

Por estas razones, los estudios de genética molecular en cáncer han adquirido una relevancia trascendental. En este artículo, se analizan algunas de las principales técnicas moleculares y sus aplicaciones en diversos tipos de cáncer pediátrico.

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

La PCR, descrita por Kary Mullis en 1985, amplifica secuencias específicas de ADN obtenido de cualquier tipo de tejido o muestra biológica (ADN molde). La reacción se realiza mezclando en un amortiguador con pH neutro, el ADN molde con los iniciadores (*primers*) específicos del gen que se quiere analizar, los desoxinucleótidos trifosfatos (dATP, dCTP, dTTP y dGTP), iones Mg^{2+} y la enzima Taq polimerasa.

El proceso incluye 3 pasos principales, el primero es la desnaturalización del ADN, para lo cual se requiere una temperatura de 94°C o 95°C, lo que favorece el rompimiento de los puentes de hidrógeno entre las bases del ADN, para separar las 2 cadenas que forman la doble hebra de la molécula; el segundo paso es la alineación de los iniciadores, para lo cual se disminuye la temperatura entre 50°C y 70°C; y el tercero corresponde a la extensión o elongación (de la cadena complementaria), lo cual se efectúa a una temperatura de 72°C, a la cual actúa la enzima polimerasa, que copia la secuencia del gen seleccionado. Estos pasos se repiten por varios ciclos, generalmente entre 20 y 30, y al final de la reacción las cadenas nuevas vuelven a ser duplicadas por la polimerasa, lo que resulta en la producción exponencial de millones de copias del gen o segmento de ADN específico sometido al proceso (fig. 1)¹⁻³.

La técnica de PCR es muy versátil, ya que puede adecuarse a ciertas necesidades, dependiendo del proceso y objetivo del análisis. Actualmente, se emplean diferentes modalidades de esta técnica para analizar el material genético con el fin de estudiar y diagnosticar diversas patologías.

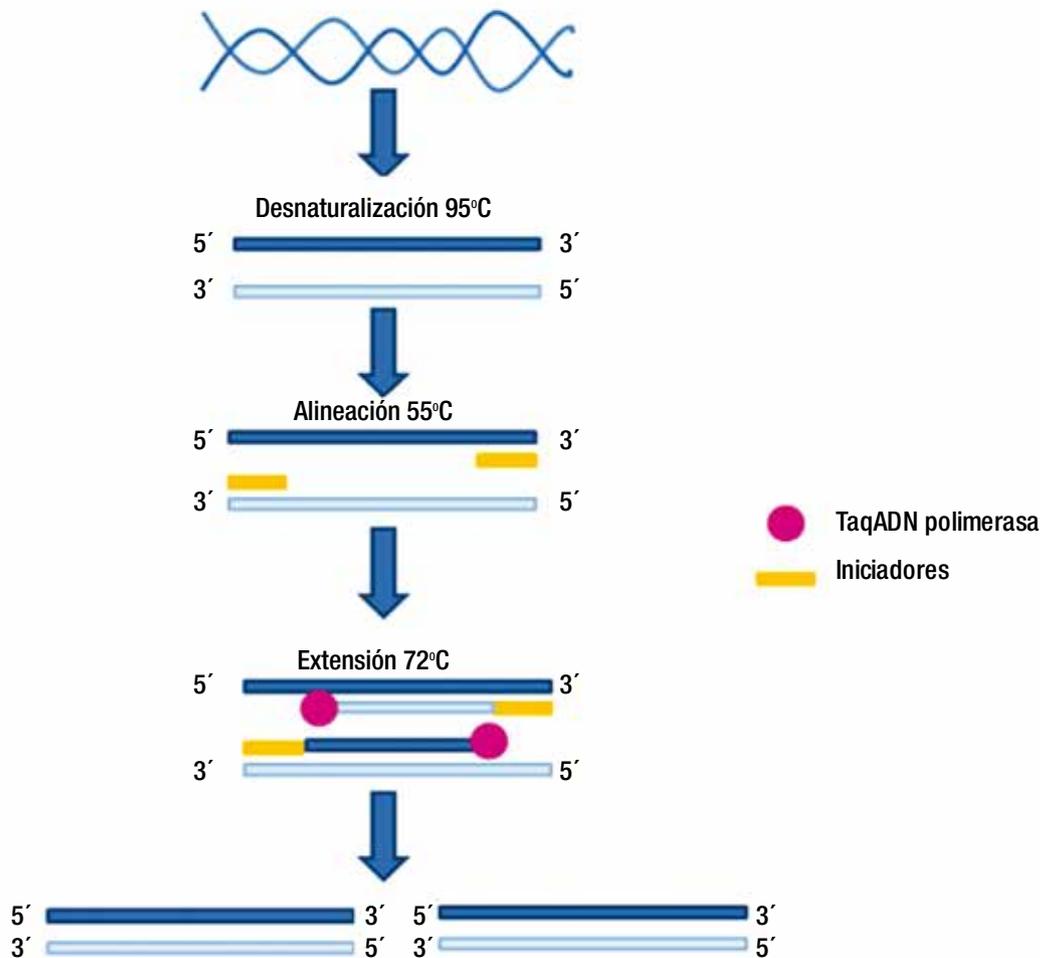


Figura 1 Esquema general de las etapas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

RT-PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa - Transcripción Reversa)

La técnica de RT-PCR se utiliza para la detección y amplificación de ARN. Permite estudiar la expresión de determinados genes.

En primer lugar se extrae el ARN de las células en estudio, el cual es posteriormente transcrito a ADN mediante una transcriptasa inversa. Por cada molécula de ARN, se sintetiza una molécula de ADN complementario (cADN) (fig. 2). A partir de aquí se aplica la técnica de PCR, lo que permite una detección de la expresión de ARN mucho más sensible que con *Northern blot* o con hibridación *in situ*^{3,4}.

Una alteración o cambio en la información genética se conoce como mutación, y puede resultar en el desarrollo de una enfermedad. Cuando estas alteraciones afectan la estructura de uno o varios cromosomas se denominan mutaciones cromosómicas, y éstas a su vez pueden ser numéricas y estructurales. Las alteraciones cromosómicas estructurales pueden ser deleciones, duplicaciones, inversiones o traslocaciones.

En las leucemias de la edad pediátrica, tanto linfoblásticas como mieloides, al igual que en diversos tumores sólidos, se han identificado alteraciones cromosómicas que se repiten de manera consistente, muchas de las cuales tienen un significado pronóstico y determinan el tipo de tratamiento que recibirá el paciente^{5,6}. La mayoría de estas alteraciones cromosómicas corresponden a traslocaciones. La técnica de RT-PCR ha sido particularmente aplicable en la detección de los transcritos de fusión resultantes de estas traslocaciones.

Un ejemplo es la t(9;22), también llamada cromosoma Filadelfia (Ph), del que deriva un oncogén conocido como *BCR-ABL*. En la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de la edad pediátrica, el cromosoma Ph+ está presente en 2% al 4% de los casos y se considera un factor de mal pronóstico, debido a que las proteínas de fusión BCR-ABL presentan actividad aumentada de tirosina cinasa y confieren resistencia a la quimioterapia^{6,8}.

La translocación t(12;21) (p12;q22) que ocasiona la fusión de los genes TEL y AML1, se presenta con una frecuencia de aproximadamente 25% en pacientes pediátricos con LLA, y se asocia con un buen pronóstico y una supervivencia libre

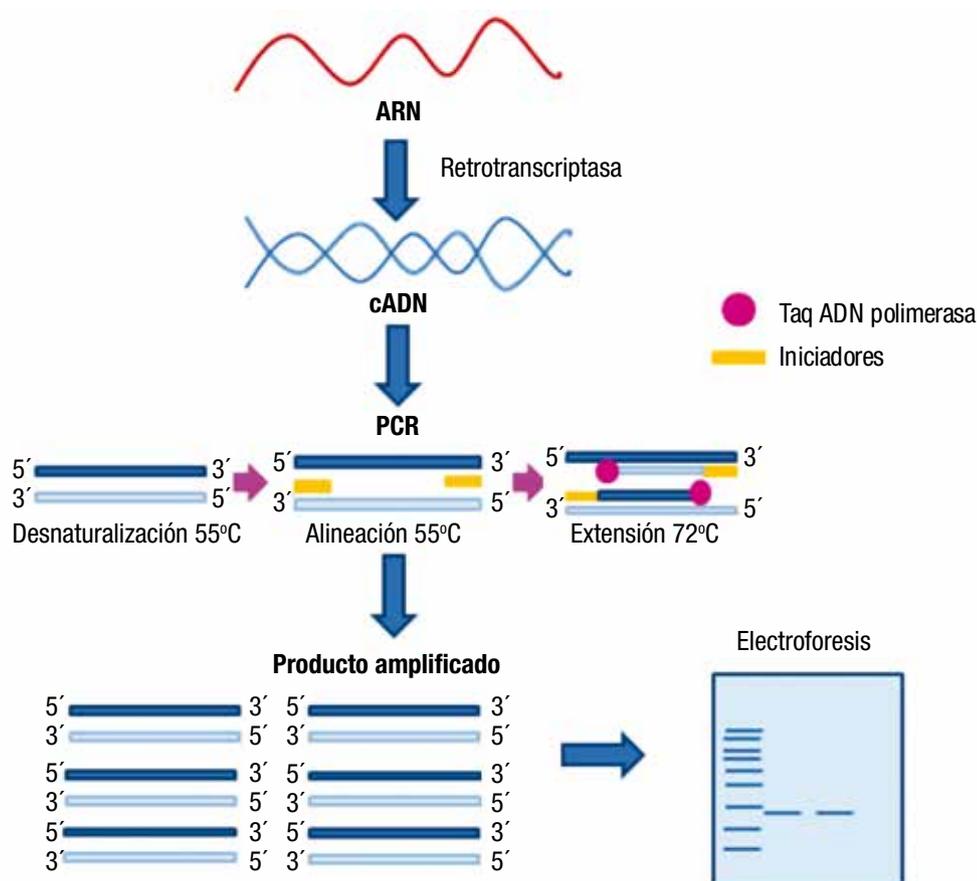


Figura 2 Esquema general de la técnica RT-PCR. Se obtiene cADN por medio de una transcriptasa inversa, que utiliza ARN como molde para la obtención de la molécula de cADN, a partir de la cual se amplifica la secuencia de interés con una reacción de PCR convencional, y el fragmento es finalmente visualizado en un gel de electroforesis.

de enfermedad de 85% a 90%⁹. Las traslocaciones t(1;19), t(9;22) y t(4;11) son alteraciones de mal pronóstico, que además se asocian con falla terapéutica. Las últimas 2 se consideran factores de mal pronóstico, independientemente de la edad y cuenta de leucocitos al diagnóstico. La t(9;22) y la t(4;11) están presentes en 10% de todas las LLA de alto riesgo¹⁰. La traslocación t(4;11)(q21;23), produce la fusión de los genes *MLL* y *AF4* y los lactantes menores de un año que presentan esta alteración, tienen una supervivencia del 10% a 30% cuando son tratados sólo con quimioterapia¹¹. Debido a lo anterior, en los pacientes menores de un año con t(4;11) está indicado el trasplante de progenitores hematopoyéticos en primera remisión.

El 85% de los pacientes pediátricos con leucemia mielooblástica aguda (LMA) presenta alteraciones cromosómicas, que originan genes de fusión. La presencia de algunas de ellas se asocia a determinados tipos de leucemias mieloblásticas, y en diversos estudios su presencia se ha relacionado con el pronóstico de la enfermedad¹².

En el subtipo M2 se encuentra la translocación (8;21) (q22;q22) y la translocación (15;17) (q22;q12), es característica del subtipo M3. Los pacientes con la t(15;17) presentan

una buena respuesta al tratamiento con ácido transretinoico (ATRA) y este conocimiento modificó radicalmente el pronóstico de las leucemias promielocíticas, que antes de la introducción del ATRA se asociaban a alta mortalidad por coagulopatía y que actualmente, se consideran de buen pronóstico cuando se maneja en combinación de ATRA y quimioterapia¹³.

La técnica RT-PCR que tiene una sensibilidad 100 veces superior a la citogenética, por eso se ha utilizado para detectar la enfermedad mínima residual (EMR) en numerosos pacientes en remisión, a través de la identificación de traslocaciones específicas de células leucémicas, de rearrreglos del gen de inmunoglobulinas de cadena pesada o genes del receptor de células T (TCR)⁶. La EMR consiste en la persistencia del clon anormal, aún en niveles bajos, durante y después de terminar el tratamiento, además de tener un significado pronóstico. Por lo tanto, dentro de las posibles aplicaciones de esta prueba es predecir la recaída inminente, siempre y cuando se efectúe la detección en forma seriada durante el curso de tratamiento. Otros han señalado que también sirve para estratificar grupos de riesgo^{14,15}.

La introducción de estas técnicas ha conducido a una nueva definición de remisión en la LLA, según la cual se considera remisión molecular cuando el nivel de EMR es menor de 1×10^{-4} (0.01%)¹⁶. Diversos trabajos reportan que los pacientes con EMR $\geq 1 \times 10^{-2}$ al finalizar la inducción, tienen un riesgo de recaída superior al 60% en el curso de los 3 años posteriores, en contraste con menos del 15% en los que no se detecta EMR^{17,18}. Con niveles $\geq 1 \times 10^{-3}$ después de la consolidación, se tiene un riesgo de recaída de aproximadamente el 70%¹⁸. Es importante saber que una prueba aislada con niveles altos no indica necesariamente falla terapéutica, pero si persistencia de células leucémicas residuales y puede ser una indicación para intensificar el tratamiento. La persistencia de EMR por más de 6 meses después de la inducción, o la reaparición de EMR se asocian con recaída¹⁹. Es por esto que la determinación de la EMR puede predecir el curso clínico de la enfermedad, y le permite al médico tomar las decisiones en cuanto al tratamiento.

La determinación de ciertas translocaciones en algunos tumores sólidos ha tenido implicaciones en la clasificación del tumor y en la elección del tratamiento. En el tumor de Ewing, la t(11;22), produce la fusión de los genes *EWS* (22q12) y *FLI-1* (11q24), además diversas combinaciones de los genes *EWS* y *FLI-1* y está asociada con un peor pronóstico de la enfermedad²⁰.

Los avances recientes en biología molecular han aumentado la comprensión de la patogénesis de los tumores cerebrales, particularmente en niños. El uso de las herramientas de diagnóstico molecular se está convirtiendo en componente fundamental del diagnóstico y clasificación de los tumores cerebrales en los niños, además de proporcionar una visión que conduce a la estratificación del tratamiento y al pronóstico de la enfermedad. Nuevos protocolos de tratamiento para algunos tumores cerebrales en los niños, incluyen el uso de biomarcadores para la identificación de subtipos moleculares y posibles estrategias de intervención²¹.

En neuroblastoma, la amplificación del oncogén *N-MYC*, puede ser determinada con RT-PCR cuantitativa, está asociada con tumores agresivos y pobre respuesta al tratamiento, sugiriendo el uso de tratamientos más intensos para estos pacientes²².

PCR-aninada o NESTED-PCR

Es una técnica de PCR muy sensible, en la que el producto de una amplificación es utilizado como molde para realizar una segunda amplificación con iniciadores que se ubican dentro de la primera secuencia amplificada, es decir, el primer producto de PCR se une a los cebadores y se hace de nuevo una amplificación dentro del amplicón inicial (fig. 3). Este tipo de PCR tiene la ventaja de brindar alta sensibilidad y especificidad. La especificidad aumenta porque se amplifica un amplicón obtenido previamente, los iniciadores sólo van a unirse en un sitio dentro de la molécula y el resultado será una única banda. Así se evitan posibles alineaciones inespecíficas de los iniciadores, con lo que aumenta la sensibilidad de la prueba^{3,23}.

Uno de los principales usos de esta técnica es la detección de infección por citomegalovirus (CMV), en pacientes sometidos a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Después de una infección primaria por CMV, el virus permanece

en forma latente en las células progenitoras hematopoyéticas CD34+ y en los monocitos de sangre periférica, sin causar enfermedad en pacientes inmunocompetentes. La reactivación viral ocurre en un estado de inmunodeficiencia; este proceso se ha estudiado principalmente en pacientes con trasplantes de células hematopoyéticas y de órganos sólidos²⁴. Un receptor de trasplante, que es seropositivo para CMV tiene un 70% de riesgo de reactivación. La infección por CMV puede presentarse 1-4 meses después del trasplante, ser asintomática u ocasionar falla del injerto. Se ha reportado la reactivación por CMV humano como causa de morbilidad y mortalidad, en pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia²⁵.

Es importante la implementación de técnicas que permitan detectar tempranamente la infección activa e iniciar medidas terapéuticas, que eviten complicaciones potencialmente mortales en los pacientes. Los métodos de biología molecular, como la PCR-aninada, ofrecen alta sensibilidad (95%) para el diagnóstico de infecciones por CMV, además permiten detectar la infección activa en casos de concentraciones leucocitarias muy bajas como ocurre en pacientes inmunodeprimidos^{26,27}. La detección por PCR de la infección activa es un indicador confiable, que anticipa riesgo elevado de padecer la enfermedad por CMV. La detección temprana del virus en plasma y orina, permite estimar el nivel de carga viral a la que el paciente está expuesto²⁸. La técnica de PCR-aninada presenta muchas ventajas en comparación con la técnica de antigenemia, la cual requiere cuentas leucocitarias altas, lo que con frecuencia no es posible en pacientes inmunodeprimidos²⁹.

Reacción en cadena de la polimerasa - polimorfismo conformacional de cadena sencilla (PCR-SSCP)

La PCR-SSCP se utiliza para la búsqueda de cierto tipo mutaciones, que incluyen sustituciones de bases, pequeñas inserciones, deleciones y reordenamientos^{4,30,31}.

Es un proceso donde los productos de PCR son desnaturados en cadena simples de ADN, luego renaturalizados para favorecer los apareamientos intracatenarios y finalmente, analizados en un gel no desnaturante de poliacrilamida. De esta manera, la estructura de cada hebra de ADN de un amplicón adoptará una estructura secundaria que depende de su secuencia nucleotídica. Debido a que las mutaciones puntuales modifican la conformación y alteran la movilidad electroforética, la migración en el gel del ADN silvestre será distinta a la del ADN que contiene la mutación (fig. 4). Así, 2 productos de PCR con diferencias puntuales en su secuencias, presentarán distintos patrones electroforéticos de los fragmentos de ADN monocatenarios.

Para que esta técnica sea eficiente y específica, es esencial la optimización de las condiciones. Los factores críticos incluyen las condiciones del corrimiento electroforético, especificidad de los iniciadores para la PCR, controles positivos y negativos.

Una de las principales aplicaciones de esta técnica en oncología es la identificación de mutaciones en el gen *TP53*, que codifica para una proteína nuclear involucrada en la regulación del ciclo celular, reparación de ADN y apoptosis (la

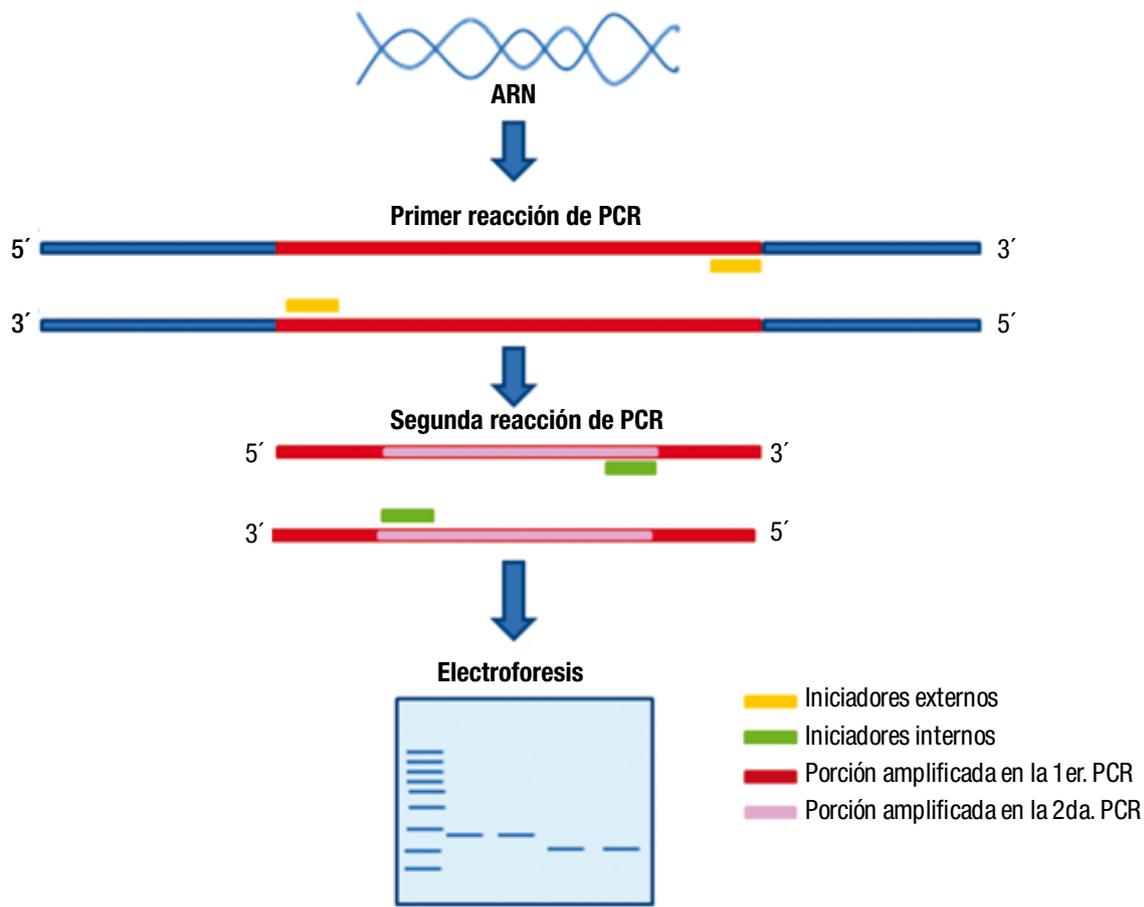


Figura 3 Esquema general de NESTED-PCR o PCR anidada. A partir de ADN se realiza una primera PCR con un par de iniciadores que flanquean la región de ADN a analizar y posteriormente, se realiza una segunda PCR, utilizando como molde el producto de PCR obtenido en la primera reacción y con un par de iniciadores de una región más pequeña incluida dentro de la primera región amplificada.

proteína p53). Cuando el ADN se daña, p53 bloquea la división celular en la fase G1, antes de entrar a la fase de síntesis, para que no se duplique el material genético afectado. Si el daño al ADN no puede repararse, p53 activa mecanismos que conducen a la célula hacia apoptosis. Además, la proteína p53 actúa como un factor de transcripción que se une a más de 300 diferentes elementos promotores en el genoma³²⁻³⁴.

La mutación germinal en el gen supresor de tumores *TP53* causa el síndrome de Li-Fraumeni, un síndrome de cáncer familiar que predispone al desarrollo de varios tipos de cáncer, incluyendo leucemia, sarcomas óseos y de tejidos blandos, cáncer de mama, carcinoma suprarrenal y tumores cerebrales. Su identificación permite brindar consejo genético a familias, que presentan esta afectación³⁵.

Debido a que el gen *TP53* está implicado en diversos tipos de cáncer, su detección se ha propuesto como un marcador temprano en la evolución de diferentes neoplasias, además de que el análisis de mutaciones de *TP53* puede ser útil en el seguimiento después del tratamiento^{35,36}.

Análisis de los fragmentos de restricción (RFLP, *Restriction Fragment Length Polymorphisms*)

Esta modalidad, basada también en la técnica de PCR, tiene diversas aplicaciones, que incluyen el análisis de huellas genéticas y pruebas de paternidad. Es muy utilizada en la detección de una gran variedad de polimorfismos genéticos, principalmente SNP (polimorfismos de un solo nucleótido), asociados muchos de ellos a la susceptibilidad a padecer diferentes enfermedades y que pueden ser biomarcadores de riesgo, pronóstico, y respuesta a determinado tratamiento.

Mediante esta técnica es posible amplificar millones de veces una secuencia específica, en donde esté contenido un sitio de restricción determinado. Una vez amplificada la región, el producto de PCR se digiere con la enzima de restricción adecuada, posteriormente los productos de restricción (fragmentos) se visualizan directamente mediante electroforesis en gel (fig. 5). Si 2 moléculas de ADN son cortadas

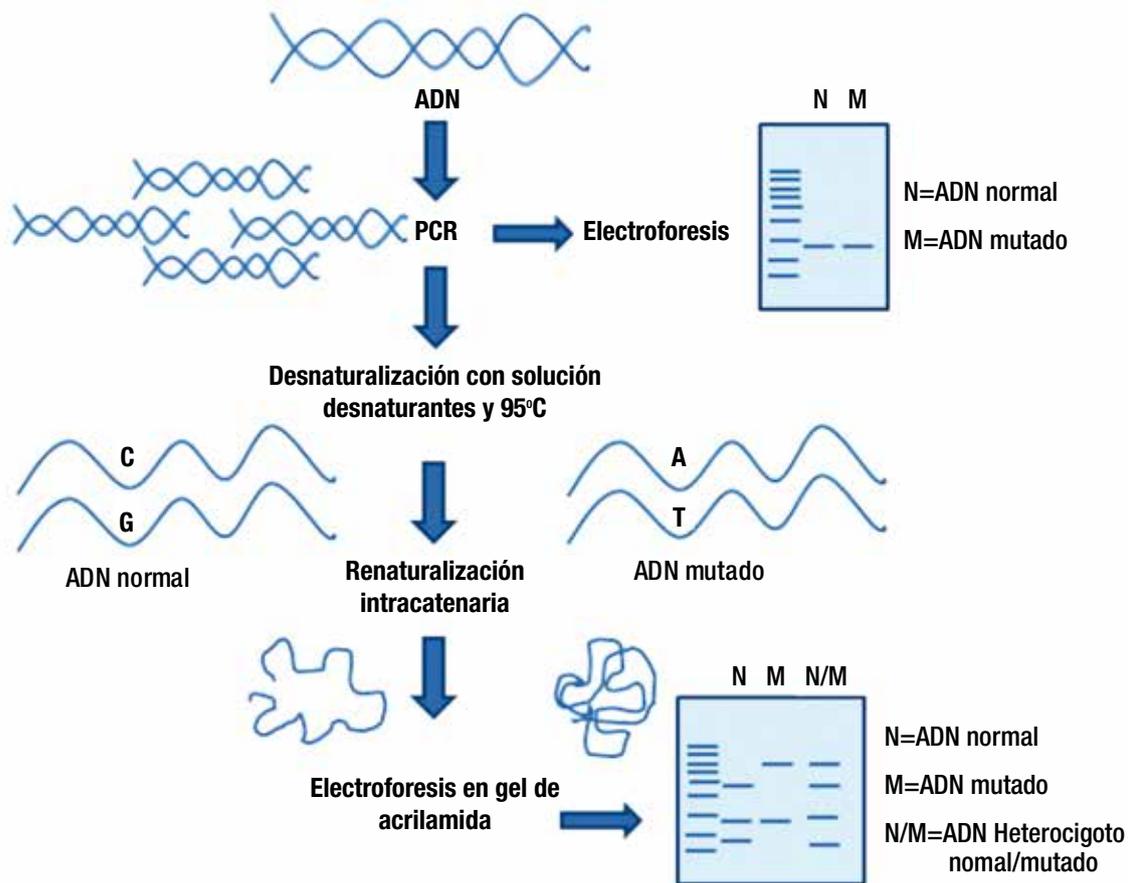


Figura 4 Esquema general de la técnica de PCR-SSCP (polimorfismo conformacional de una sola cadena). En este método se amplifica la región de ADN a analizar, las dobles cadenas se desnaturalizan y posteriormente se favorece una renaturalización intracatenaria, las diferencias en la secuencia de cada cadena le dan una conformación distinta a cada una de ellas, modificando el patrón de electroforesis.

con la misma enzima de restricción y difieren en un nucleótido, reconocido o no por esta enzima, la molécula resulta en fragmentos de diferente tamaño para cada individuo, esta diferencia en la longitud de los fragmentos de restricción es lo que se conoce como RFLP. Para emplear esta modalidad de PCR es necesario que la variante genética que se pretende identificar, genere o suprima un sitio de restricción para alguna endonucleasa conocida^{3,37}.

Como ejemplo de la utilidad de esta técnica en Oncología, está la determinación de las variantes genéticas del gen *TPMT* (Tiopurina S-Metil Transferasa), ya que la proteína para la que codifica este gen es una enzima que participa en el metabolismo de las tiopurinas como es la 6-Mercatopurina, medicamento utilizado en el tratamiento de pacientes con diversas neoplasias como es la LLA. Diversos SNP en este gen producen variantes con una baja actividad enzimática. Individuos portadores de estas variantes genéticas pueden presentar mielosupresión grave o fatal con dosis estándar de 6-Mercaptopurina. La identificación prospectiva de este grupo de pacientes puede prevenir complicaciones graves³⁸⁻⁴¹.

Esta técnica tiene la ventaja de requerir menor tiempo y cantidad de ADN, en comparación con el análisis de *Southern*. Es fácil de diseñar y no requiere instrumentos muy sofisticados. Además, implica menor costo en comparación con tecnologías como la secuenciación de ADN, sin disminuir con esto la confiabilidad de los resultados.

Análisis de quimerismo molecular

Una de las aplicaciones de la técnica de PCR en Oncología es el análisis de quimerismo, en pacientes sometidos a trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, siendo una herramienta importante en el monitoreo de estos pacientes. El estado de quimera es uno de los factores que determinan el curso del periodo postrasplante, y la posibilidad de rechazo o recaída. En el pasado no era posible establecer el tipo de quimerismo, ya que se utilizaban técnicas con poca sensibilidad y marcadores con bajo grado de polimorfismo, que requerían que el donante y el paciente fueran de diferente sexo. El análisis de secuencias polimórficas del ADN constituye un método informativo y versátil

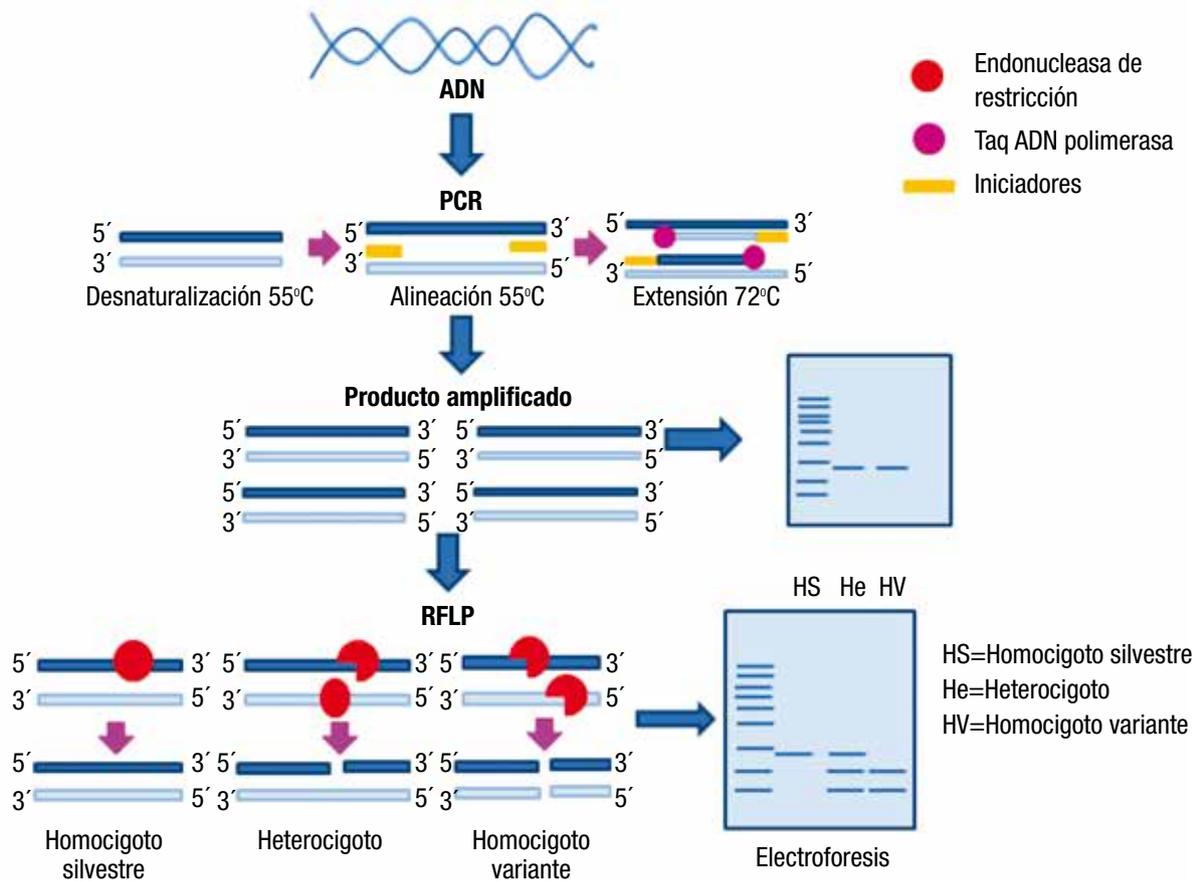


Figura 5 Análisis de polimorfismos por medio de PCR-RFLP. Se realiza la amplificación de un fragmento de ADN, posteriormente el producto de PCR es digerido con una enzima de restricción adecuada. En este caso la enzima reconoce el alelo variante generando 2 fragmentos, en el alelo silvestre se suprime el sitio de restricción (corte), por lo que el amplificado permanece sin digerir. Posteriormente, se separan los fragmentos por medio de electroforesis, obteniendo un patrón de bandas específico para cada genotipo.

para poder distinguir entre las células del donante y del receptor, su aplicación es independiente de la identidad del sexo.

En la actualidad, el análisis de quimerismo se realiza mediante la amplificación por PCR en el paciente y donador, de pequeñas zonas del ADN altamente polimórficas, como los VNTR (número variable de repeticiones en tándem) o STR (repeticiones cortas en tándem), con el objetivo de analizar varios de ellos y encontrar alguno diferente al que se le denomina marcador informativo, y que es útil para el estudio de quimerismo. Dentro de los marcadores más utilizados, se encuentran los genes *D1S80*, *HUMARA*, *TH01*, *D17S30*, *D1S111* y *APO-B*⁴².

Una de las ventajas de la técnica de PCR en el análisis de quimerismo es la alta sensibilidad, que permite detectar pequeñas poblaciones de células del donante o del receptor. Con el uso de esta técnica, es posible tener evidencias de un injerto establecido antes que las evidencias morfológicas aparezcan⁴³⁻⁴⁵.

Además, la utilización de esta técnica ha permitido realizar estudios de la evolución de la quimera y relacionar el

grado de quimerismo, establecido con el comportamiento del injerto y de la enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) en los diferentes regímenes de acondicionamiento. También ha posibilitado la detección precoz de la recaída en los pacientes trasplantados, y la administración oportuna de inmunoterapia adicional⁴⁶⁻⁴⁸.

FISH (Hibridación fluorescente *in situ*)

La hibridación fluorescente *in situ* (FISH) es un método molecular mediante el cual se detecta la cantidad, el tamaño y la ubicación de los segmentos de ADN y ARN, dentro de las células individuales en una muestra de tejido. Se basa en la capacidad del ADN de cadena simple para hibridar con ADN complementario. En esta técnica la muestra de ADN (cromosomas metafásicos o núcleos en interfase), se somete a un proceso de desnaturalización para separar las cadenas de la molécula, y una vez desnaturalizada se adiciona una sonda de ADN marcada con un fluoróforo, la cual se une al sitio específico del ADN. La luz emitida por la sonda se observa mediante un microscopio de fluorescencia (fig. 6). De esta

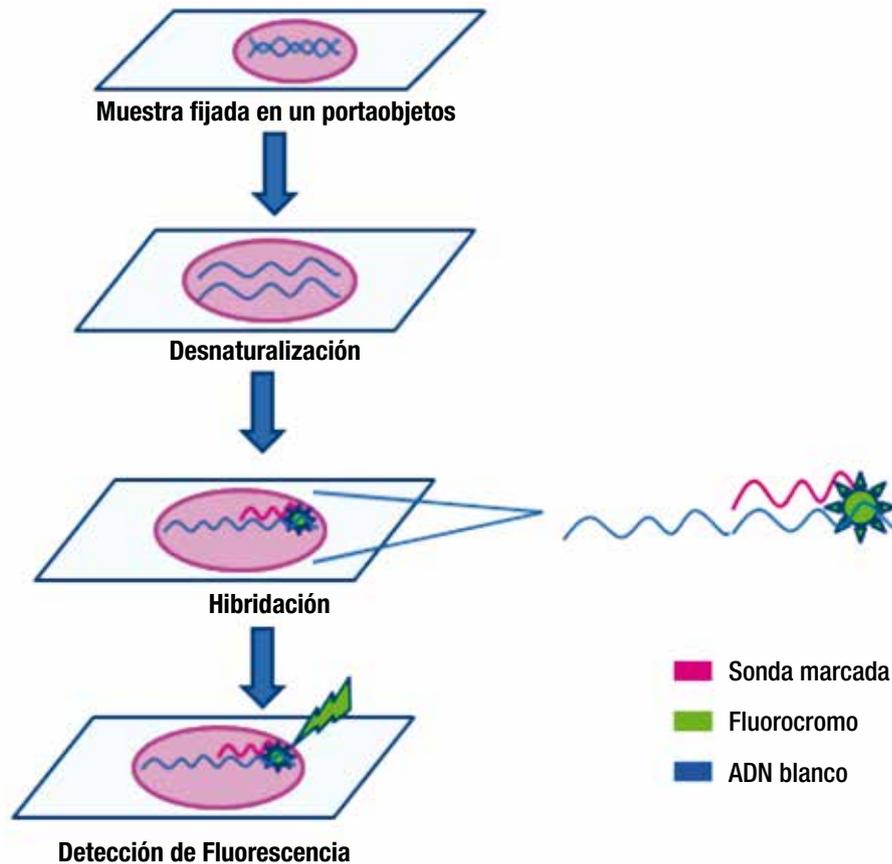


Figura 6 Hibridación fluorescente *in situ* (FISH). Empleando una muestra de tejido fijada en un portaobjetos se desnaturaliza el ADN dentro de las células del tejido a analizar, se adiciona la sonda marcada con un fluorocromo, la cual se unirá a su secuencia complementaria en el ADN blanco cuando esté presente la alteración genética o cromosómica buscada. La luz emitida por la sonda se observa mediante un microscopio de fluorescencia.

manera se confirman o descartan anomalías genéticas o cromosómicas^{4,49}.

En comparación con la citogenética, la prueba de FISH tiene la ventaja de poder identificar los cambios genéticos que son demasiado pequeños para ser vistos con un microscopio. Otra ventaja es que no tiene que ser efectuada en las células que se están dividiendo activamente. Otras pruebas sólo pueden realizarse hasta que las células hayan crecido en cultivo durante unas semanas y el proceso suele ser muy prolongado. Con la técnica de FISH los resultados pueden obtenerse en unos días. Además, la técnica de FISH es más sensible y confiable que la citogenética convencional, y es posible utilizar varios fluorocromos para discriminar blancos diferentes simultáneamente^{6,50-52}.

La prueba de FISH sirve para detectar anomalías genéticas relacionadas con el cáncer, es útil para el diagnóstico de algunos tipos de la enfermedad. En algunos casos, cuando el tipo de cáncer ha sido previamente diagnosticado, una prueba FISH también puede proporcionar información para

ayudar a predecir el resultado de un paciente y si es probable que respondan a los fármacos de quimioterapia. La técnica de FISH en oncología pediátrica puede identificar anomalías cromosómicas en leucemias, tales como t(9;22), t(4;11), t(12;21), entre otras, algunas de las cuales están asociadas con formas agresivas de la enfermedad. También puede detectar microdeleciones, duplicación cromosómica y amplificación de genes. La amplificación del oncogén *N-MYC*, en el neuroblastoma, puede ser determinada por PCR o FISH, se asocia con tumores agresivos y pobre respuesta al tratamiento, independiente de la edad y del estadio de la enfermedad, lo que ha llevado a usar protocolos terapéuticos más intensivos en este grupo de pacientes^{6,22,53,54}.

La incorporación de esta técnica molecular al tratamiento clínico de pacientes pediátricos con leucemias, linfomas y tumores sólidos tiene la ventaja de identificar translocaciones críticas y reordenamientos cromosómicos complejos, y definir la procedencia de segmentos cromosómicos involucrados en gran número de reordenamientos. Su combinación

con otras técnicas como la RT-PCR ayuda en el análisis de la actividad de genes supresores de tumores y oncogenes en núcleos interfásicos de tejidos tumorales, proporcionando grandes ventajas diagnósticas y terapéuticas⁵⁵.

Cariotipo espectral (SKY)

El análisis espectral de cariotipos (o SKY) es una herramienta de la citogenética molecular, que permite la visualización y estudio de los 23 pares de cromosomas humanos simultáneamente. En esta técnica cada par de cromosomas se marca con diferentes colores fluorescentes, mediante sondas de ADN. Cada sonda es marcada con una molécula fluorescente que corresponde con el cromosoma, del que es complementario. La discriminación por el color se hace mediante el análisis espectral de las señales fluorescentes. Mediante el uso de esta metodología se observa claramente cuando un fragmento de determinado cromosoma, se marca con un color distinto. Esta técnica es útil para identificar cambios en la morfología de los cromosomas, incluso alteraciones cromosómicas complejas, detectando con mayor facilidad y precisión translocaciones, inversiones, deleciones, etc., en comparación con el cariotipo y citogenética convencional^{56,57}.

El análisis espectral de los cariotipos ha mejorado el diagnóstico y detección de alteraciones cromosómicas en células cancerosas, y ha facilitado la identificación de los *loci* de genes implicados en la carcinogénesis. Lo que aporta información importante con valor diagnóstico y pronóstico en neoplasias hematológicas y tumores sólidos^{58,59}.

El conocimiento de las alteraciones cromosómicas asociadas a una determinada neoplasia permite disponer de marcadores útiles en la definición del pronóstico, en la evaluación de la respuesta a tratamiento y en el seguimiento de la enfermedad. La detección y cuantificación de la enfermedad mínima residual (EMR) en pacientes con LLA, es un ejemplo de cómo los marcadores moleculares pueden ser utilizados para todos estos propósitos^{60,61}.

Microarreglos de ADN

Los microarreglos de ADN son una herramienta utilizada para el estudio de expresión de genes, identificación de marcadores genéticos y análisis de mutaciones en diversas enfermedades. Un microarreglo se compone de 2 partes, el material biológico o sintético denominado prueba y el soporte sólido, que puede ser plástico, vidrio, gel, silicón, membranas porosas y oro, en el cual se inmoviliza el material biológico. El trabajo con microarreglos inicia con la selección del tipo de microarreglo y de las secuencias que se colocarán en el soporte, después viene la obtención de la muestra biológica y purificación del ADN o ARN. El material genético extraído se amplifica por medio de la técnica de PCR, para posteriormente realizar el marcaje de la muestra y la hibridación del microarreglo, captura de la señal, interpretación y análisis del resultado⁶².

Los microarreglos de ADN tienen la ventaja de que permiten analizar un gran número de secuencias, aproximadamente 48,000 genes de manera simultánea en cada ensayo. Este análisis simultáneo de la expresión génica de miles de transcripciones, ha acelerado significativamente el avance en la comprensión de la base molecular de diversas neoplasias.

Durante los últimos años, el análisis de muestras de LLA con matrices de ADN ha facilitado el reconocimiento de grupos de leucemia molecularmente distintos. El avance en el conocimiento de los mecanismos de la sensibilidad y resistencia a la quimioterapia, ha generado nuevas herramientas para la predicción del pronóstico y ha permitido la identificación de nuevos blancos moleculares para el desarrollo de agentes antineoplásicos. La implementación de microarreglos de ADN ha acelerado el progreso en el diagnóstico y tratamiento de LLA, que eventualmente se traducirá en el desarrollo de nuevos tratamientos, más eficaces y menos tóxicos para esta enfermedad^{62,63}.

También ha contribuido a identificar y caracterizar algunas neoplasias que muestran dificultades diagnósticas particulares, tal es el caso de algunos linfomas de linfocitos B⁶⁴.

En otros tipos de cáncer, el perfil de expresión génica ha permitido diseñar mejores esquemas de tratamiento y hacer predicciones de la respuesta a quimioterapia.

El poder de los microarreglos de ADN para predecir el pronóstico ha aumentado, con el uso simultáneo de los microarreglos de tejidos y microarreglos de proteínas⁶².

Secuenciación de ADN

Actualmente, la secuenciación automática de ADN se basa en la detección de fluorescencia específica para cada uno de los nucleótidos trifosfatos que forman el ADN (adenina, guanina, citosina y timina), los cuales pueden ser identificados al ser marcados con un fluorocromo distinto que emite luz de diferente longitud de onda, al excitarse con un rayo láser. Dicha fluorescencia es recibida por un detector que interpreta la señal generando un registro de los perfiles de color, que combinados se interpretan como una secuencia y los datos resultantes se dan como cromatogramas, que son gráficas que registran los picos de fluorescencia⁶⁵. Este es el método que actualmente se utiliza para analizar cualquier tipo de variación en secuencias de ADN, únicamente se amplifica el fragmento deseado, se purifica para eliminar los restos de desoxinucleótidos trifosfatos, iniciadores, etc. y se somete al proceso de secuenciación. Es una técnica muy sensible y rápida, que requiere poca cantidad de muestra.

En el área de la Oncología, la secuenciación ha permitido analizar una gran cantidad de genes involucrados en procesos de carcinogénesis y en el comportamiento biológico de distintas neoplasias, como la resistencia a fármacos anti-neoplásicos.

Sin embargo, en nuestro país esta tecnología no se ha implementado aún como parte de los recursos diagnósticos de rutina y su uso prácticamente se limita a la investigación.

Espectrometría de masas aplicada a la proteómica

En la actualidad se han desarrollado técnicas de análisis múltiple de proteínas (proteómica), mediante espectrometría de masas (EM). Esta tecnología, permite el estudio simultáneo del conjunto de proteínas (proteoma) de una muestra biológica. Al igual que ocurre en el caso de la genómica, la proteómica aplicada al cáncer se ha centrado fundamentalmente en la búsqueda de marcadores proteicos diferencialmente expresados en tumores y nuevas dianas terapéuticas⁶⁶.

El primer paso en cualquier estudio proteómico es la separación de proteínas de la muestra, mediante técnicas del tipo de la electroforesis bidimensional y/o la cromatografía en tándem. Esto con el fin de elegir las proteínas que, se encuentren aumentadas o disminuidas al comparar 2 muestras de interés, como pueden ser muestras de pacientes sanos y enfermos. El análisis por EM se basa en la digestión de las proteínas separadas en gel y el análisis de los péptidos, para determinar con gran precisión su masa y/o obtener su secuencia de aminoácidos⁶⁷. Aunque la proteómica se está estableciendo como una técnica fundamental para la investigación del cáncer, no está aún clara su implementación a nivel clínico. La complejidad tecnológica, el alto costo del equipamiento necesario, su difícil automatización, junto a la poca disponibilidad de personal capacitado dificultan el traslado de proteómica a la práctica clínica rutinaria⁶⁸.

Sin embargo y a pesar de todas las limitaciones mencionadas, algunos estudios presentados indican que el análisis proteómico del suero mediante EM, es una potente herramienta de investigación dirigida a la identificación de nuevos marcadores biológicos aplicables al diagnóstico clínico⁶⁹.

Conclusiones

Los avances en el desarrollo y aplicación de nuevas tecnologías para el análisis molecular, han contribuido de forma significativa al entendimiento de la genética y patogénesis molecular del cáncer. Es así como el estudio y determinación de mutaciones y diversas variantes genéticas, nos permite identificar biomarcadores de riesgo para el desarrollo de un tipo específico de cáncer, con lo que se podría seleccionar población de riesgo y tomar medidas de prevención. También hace posible la identificación de marcadores genéticos de pronóstico, que han contribuido a la estratificación del tratamiento. Asimismo, el reconocimiento de marcadores de sensibilidad a un fármaco en particular, ha permitido al oncólogo ajustar la dosis de algunos agentes antineoplásicos, a fin de evitar efectos adversos graves, brindando al paciente una terapia individualizada.

En el futuro, la utilización de estas herramientas permitirá la identificación de nuevos biomarcadores útiles en el diagnóstico, definición del pronóstico y seguimiento de las distintas neoplasias, además del reconocimiento de nuevos blancos moleculares para el desarrollo de fármacos antineoplásicos con mayor actividad antitumoral, mayor selectividad y con menores efectos adversos.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Mullis KB. The unusual origin of the polymerase chain reaction. *Scientific American* 1990;262:43-46.
- Erllich HA, Arnheim N. Genetic analysis using the polymerase chain reaction. *Annu Rev Genet* 1992;26:479-506.
- Bartlett J, Stirling D. *Methods in molecular biology: PCR protocols*. USA: Edit Human Press; 2003. p. 788.
- Roulston JE, Bartlett JM. *Molecular Diagnosis of Cancer Methods and protocols*. *Methods in Molecular Medicine* 2010;191:205.
- Van Dongen JJ, Macintyre EA, Gabert JA, et al. Standardized RT-PCR analysis of fusion gene transcripts from chromosome aberrations in acute leukemia for detection of minimal residual disease. Report of the BIOMED-1 Concerted Action: investigation of minimal residual disease in acute leukemia. *Leukemia* 1999;13(12):1901-1928.
- Harrison CJ. The management of patients with leukemia; the role of the cytogenetics in this molecular area. *British Journal of Haematology* 2000;108:13-30.
- Bhojwani D, Howard SC, Pui CH. High-risk childhood acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Lymphoma and Myeloma* 2009;9(3):222-230.
- Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, et al. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004;118-145.
- Rubnitz, Downing JR, Pui C-H, et al. TEL gene rearrangement in acute lymphoblastic leukemia: a new genetic marker with prognostic significance. *Journal Clinical Oncology* 1997;15:1150-1157.
- Fletcher JA, Lynch EA, Kimball VM, et al. Translocation (9;22) is associated with extremely poor prognosis in intensively treated children with acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1991;77:435-439.
- Carroll WL, Bhojwani D, Min DJ, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Hematology American Society Hematology Education Program* 2003:102-131.
- Wells RJ, Arthur DC, Srivastava A, et al. Prognostic variables in newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: Children's Cancer Group Study 213. *Leukemia* 2002;16:601-607.
- Degos L, Dombert H, Chomienne C, et al. All-trans-retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 1995;85:2643-2653.
- Mandrell BN, Pritchard M. Understanding the clinical implications of minimal residual disease in childhood leukemia. *Journal of Pediatric Oncology Nursing* 2006;23(1):38-44.
- Nizet Y, Mariat P, Vaerman JL, et al. Follow up of residual disease (MDR) in B lineage acute leukemias using a simplified PCR strategy: Evolution of MDR rather than its detection is correlated with clinical outcome. *British Journal Haematology* 1991;79:205-210.
- Pui CH, Campana D. New definition of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14:783-785.
- Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute leukemia. *Blood* 2000;96:2691-2696.
- Eckert C, Biondi A, Seeger K, et al. Prognostic value of minimal residual disease in relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 2001;358:1239-1241.
- Yamada M, Wasserman R, Lange B, et al. Minimal residual disease in childhood B-lineage lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1990;323:448-455.
- De Alava E, Kawai A, Healey JH, et al. EWS-FLI1 fusion transcript structure is an independent determinant of prognosis in Edwing's sarcoma. *Journal Clinical Oncology* 1998;10:332-342.
- Ullrich NJ, Pomeroy SL. Molecular genetics of pediatric central nervous system tumors. *Current Oncology Reports* 2006;8(6):423-429.
- Rubnitz JE, Crist WM. Molecular genetics of childhood cancer: implications for pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pediatrics* 1997;100:101-108.
- Panduro A. *Biología molecular en la clínica*. Edit Mac Graw Hill; 2000. p. 28.
- Sissons J, Bain M, Wills M. Latency and reactivation of human cytomegalovirus. *Journal Infect* 2002;44:73-77.

25. Díaz-Pedroche C, Salavert M, Aguado J, et al. Evaluación individualizada del riesgo de infecciones en el paciente oncohematológico. *Rev Esp Quimioterap* 2006;19:117-129.
26. Ljungman P, Ringholm L, Lewensohn-Fuchs I, et al. The value of CMV and fungal PCR for monitoring for acute leukaemia and autologous stem cell transplant patients. *Scand J Infect Dis* 2005;37:121-127.
27. Behzad-Behbahani A, Albozi A, Nourani H, et al. Quantitative detection of human cytomegalovirus DNA in the plasma of bone marrow transplant recipients: value as a predictor of disease. *Exp Clin Transplant* 2004;2:196-200.
28. Harari A, Zimmerli S, Pantaleo G. Cytomegalovirus specific cellular immune responses. *Human Immunol* 2004;65:500-506.
29. Yaghobi R, Behzad-Behbahani A, Sabahi F, et al. Comparative analyses of a double primer PCR assay with plasma, leukocytes and antigenemia for diagnosis of active human cytomegalovirus infection in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant* 2005;35:595-599.
30. Orita M, Iwahana H, Kanazawa H, et al. Detection of polymorphisms of human DNA by gel electrophoresis as single strand conformation polymorphisms. *Proc Natl Acad Sci* 1989;86:2766-2770.
31. Hayashi K. PCR-SSCP: a method for detection of mutations. *GATA* 1992;9:73-92.
32. Lane DP, Lain S. Therapeutic exploitation of the p53 pathway. *Trends Molecular Medical* 2002;8(4):38-42.
33. Vousden KH. Activation of the p53 tumor suppressor protein. *Biochim Biophys Acta* 2002;1602:47-59.
34. Zhao R, Gish K, Murphy M, et al. Analysis of p53 regulated gene expression patterns using oligonucleotide arrays. *Genes Dev* 2000;14:981-993.
35. Varley JM. Germline TP53 mutations and Li-Fraumeni syndrome. *Human Mutations* 2003;21(3):313-20.
36. Guimaraes DP, Hainaut P. TP53: a key gene in human cancer. *Biochimie* 2002;84:83-93.
37. Berg Rasmussen H. Restriction Fragment Length Polymorphism Analysis of PCR-Amplified Fragments (PCR-RFLP) and Gel Electrophoresis - Valuable Tool for Genotyping and Genetic Fingerprinting, *Gel Electrophoresis - Principles and Basics*. USA: Edit Sameh Magdeldin; 2012. p. 315-334.
38. Relling MV, Hancock ML, Boyett JM, et al. Prognostic importance of 6-Mercaptopurine dose intensity in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1999;93:2817-2823.
39. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, et al. Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2000;14:567-572.
40. McLeod HL, Coulthards S, Thomas AE, et al. Analysis of thiopurine methyltransferase variant alleles in childhood acute lymphoblastic leukemia. *British Journal Haematol* 1999;105:696-700.
41. Taja-Chavez L, Vidal-Millan S, Gutierrez O, et al. Thiopurine S-methyltransferase gene (TPMT) polymorphisms in a Mexican population of healthy individuals and leukemic patients. *Med Oncology* 2008;25:56-62.
42. Sreenan JJ, Pettay JD, Tbakhi A, et al. The use of amplified variable number of tandem repeats (VNTR) in the detection of chimerism following bone marrow transplantation. A comparison with restriction fragment length polymorphism (RFLP) by Southern blotting. *American Journal of Clinical Pathology* 1997;107(3):292-298.
43. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: Recommendations from a Workshop at the 2001 Tandem Meetings. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001;7:473-485.
44. Thiede C. Diagnostic chimerism analysis after allogeneic stem cell transplantation: new methods and markers. *American Journal of Pharmacogenomics* 2004;4(3):177-187.
45. Suttorp M, Schmitz N, Dreger P, et al. Monitoring of chimerism after allogeneic bone marrow transplantation with unmanipulated marrow by use of DNA polymorphisms. *Leukemia* 1993;7(5):679-687.
46. Amor Vigil AM, Martínez Antuña G. Importancia del estudio del quimerismo en el trasplante alogénico de médula ósea. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2003;19:2-3.
47. Moreno Galván M, Guerrero Segura A, Arellano Galindo J, et al. Análisis del quimerismo en niños con leucemia después del trasplante de médula ósea. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002;59(7):412-418.
48. Khan F, Agarwal A, Agrawal S. Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: New variations on an old theme. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:1-12.
49. Warford A. An overview of in situ hybridisation, in *A guide to in situ*. Hybird UK; 1994. p. 15-17.
50. Bryndorf T, Kirchhoff M, Rose H, et al. Comparative genomic hybridization in clinical cytogenetics. *American Journal Human Genetic* 1995;57:1211-1220.
51. Houldsworth J, Chaganti RSK. Comparative genomic hybridization: an overview. *American Journal Pathology* 1994;145:1253-1260.
52. Cherry AM, Brockman SR, Dewald GW, et al. Comparison of interphase FISH and metaphase cytogenetics to study myelodysplastic syndrome: an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study. *Leukemia Research* 2003;27(12):1085-1090.
53. López Andreu JA, Ferris Tortajada J, Verdeguer Miralles A, et al. Factores pronósticos del neuroblastoma. *Annals Esp Pediatría* 1994;41:309-314.
54. Tajiri T, Shono K, Tanaka S, et al. Evaluation of genetic heterogeneity in neuroblastoma. *Surgery* 2002;131(1):283-287.
55. Martínez JA, Castel V, García-Conde J. Citogenética molecular del cáncer infantil: aplicaciones clínicas. *Med Clin (Barc)* 1998;111:389-397.
56. Schrock E, Padilla-Nash H. Spectral karyotyping and multicolor fluorescence in situ hybridization reveal new tumor-specific chromosomal aberrations. *Semin Hematol* 2000;37:334-347.
57. Veldman T, Vignon C, Schrock E, et al. Hidden chromosome abnormalities in haematological malignancies detected by multicolour spectral karyotyping. *Nat Genet* 1997;15:406-410.
58. Rowley JD. Cytogenetic analysis in leukemia and lymphoma: an introduction. *Semin Hematol* 2000;37:315-319.
59. Patel AS, Hawkins AL, Griffin CA. Cytogenetics and cancer. *Curr Opin Oncol* 2000;12:62-67.
60. Rabbitts TH. The clinical significance of fusion oncogenes in cancer. *N Engl Journal Med* 1998;338:192-194.
61. Calasanz MJ. Review of conventional and molecular cytogenetic techniques and their use in the diagnosis and prognosis of cancer. *Anales Sistema Sanitario Navarra* 2001;24(1):17-29.
62. Medina-Torres EA, Espinosa-Rosales F. Microarreglos: Tecnología con aplicaciones en el campo de la salud humana. *Alérgia, Asma e Inmunología pediátricas* 2009;18(2):52-59.
63. Ferrando A, Look T. DNA Microarrays in the diagnosis and management of acute lymphoblastic leukemia. *International Journal of Haematology* 2004;80:395-400.
64. Alizadeh A, Eisen M, Davis R, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000;403:503-511.
65. Braslavsky I, Hebert H, Kartalov E, et al. Sequence information can be obtained from single DNA molecules. USA: Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America; 2003. p. 3960-3964.
66. Hanash S. Disease proteomics. *Nature* 2003;422(6928):226-232.
67. Domon B, Aebersold R. Mass spectrometry and protein analysis. *Science* 2006;312(5771):212-217.
68. Check E. Proteomics and cancer: running before we can walk? *Nature* 2004;429:496-497.
69. Zapico Muñiza E, Mora Brugués J, Blanco Vacca F. Diagnóstico precoz del cáncer mediante análisis proteómicos del suero: ¿ficción o realidad? *Med Clin (Barc)* 2005;124(5):181-185.



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

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en Pediatría

Félix Gaytán-Morales*

Departamento de Hemato-Oncología, Programa de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas; Complejo mayor de histocompatibilidad; Cordón umbilical; Régimen de condicionamiento; Leucemia; México.

Resumen El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento en el cual estas células precursoras son infundidas para restaurar la función de la médula ósea, que puede estar parcial o completamente afectada debido a enfermedades propias de la misma o como consecuencia de una alteración secundaria, incluyendo la aplasia medular ocasionada por altas dosis de quimioterapia o radioterapia administradas para erradicar una neoplasia maligna antes del trasplante.

Durante los últimos 20 años, se han identificado fuentes de células madres alternas a la médula ósea, como las de sangre periférica y de cordón umbilical, las cuales han mostrado tener amplia utilidad clínica y una reconstitución inmunológica adecuada.

Ha mejorado la comprensión del papel del complejo mayor de histocompatibilidad en el trasplante alogénico, y se han desarrollado métodos moleculares de mayor precisión para los donadores y receptores del TCPH. Estos avances junto con el crecimiento del número de donadores no emparentados en los bancos internacionales, así como el incremento de unidades de cordón umbilical, han aumentado la posibilidad de encontrar un donador compatible no emparentado y con ello, la opción de realizar TCPH en un mayor número de pacientes.

En la última década se han ampliado las indicaciones de TCPH y en el futuro sus aplicaciones continuarán aumentando, especialmente en trastornos genéticos. El TCPH se ha convertido en un procedimiento seguro y actualmente se utiliza en forma más temprana en las enfermedades malignas, con lo que es posible obtener mejores resultados cuando este procedimiento está indicado.

* Autor para correspondencia: Dr. Márquez N° 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: 01 55 5228 9917, ext. 2124, 2127, 2130. Correo electrónico: felixgaytanmorales@gmail.com (Félix Gaytán-Morales).

KEYWORDS

Stem cell transplantation; Histocompatibility major complex; Umbilical cord; Conditioning regimen; Leukemia; Mexico.

Hematopoietic stem cell transplantation in pediatric population**Abstract**

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a procedure in which these precursor cells are infused to restore bone marrow function, which may be partially or completely impaired due to a bone marrow disorders or as a result of a secondary failure, including medullary aplasia caused by high doses of chemotherapy or radiation therapy administered to eradicate a malignancy before transplantation.

During the past 20 years, alternative sources of stem cells have been identified, such as are the peripheral and cord blood cells, which have shown broad clinical utility and immune reconstitution adequate.

Our understanding of the major histocompatibility complex role in allogeneic HSCT has improved and more accurate molecular methods for donors and recipients have been developed. These advances, along with the growth in the number of unrelated donors in international banks as well as increasing umbilical cord blood units, have improved the likelihood of finding a donor matched unrelated and thus the option of HSCT in more patients.

In the past decade the indications for HSCT have expanded and their applications will continue to increase in the future, especially in genetic disorders. HSCT is now a safe procedure and is being used earlier for malignant diseases, where it is possible to obtain better results when this procedure is indicated.

Introducción

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) es un procedimiento en el que las células progenitoras hematopoyéticas son infundidas para restaurar la función de la médula ósea (MO), afectada parcial o completamente por enfermedades propias de la MO o como consecuencia de una alteración secundaria.

Antecedentes históricos del TCPH

La historia del TCPH inicia con el concepto propuesto por Arthur Pappenheim en el siglo XIX, de la existencia de una célula precursora de la que se originan todas las células hematopoyéticas. Los trabajos realizados por Lorenz et al. en 1951, mostraron que era posible evitar la muerte de ratones sometidos a dosis letales de radiación, mediante la administración de células de MO de un ratón de la misma cepa¹, y en 1956 se demostró que esto era debido a la colonización de la MO del ratón receptor por las células progenitoras hematopoyéticas (CPH) del donador².

Los primeros TCPH en humanos fueron realizados por E. Donnall Thomas en 1957³, quien realizó 6 trasplantes a pacientes con diversas patologías. Las CPH fueron obtenidas de costillas de cadáveres, costillas resecadas de pacientes durante cirugía y mediante la aspiración de crestas ilíacas de pacientes y de donadores sanos. Los resultados fueron pobres, ya que sólo se logró un injerto transitorio en 2 casos, sin embargo esta primera experiencia demostró que es posible administrar cantidades relativamente grandes de MO por vía intravenosa sin toxicidad.

En 1959, Mathé logró llevar a cabo el primer trasplante alogénico⁴, aunque el paciente falleció por múltiples complicaciones de lo que ahora conocemos como enfermedad injerto contra hospedero (EICH) crónica. En la década de los 60's, Mathé y Thomas intentaron infructuosamente realizar trasplantes alogénicos en pacientes con leucemia aguda

usando radiación corporal total (RCT), con dosis de 400-600cGy. Posteriormente, estudios en perros mostraron que se requerían dosis superiores a 800cGy para lograr una inmunosupresión suficiente, que permitiera que la MO alogénica se injertara.

Un descubrimiento crítico en el desarrollo del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas fue el reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad en humanos (HLA), descrito por Dausset y Payne. Este descubrimiento hizo posible la selección donadores compatibles, que permitieran un injerto duradero sin el riesgo de EICH letal, y permitió además que en 1968, los grupos de Minneapolis y Milwaukee, en forma simultánea, llevaran a cabo los primeros trasplantes exitosos al utilizar MO alogénica de un donador HLA compatible, en niños con inmunodeficiencia grave^{5,6}.

En marzo de 1969, el grupo de Seattle llevó a cabo con éxito, el primer trasplante HLA compatible en un paciente leucémico, empleando RCT y ciclofosfamida (CFM) como esquema de acondicionamiento⁷. Este mismo grupo publicó en 1972⁸ los primeros 4 casos de anemia aplásica grave (AAG), tratados con trasplante de MO obtenida de donadores HLA idénticos, en los que se empleó CFM como única terapia de acondicionamiento, logrando que 2 de ellos fueran sobrevivientes a largo plazo. Estos estudios demostraron que los pacientes con AAG pueden ser trasplantados exitosamente, y que aquellos con leucemia aguda de mal pronóstico pueden ser curados con TCPH utilizando RCT y CFM.

En México, la historia de los trasplantes de CPH puede dividirse en 2 etapas. La primera inicia en el año de 1980 cuando el Dr. Ricardo Sosa y sus colaboradores llevaron a cabo el primer TCPH en el Instituto Nacional de la Nutrición, en la Ciudad de México. La segunda etapa comenzó a partir de 1995, con el entrenamiento en el extranjero de médicos mexicanos en TCPH.

Una causa que influyó en el desarrollo de los programas de TCPH fue la evolución de los conocimientos en esta área: a) se sustituyó el uso de CPH de médula ósea por CPH de sangre periférica; b) se simplificaron los métodos para llevar a cabo los trasplantes, y c) se iniciaron los alotrasplantes con esquemas de acondicionamiento no mieloablativos⁹.

Programa de TCPH en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

El primer trasplante de CPH del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) fue realizado en octubre de 1989 por médicos del Servicio de Hematología, a una niña de 12 años con diagnóstico de AAG, sin embargo el resultado fue poco favorable y el procedimiento no volvió a realizarse hasta casi 10 años después.

En el periodo comprendido de 1998 a 2005 se realizaron en nuestro Hospital 35 trasplantes de células progenitoras, 11 trasplantes autólogos (25.72%) y 24 trasplante alogénicos (74.28%), de los cuales 23 fueron de MO, 4 de sangre periférica y 3 de cordón umbilical, 5 de fuente no especificada; reportándose hasta el momento supervivencia libre de evento de 45% en estos pacientes. Del año 2007 al 2010 se realizaron 9 trasplantes, 6 alogénicos de donador relacionado (66%) y 3 de cordón umbilical (33%), con una supervivencia libre de evento de 56.44.

El programa se interrumpió por más de un año, reiniciándose en agosto de 2011, hasta la fecha se han realizado 10 trasplantes más (9 de donador relacionado y uno con doble cordón umbilical), con 2 fallecimientos por complicaciones infecciosas asociadas a EICH grado IV. La supervivencia libre de evento a un año en esta nueva etapa del TCPH en nuestro Hospital, es de 80% a 18 meses.

Objetivos del trasplante de células progenitoras hematopoyéticas

El TCPH tiene 2 objetivos principales:

Sustituir la hematopoyesis del paciente, por ser insuficiente, total o parcialmente defectuosa o neoplásica.

Permitir la administración de un tratamiento antineoplásico intenso con dosis muy elevadas de quimioterapia o radioterapia. En este caso, el TCPH es realmente un recurso de rescate que contrarresta la mielosupresión grave y, es potencialmente mortal del tratamiento antineoplásico.

Para su curación, algunos tumores precisan un tratamiento de intensidad superior a la que se utiliza en los tratamientos estándar, pero inferior a la que origina muerte por toxicidad extrahematológica. Esto originaría mielosupresión prolongada o definitiva, si no se acompañara de la administración de CPH.

Además, en el TCPH procedentes de un donador sano, las células inmunocompetentes derivadas del injerto son capaces de establecer una potente respuesta inmune en contra de las células neoplásicas residuales, fundamento que se conoce como enfermedad injerto contra tumor.

Tipos de trasplante

Dependiendo del origen de las CPH, los trasplantes pueden ser autólogos o alogénicos.

En el trasplante autólogo, los pacientes reciben sus propias CPH, las cuales deben ser cosechadas antes del acondicionamiento. Este tipo de trasplante se realiza preferentemente en tumores sólidos.

En el trasplante alogénico, los pacientes reciben las células madre de un individuo de la misma especie. Puede tratarse de un donador relacionado, que es generalmente un hermano o uno de los padres. Cuando el hermano es un gemelo idéntico, al trasplante se le denomina singénico, y si el donador es el padre o la madre, se le llama haploidéntico. El donador de CPH puede también ser no relacionado, como en el caso del trasplante de cordón umbilical o de individuos registrados en bancos de CPH¹⁰.

Fuentes de células progenitoras hematopoyéticas

Médula ósea

Las células madre de la MO se obtienen mediante múltiples punciones en ambas crestas ilíacas posteriores. Estas punciones se efectúan bajo anestesia general. Aunque en algunos casos puede realizarse bajo anestesia epidural. La anestesia general es recomendable, ya que permite que el procedimiento sea más cómodo para el paciente y además facilita la labor del médico. La duración habitual de una aspiración de MO es de 2 a 3 horas. El volumen aspirado de MO es entre 10-20 mL por Kg de peso del donador o receptor, dependiendo quien sea más pequeño. Niños tan pequeños como de 4 meses, han sido en forma segura y exitosa donadores de MO. La dosis es de 2.5×10^8 células nucleadas por Kg de peso del receptor. La MO obtenida puede ser administrada inmediatamente al paciente por vía intravenosa o criopreservada para un uso posterior.

El efecto secundario más frecuente que provoca la donación de MO es el dolor en las zonas de punción, que puede persistir por 24 horas o más y que se controla con analgésicos por vía oral¹⁰. En el HIMFG, al igual que en la mayor parte del mundo, el empleo de este tipo de fuente es histórico. La figura 1 muestra la forma en que las CPH eran colectadas de la MO.

Sangre periférica

Desde 1909 se suponía la presencia de células tallo en la sangre periférica (CTSP), pero la investigación científica para su identificación inició en 1951. Las células progenitoras hematopoyéticas residen en la fracción mononuclear de la sangre periférica, en una concentración de sólo 1% a 10% de las encontradas en MO. Después de la mielosupresión inducida por quimioterapia y del uso de factores de crecimiento, se incrementa el número de progenitores hematopoyéticos en la circulación. La colección de gran número de células mononucleares de sangre periférica es posible gracias al desarrollo de procedimientos de aféresis.

Las CTSP ofrecen ventajas sobre las de MO, lo que ha favorecido el rápido incremento en su uso. Estas ventajas incluyen su recolección rápida y a bajo costo, sin la necesidad de anestesia general; la posibilidad de realizar el procedimiento de manera ambulatoria; su utilización en pacientes con enfermedades que afectan la MO o con antecedente de radiación pélvica; reducción del periodo de citopenias después de la mieloablación, y menor frecuencia de complicaciones infecciosas.



Figura 1 Recolección de células progenitoras hematopoyéticas de médula ósea.

Cordón umbilical

El uso del cordón umbilical (CU) como fuente de células progenitoras hematopoyéticas fue propuesto en 1982, por los doctores Edward A. Boyse, Hal E. Broxmeyer y Judith Bard^{11,12}. El Dr. Broxmeyer experto en hematopoyesis y células madre, junto con el Dr. Boyse, experto e inmunología y genética, consideraron que el CU podría contener células progenitoras, las cuales podían ser utilizadas para TCPH. De esta idea derivaron una serie de estudios realizados *in vitro* y en ratones para poder demostrar esta teoría¹³⁻¹⁵. Se realizó un entrenamiento especial entre los ginecoobstetras para una adecuada obtención de las muestras de sangre de CU, las cuales deberían tener un mínimo de contaminación y estar libres de bacterias. Durante este tiempo se crearon un gran número de bancos de cordón para la criopreservación de las células, en nitrógeno líquido.

El primer trasplante de CU fue realizado en Francia en octubre de 1988 por el Dr. Gluckman et al., en un niño de 5 años de edad con anemia de Fanconi¹⁶. La sangre de un CU HLA idéntico fue recolectada en Durham, NC, por el Dr. Gordon Douglas, del *New York University Medical Center*, fue criopreservada en la Universidad de Indiana por el Dr. Broxmeyers y enviada a París donde el paciente recibió su régimen de acondicionamiento y el trasplante de células de CU. El paciente presentó injerto del donador, y desaparecieron las manifestaciones clínicas de la enfermedad hematológica que padecía.

Los diferentes tipos de células del CU correlacionan con las células presentes en la MO y sangre periférica, sin embargo hay una amplia diferencia en la proporción de estas células y en el contenido de interleucinas. Cairo et al. demostraron una reducción significativa en la producción de la proteína de factor estimulante de colonias de granulocitos, IL3, factor de colonias de macrófagos, factor de crecimiento transformante B1, IL1, IL15 e IL18, además presentaron que hay un incremento en la producción de IL11, factor de células troncales (*stem cell factor*) y trombopoyetina¹⁷.

Indicaciones de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en Pediatría

Enfermedades hematológicas benignas

La AAG es un ejemplo en el cual varios tratamientos están disponibles. El uso de corticoesteroides, andrógenos, globulina antilinfocito (GAL) y ciclosporina A (CsA), solos o en combinación, pueden producir remisión y en ocasiones la curación, sin embargo, aún cuando estos tratamientos sean exitosos existe un riesgo sustancial de mielodisplasia o leucemia aguda subsecuente, especialmente en niños. Además durante estos tratamientos se requiere apoyo transfusional intenso que compromete el éxito de un trasplante posterior. El TCPH alogénico es superior a todas estas alternativas terapéuticas, ya que ofrece con mayor frecuencia una recuperación hematológica persistente¹⁷⁻¹⁹.

La anemia de Fanconi (anemia aplásica constitucional) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por malformaciones congénitas, falla medular y un alto riesgo de desarrollar leucemias agudas y otros tipos de tumores sólidos. La inestabilidad cromosómica es un rasgo característico de estos pacientes y la base para su diagnóstico. Se puede acompañar de malformaciones óseas (ausencia de radio, implantación baja del pulgar, micrognatia), hipopigmentación o hiperpigmentación, estatura baja, microftalmía, malformaciones del tracto urinario (agenesia renal), retraso mental, malformaciones gastrointestinales (agenesia rectal o duodenal), anomalías cardíacas, sordera, hipogonadismo y síndrome de falla medular²⁰.

Neoplasias hematológicas

Leucemia aguda linfoblástica (LAL)

La LAL puede ser curada con quimioterapia de primera línea en aproximadamente 80% de los casos. El grupo BFM reporta una supervivencia libre de evento de 75.9% a 8 años, en los pacientes incluidos en el estudio BFM90. Resultados similares

han sido descritos por diferentes grupos internacionales, como el grupo del Hospital St. Jude. Después de una recaída tardía a MO o extramedular aislada, la supervivencia libre de evento es de 35% a 44%, cuando se emplea quimioterapia convencional²¹, y este porcentaje es significativamente menor si la recaída ocurre durante tratamiento o en los primeros 6 meses de haberlo terminado de manera electiva.

El trasplante autólogo no ha demostrado mejores resultados que los esquemas intensos de quimioterapia, en pacientes con LLA de alto riesgo en remisión. Este procedimiento podría tener la ventaja de que no produce EICH, sin embargo la respuesta que se puede alcanzar es sumamente limitada, pues aun cuando el paciente se encuentre en remisión medular “completa” antes del trasplante, existe plena evidencia del gran riesgo de injertar células leucémicas en el hospedero y la tasa de recaídas es muy alta.

El papel del trasplante alogénico para paciente pediátricos con LLA ha sido tema de discusión, particularmente en primera remisión, pero si ha mostrado beneficio en pacientes con recaídas tempranas.

El donador relacionado constituye la mejor fuente de CPH, de tal manera que cuando se planea un TCPH, lo primero es investigar a los hermanos del paciente. La fuente de CPH puede ser médula ósea o sangre periférica de donador previamente estimulado. Sin embargo, sólo es posible encontrar un hermano HLA compatible en menos del 20% de los casos que requieren TCPH.

Leucemia aguda mieloblástica (LMA)

El pronóstico de la LMA en niños ha mejorado significativamente en las últimas 2 décadas. Con el uso de quimioterapia intensa, actualmente es posible obtener remisión completa de la enfermedad en 80% a 90% de los casos, y 30% a 70% pueden ser curados si reciben quimioterapia de mantenimiento. El trasplante de donador relacionado en primera remisión permite alcanzar supervivencia prolongada en 45% a 64% de los casos, por lo que representa una muy buena opción para aquellos pacientes con LMA de alto riesgo, cuyas tasas de supervivencia sin TCPH son inferiores a estas cifras.

Leucemia granulocítica crónica (LGC)

De los trastornos mieloproliferativos, la LGC es la variante más común en niños, aunque representa sólo 1% a 3% de todas las leucemias que se presentan a esta edad. La incidencia estimada de Cr Ph+ en los pacientes pediátricos se ha reportado en menos de uno en 100,000 y es menos común en niños menores de 2 años comparados con otros grupos de edad.

Las características clínicas moleculares, citogenéticas, morfológicas de esta enfermedad en los niños, son similares a las del adulto.

Al igual que en adultos, el TCPH alogénico se ha considerado principalmente para aquellos pacientes con LGC Cr Ph+. Debe tenerse en cuenta que aun cuando se tenga un donador relacionado y a pesar de su potencial curativo, hay factores y riesgos para el procedimiento en este tipo de niños, por lo que cada paciente debe ser seleccionado adecuadamente. En un estudio, se evaluaron 314 niños con LG Cr Ph+ entre 1985 y 2011, la supervivencia global y la supervivencia libre de evento a 3 años fueron de 66% y 55%,

respectivamente, y en el análisis multivariado los pacientes mostraron tener mejores resultados cuando eran trasplantados en fase crónica vs. crisis blástica, aunque hay que destacar que más de un tercio de los pacientes en fase aguda o crisis blástica estaban vivos y libres de enfermedad a 3 años. La supervivencia libre de evento fue aún mejor en aquellos pacientes pediátricos que se trasplantaron en los primeros 6 meses del diagnóstico, estos resultados difieren de lo reportado en adultos en donde se ha visto que se tienen mejores resultados, si los pacientes se trasplantan en los 12 meses que siguen al diagnóstico²².

Linfomas Hodgkin y no Hodgkin

El pronóstico para niños y adolescentes con Linfomas de Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH) es en general bueno. No así en aquellos pacientes con enfermedad avanzada, en los que fallan a la primera línea de tratamiento con quimioterapia y radioterapia o en quienes presentan enfermedad recurrente, particularmente si se trata de recaídas tempranas. Estos casos pueden verse beneficiados y tener una supervivencia libre de enfermedad prolongada con un trasplante autólogo. Este procedimiento se ha preferido históricamente sobre el trasplante alogénico, debido a la mayor facilidad para realizarlo y a las complicaciones inmunológicas que se presentan en el trasplante alogénico²¹.

En los últimos años, la introducción de los regímenes de baja intensidad y la disminución de la muerte relacionada al trasplante han permitido revalorar el trasplante alogénico en etapas avanzadas, considerando el efecto injerto contra tumor. En LNH, los factores de riesgo que predicen una mejor supervivencia son el tipo histológicos y el estado de la enfermedad. En el LH, el nivel de DHL pretrasplante representa un marcador de alto riesgo, siendo la supervivencia libre de evento de 42% vs. 0% en pacientes con DHL normal o alta, respectivamente. La tabla 1 muestra las indicaciones del TCPH en linfomas de acuerdo con el Grupo Europeo de Trasplante de Médula Ósea (EBMT).

Tumores sólidos

El trasplante autólogo de MO es un método en el cual se otorgan altas dosis de terapia citorreductiva a pacientes con cáncer. Muchos de los investigadores han demostrado una curva de dosis-respuesta para tumores. La toxicidad hematológica con frecuencia limita la intensidad de muchos de los regímenes quimioterapéuticos disponibles, para el tratamiento en este tipo de enfermedades.

Neuroblastoma

El neuroblastoma (NB) es un tumor de las células de la cresta neural, que dan origen al sistema nervioso simpático. En países anglosajones representa el tumor sólido extracraneal más común de la infancia, con una incidencia anual de aproximadamente 8 casos por millón de niños en los Estados Unidos. Los pacientes con tumor completamente localizado o aquellos con diseminación a tejidos adyacentes o a ganglios linfáticos, tienen un excelente pronóstico cuando se tratan con resección quirúrgica con o sin quimioterapia.

Los pacientes menores de un año de edad al diagnóstico y con estadios I, II o IVS, también tienen un excelente pronóstico. El 40% a 60% de pacientes con estadio III que tienen

Tabla 1 Indicaciones de TCPH en Linfomas Hodgkin y no Hodgkin, de acuerdo con el EBMT

Enfermedad	Condición	Donador compatible	Disparidad de 1 antígeno	Disparidad ≥ 1 antígeno	Trasplante autólogo
Linfoma no Hodgkin	1 ^{ra} remisión	No recomendado	No recomendado	No recomendado	No recomendado
	1 ^{ra} remisión alto riesgo	Opción clínica	Opción clínica	No recomendado	Opción clínica
	2 ^{da} remisión	Indicado	Indicado	Opción clínica	Opción clínica
Linfoma de Hodgkin	1 ^{ra} remisión	No recomendado	No recomendado	No recomendado	No recomendado
	Recaída, 2 ^{da} remisión	Opción clínica	En desarrollo	No recomendado	Indicado

marcadores biológicos favorables como una sola copia de N-myc e hiperdiploidía, pueden también ser curados con terapia convencional, dependiendo en parte de la posibilidad de resección quirúrgica. Desafortunadamente, entre una tercera parte y la mitad de los neuroblastomas son estadios IV en niños mayores de un año de edad.

A pesar de que las nuevas terapias y regímenes de quimioterapia han incrementado la posibilidad de obtener remisión en pacientes con NB estadio IV, la supervivencia libre de enfermedad a largo plazo se mantiene baja en estos casos.

En los años 50's y principios de los 60's, cuando no se disponía aún de algunos agentes antineoplásicos, la supervivencia libre de enfermedad era de aproximadamente 5%. A finales de los 60's y en los 70's, posterior a la introducción de quimioterapia con múltiples agentes junto con la cirugía y radioterapia, el porcentaje se incrementó 10% a 20%. Asimismo, desde mediados de los años 80's, una terapia multimodal más agresiva incluyendo cirugía extensa para erradicar el tumor primario y enfermedad macroscópica en otros sitios, además de radioterapia en casos específicos, en combinación con incremento de la dosis de quimioterapia intensa han permitido que los porcentajes de respuesta completa sean de más del 80% en los niños afectados y la supervivencia global se haya incrementado de unos cuantos meses a varios años en muchos pacientes, aunque la supervivencia a largo plazo se mantiene baja.

Dentro de las estrategias investigadas en la última década se encuentra la terapia con muy altas dosis quimioterapia, la cual ha surgido como una esperanza, ya que tanto el porcentaje como la calidad de la respuesta pueden mejorar al incrementar las dosis de algunos de los agentes antineoplásicos, administrados solos o en combinación.

Esta modalidad de terapia intensa con múltiples agentes ha permitido el desarrollo del trasplante autólogo de MO, y más aún el desarrollo de la terapia de soporte, el paratrasplante autólogo, ha permitido escalar las dosis de terapia citotóxica contra NB, lo que ha resultado en una supervivencia libre de enfermedad de 25% a 50% a 2 años, que es superior a la obtenida con quimioterapia convencional.

Sarcoma de Ewing

El sarcoma de Ewing (SE) es un tumor maligno primario de hueso, que se presenta en niños y adolescentes. Los pacientes con enfermedad multifocal o recaída temprana o múltiple, tienen muy mal pronóstico a pesar del uso de cirugía, quimioterapia y radioterapia.

La introducción de terapia multimodal en la última parte de la década de los 60's y principios de los 70's, mejoró el pronóstico. Sin embargo, los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico, enfermedad localizada, pero extensa o con tumores irreseccables del tronco, seguían siendo de alto riesgo de falla al tratamiento y pocos de estos casos podían ser curados. La mayoría respondía inicialmente al tratamiento, pero eventualmente sufría recaída, principalmente en pulmón, hueso o MO y moría con enfermedad diseminada. Los tratamientos mieloablativos con rescate con MO fueron usados por varios investigadores, para mejorar el pobre pronóstico de los pacientes con SE que presentaban estas características.

En 1981, Cornbleet et al. obtuvieron resultados prometedores usando altas dosis de melfalán, con rescate con trasplante de MO. Los pacientes tenían una respuesta inicial buena, pero generalmente recaían si eran tratados cuando la respuesta era sólo parcial. En 1984 el grupo EBMT reportó 35 casos, y de forma similar demostró un porcentaje de respuesta de 66% en los pacientes evaluados. El análisis en 1992 del EBMT europeo, mostró una supervivencia a 2 años de 31% para 14 pacientes con SE metastásico trasplantados en primera remisión completa y una frecuencia de 37% para pacientes trasplantados en segunda remisión completa. Para 28 pacientes trasplantados con enfermedad medible, la supervivencia a 2 años fue de 25%. En recaída, la tasa de supervivencia a 2 años fue de 33% para 19 pacientes con recaída sensible al tratamiento y de 10% para aquellos con resistencia a tratamiento.

Tumores cerebrales

Los tumores del sistema nervioso central (SNC) son un grupo heterogéneo de neoplasias, que representa 16% a 20% de todas las neoplasias en los pacientes pediátricos, siendo

únicamente rebasados en frecuencia por la LLA en este grupo de edad. La sobrevida a 5 años en pacientes con tumores del SNC, es de aproximadamente 50%. Los tumores más frecuentes son los astrocitomas de bajo grado y los tumores embrionarios como meduloblastoma. Los tumores cerebrales malignos en los niños tienen un mal pronóstico. La sobrevida libre de enfermedad se encuentra entre 40% y 60%, para los tumores más frecuentes (meduloblastoma y ependimomas).

Los pacientes con gliomas de alto grado que progresan después de una terapia inicial tienen un pronóstico muy malo, con una supervivencia media de 7 meses. Gianone y Wolff llevaron a cabo un estudio con 16 pacientes con gliomas del SNC con progresión, previamente tratados con radiación máxima y quimioterapia. Los pacientes entraron a un estudio de fase II con altas dosis de etopósido, seguidas de TCPH autólogo. Tres pacientes (19%) experimentaron respuesta tumoral. Los pacientes respondedores fueron tratados con 2 ciclos más, de altas dosis de etopósido. La media de sobrevida para los 16 pacientes fue de 4 meses, con 3 respondedores que vivieron 9, 10 y 54 meses pos trasplante. Estos resultados correlacionan con los resultados obtenidos cuando se emplean dosis estándar de etopósido. La severa mielosupresión asociada con este régimen y su modesta actividad sugiere que esta alternativa no es eficiente. Deben realizarse más estudios con etopósido solo o en combinación con otros agentes citotóxicos.

Inmunodeficiencias

La inmunodeficiencia severa combinada (SCID) es una alteración en la diferenciación de los linfocitos T. La incidencia estimada es de 1 en 75,000 nacimientos. Algunos investigadores catalogan otras inmunodeficiencias de células T en el grupo de SCID, como por ejemplo la deficiencia de proteína ZAP 70, deficiencia CD3 γ , deficiencia en la expresión de HLA clase II, deficiencia de ligasa IV, etc. Esta patología es una emergencia pediátrica, y se necesita un tratamiento inmediato desde que el diagnóstico es confirmado. El tratamiento de elección es el trasplante alogénico, el cual provee la recuperación en aproximadamente 90% de la línea celular deficiente, cuando se lleva a cabo el procedimiento poco después del diagnóstico.

Complicaciones tempranas

Enfermedad injerto contra hospedero

La EICH es la principal causa de morbimortalidad posterior al trasplante alogénico. Es un síndrome clínico derivado de la acción de las células inmunocompetentes del donador contra los tejidos del receptor. Fue inicialmente descrita en modelos murinos como una enfermedad secundaria. Los ratones eran sometidos a radiación y posteriormente transfundidos con células esplénicas normales de otro individuo, desarrollando una serie de manifestaciones a nivel intestinal, hepático y en piel.

La incidencia de EICH grados II a IV es de 40%, pero puede variar desde 10% a 80% según los factores de riesgo. Asimismo, su incidencia varía dependiendo del tipo de trasplante, presentándose en 30% a 50% de los pacientes sometidos a un

trasplante de donador relacionado HLA idéntico, y en 50% a 80% de los que reciben trasplante de un donador no relacionado.

En 1996, Billingham formuló 3 requisitos necesarios para la presencia de EICH:

1. Células del donador inmunitariamente competentes.
2. Incapacidad del receptor de destruir o inactivar las células trasplantadas.
3. El receptor debe expresar antígenos que no están presentes en el donador, por lo cual son reconocidos como extraños.

Los principales órganos blancos de la EICH son la piel, hígado e intestinos.

Las manifestaciones más comunes se presentan en piel y se caracterizan por un exantema maculopapular eritematoso, confluyente que abarca palmas y plantas. El exantema puede ser asintomático, prurítico o doloroso, y típicamente inicia en zonas expuestas.

La ictericia progresiva es la manifestación hepática más común. En estos casos, la fosfata alcalina es un marcador sensible, pudiéndose encontrar en valores hasta 20 veces mayores que los normales.

A nivel intestinal, se puede manifestar como náusea, anorexia, dolor, sialorrea. En casos graves puede haber daño a la mucosa, con falla de la función intestinal que causa enteropatía perdedora de proteínas con hipoalbuminemia, hemorragia en las evacuaciones o íleo.

Complicaciones tardías

En general, los pacientes con un seguimiento a largo plazo que sobreviven al TCPH conservan una excelente reserva orgánica y pueden incorporarse a las actividades cotidianas propias de la edad. Sin embargo, los esquemas de condicionamiento que contemplan quimioterapia a altas dosis y radioterapia corporal total, conllevan complicaciones que pueden ocurrir inclusive años más tarde.

Entre las complicaciones más graves, sin duda se encuentran las infecciones intercurrentes y la EICH, pero hay otras que deben considerarse en estos pacientes para realizar un diagnóstico temprano, ya que impactan en la morbilidad y mortalidad relacionadas con el TCPH. Las complicaciones se pueden dividir en agudas y crónicas, entre las cuales se encuentran complicaciones hemáticas, cardiovasculares, gastrointestinales, hepáticas, pancreáticas, renales, metabólicas, neurológicas y pulmonares, cuyo tratamiento depende de cada caso²³.

El TCPH es un recurso terapéutico de gran utilidad para pacientes pediátricos con diversos padecimientos benignos y malignos no curables por otros métodos.

A pesar de que aún se acompaña de importantes riesgos y de una alta tasa de complicaciones, en Oncología Pediátrica este procedimiento ha permitido mejorar la supervivencia de pacientes de mal pronóstico y en muchos casos representa la única opción curativa, por lo que debe utilizarse siempre que ofrezca un mayor beneficio que el ofrecido por la terapia estándar.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Lorenz E, Uphoff D, Reid Tr, et al. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* 1951;12:197-201.
- Lindley DL, Odell TT Jr, Taushe FG. Implantation of functional erythropoietin elements followings total-body irradiation. *Proc Soc Ex Biol Med* 1955;90:512-515.
- Thomas ED, Lochte HL Jr, Lu WC, et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl Med* 1957;257:491-496.
- Mathé G, Jammet H, Pendic B, et al. Transfusions et greffes de moelle os-seuse homologue chez des humains irradiés a hautes doses accidentelles. *Rev Fr Etudes Clin Biol* 1959;4:226-238.
- Thomas ED, Buckner CD, Storb R, et al. Aplastic anemia treated by marrow transplantation. *Lancet* 1972;1:284-289.
- Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968 ii:1366-1369.
- Albertini RJ, Joo P, Anderson JL, et al. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet* 1968;ii:1364-1366.
- Thomas ED, Bryant JI, Buckner CD, et al. Allogenic marrow grafting using HL-A matched donor-recipient sibling pairs. *Trans Assoc Am Physicians* 1971;84:248-261.
- Ruiz AG. Historia del trasplante de médula ósea en México. *Rev Biomed* 2005;16:207-213.
- Consultado el 21 de mayo de 2013. <http://www.cancer.gov/espanol/recursos/hojasinformativas/tratamiento/medula-osea-trasplante>
- Broxmeyer HE. Introduction. The past, present, and future of cord blood transplantation. In: Broxmeyer HE, editor. *Cellular Characteristics of Cord Blood and Cord Blood Transplantation*. Bethesda, MD: AABB Press; 1998. p. 1-9.
- Broxmeyer HE. Introduction. Cord blood transplantation: looking back and to the future. In: Cohen SBA, Gluckman E, Rubinstein P, et al (editors). *Cord Blood Characteristics: Role in Stem Cell Transplantation*. London: Dunitz; 2000. p. 1-12.
- Broxmeyer HE, Douglas GW, Hangoc G, et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:3828-3832.
- Broxmeyer HE, Kurtzberg J, Gluckman E, et al. Umbilical cord blood hematopoietic stem and repopulating cells in human clinical transplantation. *Blood Cells* 1991;17:313-329.
- Broxmeyer HE, Hangoc G, Cooper S, et al. Growth characteristics and expansion of human umbilical cord blood and estimation of its potential for transplantation in adults. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;89:4109-4113.
- Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med* 1989;321:1174-1178.
- Vela OJ, García RE, Borbolla EJ. Trasplante de Células Hematopoyéticas. Capítulo 9 Trasplante de Células de Cordón Umbilical. México: Editorial Prado; 2008. p. 167-186.
- Consultado el 21 de mayo de 2013. http://www.geth.es/index.php?option=com_content&task=view&id=290&Itemid=28
- Olaya VA. Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en Pediatría. Principios Básicos. Capítulo 13 Obtención, selección y tipificación de progenitores obtenidos de sangre periférica. México: Editores de textos mexicanos; 2012.
- Vela OJ. Trasplante de Células Progenitoras. Capítulo 20 Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en enfermedades benignas en pediatría. México: Editorial Prado; 2008. 437-464.
- Einsiedel HG, von Stackelberg A, Hartmann R. Long-term outcome in children with relapsed ALL by risk-stratified salvage therapy: Results of trial acute lymphoblastic leukemia-relapse study of the Berlin-Frankfurt-Munster Group 87. *J Clin Oncol* 2005;23:7942-7950.
- Consultado el 21 de mayo de 2013. <http://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/EBMTESHhandbook/Pages/EBMT-ESH-handbook.aspx>
- Olaya VA. Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en Pediatría. Principios Básicos. Capítulo 38 Otras complicaciones relacionadas con el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en Pediatría. México: Editores de textos mexicanos; 2012. p. 452-467.



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

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Los cuidados paliativos: un aspecto esencial de la Oncología Pediátrica

Aurora Medina-Sanson^{a,*}, Enrique Pazos-Alvarado^b, Heynar Pérez-Villanueva^c y Betzabé Salgado-Arroyo^d

^aDepartamento de Hemato-Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^bServicio de Anestesiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^cServicio de Radioterapia, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^dServicio de Gastroenterología y Nutrición, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cuidados paliativos;
Cáncer en niños y
adolescentes; México.

Resumen Los cuidados paliativos son un componente de la terapia integral de niños y adolescentes con cáncer. Algunos expertos en cuidados paliativos recomiendan que este tipo de medidas se ofrezcan a todos los niños con cáncer y que se introduzcan al momento del diagnóstico, particularmente en aquellos casos con pocas posibilidades de curación. De hecho, el modelo que ha sido más exitoso en cuidados paliativos para pacientes pediátricos con cáncer, se basa en la integración temprana del tratamiento paliativo independientemente del resultado de la enfermedad. Antes de iniciar los cuidados paliativos en niños con un cáncer en fase terminal, se debe realizar una evaluación integral del caso, con el fin de definir la condición médica, psicológica y social, y así poder ofrecer al paciente y a su familia el máximo beneficio posible. Idealmente los cuidados paliativos deben ser proporcionados por un equipo multidisciplinario, sin embargo, esta no es una condición necesaria para asegurar cuidados paliativos a los pacientes que los necesitan. Son diversas las intervenciones de tipo paliativo, pero siempre es importante distinguir entre un medida paliativa y un exceso terapéutico, tomando en cuenta que los cuidados paliativos se caracterizan por dar prioridad al bienestar del paciente.

* Autor para correspondencia: Departamento de Hemato-Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Dr. Márquez N° 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D. F., México. Teléfono: 5228 9917, ext. 9015 y 2124. Correos electrónicos: amedina@himfg.edu.mx, auroramedina@aol.com.mx (Aurora Medina-Sanson).

KEYWORDS

Palliative care; Cancer in children and adolescents; Mexico.

Palliative care: an essential aspect of Pediatric Oncology

Abstract Palliative Care is a component of the integral therapy of children and adolescents with cancer. Some experts in Palliative Care Medicine, recommend the introduction of such measures when cancer diagnosis is established, especially in those cases with little prospect of cure. In fact, the model that has been more successful for pediatric cancer patients, is based on the early introduction of palliative therapy, regardless the outcome. Before starting Palliative Care for children with terminal cancer, a comprehensive assessment is mandatory in order to define the medical, psychological and social condition and provide maximum benefit to the patient and family. Ideally, Palliative Care should be provided by an interdisciplinary team; however this is not a necessary condition to ensure palliative care for those patients who need them. Palliative care interventions are diverse, but it is always important to distinguish between the practice of palliative care and a therapeutic excess, taking into account that palliative care give priority to the welfare of the patient.

Introducción

Los cuidados paliativos previenen o alivian los síntomas causados por condiciones médicas que ponen en peligro la vida. El cáncer representa la primera causa de muerte debida a enfermedad en pacientes pediátricos y por definición, es una condición que pone en peligro la vida.

En 1990, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió los cuidados paliativos como “El cuidado integral de los pacientes cuya enfermedad no responde al tratamiento curativo. El control del dolor y otros síntomas además de los problemas psicológicos, sociales y espirituales es primordial. La meta de los cuidados paliativos es lograr la mejor calidad de vida posible para pacientes y familias”.

Algunos expertos en cuidados paliativos recomiendan que este tipo de mediadas se ofrezcan a todos los niños con diagnóstico de cáncer y que se introduzcan al momento del diagnóstico, particularmente en aquellos casos con pocas posibilidades de curación¹.

A pesar de que aún existe controversia entre los oncólogos pediatras acerca de cuándo y a quien debe darse cuidado paliativo, en general se acepta que estas medidas ayudan a aliviar los síntomas en los niños con neoplasias malignas incurables, ya sea al diagnóstico o durante la recaída^{2,4}.

Dado que los tratamientos curativos y paliativos no son mutuamente excluyentes, el modelo que parece haber tenido más éxito en cuidados paliativos para pacientes pediátricos, es el que se basa en la integración temprana del tratamiento paliativo independientemente del resultado de la enfermedad⁵, y de hecho la gran mayoría de los oncólogos pediatras estamos conscientes de ello, y hacemos de los cuidados paliativos parte del manejo integral del niño y el adolescente con cáncer.

Principios fundamentales de la bioética

Todo ser humano posee valor, dignidad y tiene derechos humanos intransferibles, por lo que el actuar médico debe siempre apegarse a los 4 principios fundamentales de la Bioética⁶: autonomía, beneficencia, no maleficencia (*Primum non nocere*) y justicia, principios que constituyen el mejor marco ético de referencia para los cuidados paliativos.

Características de los cuidados paliativos

Mientras que para la terapia curativa la prioridad es la supervivencia, para los cuidados paliativos la prioridad es la calidad de vida y de este principio derivan las características que a continuación se enlistan⁷:

1. Exaltan la dignidad del ser humano, afirman la vida y asumen la muerte como un proceso normal.
2. Su objetivo es asegurar la mejor calidad de vida posible en el individuo que porta una enfermedad potencialmente mortal, o en el que no tiene opciones curativas para su enfermedad.
3. Intentan habilitar a los individuos enfermos para llevar una vida plena, útil, activa y disfrutable hasta el momento de la muerte.
4. No promueven en los médicos el empleo de tratamientos inútiles.
5. No contemplan la eutanasia ni el suicidio asistido.
6. No pretenden acelerar o retrasar la muerte.
7. No están dirigidos a prolongar la vida de manera artificial.
8. No son el resultado de imperfecciones médicas.
9. No se limitan al control del dolor.
10. El cuidado es proporcionado no sólo al paciente, sino también a la familia.

Equipo multidisciplinario para cuidados paliativos

En condiciones ideales el niño y el adolescente con necesidad de cuidados paliativos debe ser tratado por un equipo multidisciplinario que incluya oncólogos pediatras médicos y quirúrgicos, además de un grupo de especialistas pediatras anesthesiólogos, algólogos, neurólogos, psiquiatras, psicólogos, enfermeras, trabajadoras sociales, paliativistas y tanatólogos.

Es muy importante enfatizar en el hecho de que el no contar con un equipo completo no significa que el paciente no deba pueda recibir los cuidados paliativos que requiere, pero es fundamental que en todas las Unidades Hospitalarias que atiendan pacientes pediátricos con cáncer, sea integrado un equipo de profesionales para cuidados paliativos, aunque éste no incluya a todos los especialistas mencionados.

Evaluación inicial del paciente y su familia

En el momento en que se determina que un paciente cursa con una condición médica que no tiene opciones curativas, es muy importante que la *condición terminal de su enfermedad* quede claramente expresada por escrito en el expediente clínico del paciente, para que pueda ser del conocimiento de todo el personal médico y paramédico involucrado en el tratamiento del caso.

Antes de iniciar los cuidados paliativos “intensivos” que requieren los pacientes con un cáncer en fase terminal, se debe realizar una evaluación integral del caso, con el fin de definir la condición médica, psicológica y social, y así poder ofrecer al paciente y su familia el máximo beneficio posible.

I. Estimación de la esperanza de vida

Esta es una estimación imprecisa, basada en el juicio clínico, que además puede cambiar de manera impredecible y debe ser reconsiderada a lo largo de la evolución del paciente, pero en la que se fundamentan muchas de las intervenciones de cuidados paliativos.

El tiempo estimado de vida puede ser: a) de un año a varios meses, b) de pocos meses a semanas, c) de semanas a días o, c) de minutos a horas (muerte inminente), y esta apreciación da la pauta para el manejo del paciente.

Por ejemplo, a pesar de su mal pronóstico, la resección de metástasis pulmonares bilaterales recurrentes en un paciente con osteosarcoma puede estar indicada si la condición clínica es buena, ya que esta intervención puede contribuir a que el paciente esté mejor por más tiempo. Pero la misma cirugía no estaría justificada en un enfermo que presenta dificultad respiratoria grave debida a la progresión de las metástasis, en quien la intubación tal vez sea la única alternativa que puede limitar su sufrimiento.

Identificar que un paciente está muriendo puede ser una destreza clínica compleja. El proceso de morir puede presentarse súbitamente o ser de instalación gradual, pero este diagnóstico es esencial para la atención adecuada de estos pacientes, que viven un tiempo extremadamente valioso. La mayoría de las veces la muerte va precedida de deterioro gradual en el estado funcional y existen algunos signos frecuentemente asociados con el “estar muriendo”: el paciente no se levanta de la cama, la ingesta, si es que la hay, se limita a pequeños tragos de líquidos y con frecuencia la muerte es antecedida por un estado semicomatoso.

II. Definición de la condición clínica del paciente al inicio de los cuidados paliativos

La definición de la condición clínica es parte fundamental e indispensable para establecer un plan racional de cuidados paliativos e implica la evaluación de la neoplasia misma, del estado funcional y nutricional, la identificación de los síntomas, el diagnóstico de urgencias oncológicas y de la comorbilidad, aspectos que a continuación se detallan.

Condición de la neoplasia

Al determinar que un paciente con cáncer se encuentra en fase terminal, se pueden presentar 3 situaciones, que además representan la pauta para el posible uso de tratamientos oncológicos paliativos.

- Neoplasia en remisión, acompañada de complicaciones o comorbilidad grave e incurable o con mínimas posibilidades de tratamiento (miocardiopatía dilatada grave, falla hepática grave, estado neurovegetativo persistente, etc.).
- Neoplasia refractaria a tratamiento, pero estable.
- Neoplasia refractaria y progresiva (que casi siempre se acompaña de repercusión orgánica).

Estado funcional del paciente

La medición del nivel de actividad del paciente y de su necesidad de requerimientos médicos, se determina mediante escalas que forman parte de la evaluación del paciente con cáncer. Las escalas de Karnofsky o Lansky^{8,9} son ampliamente utilizadas para este fin en niños y adolescentes con cáncer.

Estado nutricional

La evaluación basal debe incluir historia dietética para precisar el ingreso calórico y proteico, conocer aversiones dietéticas, alergias o intolerancia a alimentos.

La valoración clínica consiste en mediciones antropométricas apropiadas y en algunos casos estudios de laboratorio (biometría hemática, albúmina y transferrina).

La antropometría deben incluir el peso y la talla, que evalúan el crecimiento de la masa corporal en su conjunto, el pliegue tricipital (estima los depósitos de grasa) y la circunferencia media del brazo (estima la reserva muscular), empleando técnicas de medición estándar. Los resultados obtenidos de las mediciones deben ser graficados en las curvas de crecimiento de la CDC (peso para la edad, talla para la edad y peso para la talla e IMC) y de Frisancho (pliegue tricipital y circunferencia media del brazo), con el fin de obtener los percentiles del paciente para cada uno. Existen varias escalas para la estimación del estado nutricional, sin embargo una de las más recomendables es la de Waterlow, ya que cuenta con tablas para todas las edades (curvas de la CDC)^{10,11}.

Identificación y evaluación inicial de los síntomas

Es importante distinguir entre los síntomas causados por la enfermedad y aquellos ocasionados por el tratamiento, esto principalmente debido a lo transitorio de muchas de las manifestaciones relacionadas con la terapia.

Los síntomas más comunes incluyen fatiga, dolor, disnea, anorexia, náusea o vómito, somnolencia o insomnio, tos, estreñimiento o diarrea y síntomas psicológicos como tristeza, ansiedad, irritabilidad y preocupación.

No existe una escala universal para la medición de todos estos síntomas. Se han desarrollado instrumentos para medir sufrimiento psicológico, ansiedad o fatiga en niños¹², la mayoría de ellos sólo han sido validados en otro tipo de población y sólo algunos están validados en México¹³. Estos instrumentos pueden ser de utilidad para contar con una evaluación objetiva, particularmente en los casos en que se desee estimar de manera más precisa la respuesta a algún tratamiento. Sin embargo, el no contar con estos instrumentos no elimina la necesidad de dar seguimiento a cada uno de los síntomas y una forma sencilla de hacerlo es preguntar diariamente al paciente y/o a su familia, y registrar si el síntoma se encuentra mejor, igual o peor. La medición del dolor se detalla más adelante.

Tabla 1 Escalas para la evaluación del dolor de acuerdo a la edad

Edad	Evaluación	Escala
0-3 años	Escalas fisiológico conductuales	FLACC
3-6 años	Escalas fisiológico conductuales o de colores o dibujos faciales	FLACC Escala facial
6-12 años	Escalas numéricas, analógico-visuales o de colores	Escala facial Escala visual análoga EVA
>12 años	Escalas numéricas, analógico-visuales o verbales	Escala visual análoga EVA

EVA: escala visual análoga; FLACC: *face, legs, activity, cry, consolability*.

Evaluación del dolor

El dolor es uno de los aspectos cardinales de los cuidados paliativos, y debe ser cuidadosamente evaluado. Desafortunadamente, los médicos que trabajan con niños tienden a emitir un juicio objetivo, lo que conduce a una infravaloración del dolor con sobreestimación de la efectividad terapéutica¹⁴.

Antes de iniciar el tratamiento analgésico deben investigarse las causas del dolor y para ello, son fundamentales la

anamnesis y una exploración física detalladas. Siempre que sea posible la valoración se basará en la información proporcionada por el paciente y su familia, en la observación de su comportamiento y en los signos físicos.

En la evaluación del dolor deben considerarse los siguientes aspectos:

- Temporalidad del dolor: agudo, crónico o incidental (con determinadas actividades).
- Mecanismo fisiopatológico: dolor nociceptivo (superficial, visceral u óseo), neuropático o mixto.
- Síndromes de dolor oncológico:
 - Provocado directa o indirectamente por el tumor.
 - Derivado del tratamiento.

Esta experiencia es esencialmente subjetiva y debe ser identificada y definida de la manera que el paciente la describe. Su valoración cuantitativa permitirá una planificación terapéutica más exacta. Sin embargo, en los niños pequeños la descripción del dolor puede resultar difícil, por ello se han diseñado escalas para medir dolor en diferentes edades¹⁵. Las tablas 1, 2 y 3 muestran el tipo de escala recomendada para cada edad; en la figura 1 se muestra la escala de dolor utilizada en pacientes pediátricos.

Al medir el dolor siempre hay que tomar en cuenta que puede ser influido por diversos factores que lo modifican de manera individual, éstos incluyen factores cognitivos (entendimiento, expectativas, relevancia y estrategias propias para el control del dolor), conductuales (limitaciones físicas, práctica de actividades físicas y actividades sociales) y emocionales (ansiedad, miedo, frustración, enojo, sentimientos de culpa y aislamiento).

Identificación de urgencias oncológicas

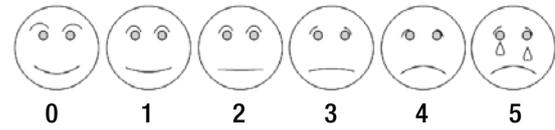
La progresión de una neoplasia maligna, ya sea leucemia o tumor sólido, casi invariablemente derivará en situaciones

Tabla 2 Escala FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability). Se basa en la observación del estado fisiológico-conductual del niño; puede ser utilizada en lactantes y preescolares

Categoría		0	1	2
Face (F)	Expresión facial	Normal	Gestos	De aflicción
Legs (L)	Piernas	Relajadas	En movimiento	En flexión
Activity (A)	Actividad	Normal	En movimiento constante	No se mueve
Cry (C)	Llanto	Ausente	Se queja	Presente
Consolability (C)	Consuelo	No requiere	Se puede distraer	Inconsolable
Puntuación FLACC		Dolor		
0		Sin dolor		
1 - 2		Duele sólo un poco		
3 - 4		Duele un poco más		
5 - 6		Duele aún más		
7 - 8		Duele mucho		
9-10		Duele tanto como puedas imaginar		

Tabla 3 Escala visual análoga

0 _____ 10	
Sin dolor _____ Dolor insoportable	
Puntuación	Dolor
0	Sin dolor
1 - 2	Dolor leve
3 - 4	Dolor moderado
5 - 6	Dolor intenso
7 - 10	Dolor severo. Duele tanto como puedas imaginar



Número de carita	Dolor
0	Sin dolor
1	Duele sólo un poco
2	Duele un poco más
3	Duele aún más
4	Duele mucho
5	Duele tanto como puedas imaginar

Figura 1 Escala facial. Es una escala de tipo analógico-visual muy utilizada en pacientes pediátricos, particularmente en escolares.

de extrema gravedad, como el síndrome de lisis tumoral, síndrome de vena cava o de mediastino superior, de compresión medular, en hipertensión intracraneana o en una hemorragia masiva. En el caso de los pacientes que cursan con un cáncer en fase terminal, son muchas veces la causa directa del fallecimiento, pero con frecuencia es posible tomar medidas que permitan mejorar los síntomas y las condiciones del niño.

Identificación de comorbilidad

En muchos de los pacientes que tienen un cáncer en fase terminal es frecuente que exista comorbilidad previamente identificada, sin embargo la condición del niño en esta fase favorece el desarrollo de otra patología que puede ser infecciosa, cardíaca, pulmonar, renal, hepática, neurológica, metabólica, etc., cuyo diagnóstico puede ser clave en las decisiones terapéuticas y en la posibilidad de mejorar la calidad de vida. Es importante enfatizar en el hecho de que ningún síntoma debe ser minimizado.

III. Evaluación de la familia

Siempre se deben investigar los aspectos relacionados con la estructura de la familia y con la percepción que ésta tiene acerca de la enfermedad del niño. Es necesario identificar a los responsables legales del paciente, conocer los objetivos, expectativas y prioridades de la familia con respecto a la enfermedad e identificar problemas familiares como desintegración, psicopatología, discapacidades o adicciones.

IV. Necesidades especiales

Cada paciente es único y siempre existen en él y su familia una gran diversidad de situaciones, que deben ser manejadas de manera individual. Estas necesidades pueden ser culturales (lenguaje, nivel educativo), físicas, psicológicas, socioeconómicas, religiosas, legales, de hospedaje, etc.

Intervenciones de cuidados paliativos

Son diversas las intervenciones de tipo paliativo, sin embargo y aunque puede ser difícil, siempre hay que distinguir entre una medida paliativa y un exceso terapéutico. Hay que tener presente también que una misma intervención puede tener efecto contrario de un paciente a otro. Las intervenciones de cuidados paliativos se caracterizan por dar *prioridad al bienestar del paciente*.

I. Medidas básicas de confort

Son cuidados encaminados a mantener el bienestar en todo momento. Pueden ser proporcionados en casa o en el hospital, pero muchas veces se omiten debido a las rutinas hospitalarias o a la falta de condiciones para proporcionarlas.

Incluyen medidas tales como procurar un ambiente tranquilo, sin ruido o estímulos estresantes; proporcionar compañía el mayor tiempo posible; mantener eutermia dentro de lo razonable, optando por el uso de medicamentos y no medios físicos que pueden generar sufrimiento; promover el juego y la distracción, tratando de respetar siempre las preferencias del niño (comida, tipo de actividades, quien lo acompañe, etc.).

II. Soporte nutricional

Los pacientes con neoplasias malignas en fase terminal, cursan con frecuencia con estados de desnutrición y son pacientes de alto riesgo para la pérdida de peso.

Tradicionalmente, el problema de la pérdida de peso relacionada con cáncer en niños se maneja con suplementos dietéticos y estimulantes del apetito, sondas para alimentación enteral o con alimentación parenteral. Sin embargo, en el paciente cuya neoplasia se encuentra en fase terminal, el objetivo primario no es recuperar el estado nutricional, sino evitar que se siga perdiendo peso y que la progresión de la enfermedad lleve al paciente a un estado de caquexia, tratando al mismo tiempo de proporcionarle placer y bienestar

con la comida. Por ello, no se recomienda una terapia nutricional agresiva, sino dieta a complacencia.

La elección del método de alimentación debe individualizarse tomando en cuenta el grado de desnutrición, el estado neurológico (conciencia, mecanismo de la deglución), las condiciones de la cavidad oral y funcionalidad del tracto digestivo (mucositis, abscesos periodontales, esofagitis, gastritis, colitis neutropénica, oclusión intestinal), la cantidad real de alimento ingerida por el paciente y el comportamiento de la curva ponderal.

Siempre que el tubo digestivo sea funcional hay que intentar la alimentación por boca ofreciendo dieta a complacencia, fraccionada en varias tomas de cantidades pequeñas y servida en platos pequeños, hay que ofrecer alimentos favoritos y alimentos acordes con la sintomatología del paciente. Así, los pacientes que presentan náusea aceptan mejor alimentos frescos y crocantes; en casos de diarrea es recomendable emplear dieta blanda, sin lactosa, baja en lácteos y baja en fibra; para el estreñimiento se sugieren abundantes líquidos, jugos y dieta alta en fibra; los líquidos son mejor aceptados con popote y en todos los casos se recomienda rotar sabores.

La falta de apetito es a veces un síntoma persistente y muchas veces se requieren otras intervenciones nutricionales como el empleo de sondas de alimentación o alimentación parenteral, esta última sólo en casos muy especiales.

Si la ingesta del paciente es limitada y particularmente si persiste la pérdida ponderal, se puede colocar una sonda para alimentación. Las sondas de alimentación deben ser preferentemente de silicón y de instalación nasogástrica para permitir que el paciente mastique y disfrute los alimentos. La elección del calibre depende de la edad y tamaño del niño, y si bien las sondas conllevan riesgos, pueden permanecer hasta por 6 meses. En los casos en que el estado neurológico esté severamente comprometido y no permita una deglución adecuada o se proyecte una permanencia muy prolongada, es conveniente colocar sondas de gastrostomía y en las raras situaciones en que exista obstrucción gástrica la sonda se coloca por yeyunos-tomía.

La alimentación parenteral se reserva para un limitado grupo de pacientes en los que es imposible la alimentación enteral debido a mucositis grave, esofagitis, obstrucción gástrica o intestinal, pancreatitis, colitis neutropénica, entre otros.

III. Manejo de los síntomas más comunes

De acuerdo con diferentes estudios, 35% a 100% de los pacientes¹⁸⁻²⁰ experimentan algún síntoma. Al mismo tiempo que se inicia el tratamiento del síntoma es conveniente investigar la causa, pues esto facilita las decisiones terapéuticas, ya que en algunos casos, ésta puede ser resuelta.

Náusea y vómito

Cuando no se emplea quimioterapia, estos síntomas pueden deberse al empleo de opioides, gastritis medicamentosa, estrés, reflujo o úlceras gástricas, distensión gástrica, compresión extrínseca (tumores abdominales, hepatomegalia) o a una nueva complicación (infección gastrointestinal, pancreatitis, oclusión intestinal, insuficiencia renal, hipertensión intracraneana).

La terapia antiemética generalmente incluye el uso de antagonistas de receptores de serotonina, de los cuales el más utilizado es el ondansetrón, que son bien tolerados y tienen muy pocos efectos adversos y que combinados con dexametasona constituyen la terapia estándar. El ondansetrón se emplea a dosis de 4 mg/m²/dosis cada 8 horas, la dexametasona a 2 mg/m²/dosis. Se administran juntos a intervalos de 8 horas, aunque una sola dosis al día podría ser igualmente efectiva. Generalmente se logra control de la náusea y el vómito con el esquema anterior, sin embargo hay casos de difícil control en los que pueden agregarse medicamentos con otros mecanismos de acción, como el aprepitant, un inhibidor del receptor de neurokinina-1 (NK-1), cuyo uso ha sido aprobado para pacientes mayores de 12 años, y aunque no ha sido completamente estudiado en niños pequeños, hay reportes que muestran su beneficio²¹. El régimen recomendado para la administración de aprepitant es de 125 mg (día 1) y 80 mg (días 2-5) por vía oral (VO). No se recomienda emplear metoclopramida como antiemético en niños, debido a sus efectos adversos.

La gastritis medicamentosa debe prevenirse, por lo que es conveniente agregar medicamentos protectores de la mucosa gástrica, particularmente cuando se emplean esteroides. Dentro de los más usados están el omeprazol, que se emplea a dosis de 0.7-3.5 mg/Kg/dosis (máximo 80 mg) cada 24 horas VO, y el sucralfato, cuya dosis depende de la edad: 0-2 años: 0.25 g, 3-12 años 0.5 g y > 12 años; 1 g y se administra cada 6 horas VO.

Disnea

Se presenta hasta en 65% de los pacientes con enfermedad terminal, sin embargo menos de 20% de los casos se benefician del tratamiento otorgado²².

Es la sensación subjetiva de falta de aire y no necesariamente se acompaña de dificultad respiratoria, la causas son diversas y pueden estar directamente relacionadas con la neoplasia (metástasis, derrame pleural, tumores torácicos) o tener otro origen (neumonía, estado de choque, edema agudo pulmonar, anemia grave, causas psicógenas, etc.).

En los casos de que la disnea de un paciente con enfermedad terminal se deba a metástasis, no es recomendable la resección de las lesiones, pues generalmente los síntomas son debidos a su gran tamaño o número y la cirugía lejos de ofrecer beneficio aumentará la morbilidad y el sufrimiento.

En casos en que la causa sea derrame pleural, la punción evacuadora puede ser benéfica, teniendo presente que los procedimientos invasivos en este tipo de pacientes deben realizarse bajo sedación o anestesia general, si esto último no implica un alto riesgo de muerte.

El soporte ventilatorio puede ser necesario, pero siempre hay que tratar de evitar la intubación en la medida de lo posible.

IV. Terapia transfusional

La administración de hemoderivados es una necesidad frecuente en los pacientes con cáncer en etapa terminal, particularmente en aquellos con leucemia.

No se deben restringir las transfusiones de concentrado globular o plaquetas, siempre que conlleven un beneficio para el paciente y estén indicadas de acuerdo con los

mismos criterios utilizados para transfundir a pacientes pediátricos con cáncer.

V. Control del dolor

Se ha documentado que los niños que mueren por cáncer, frecuentemente reciben un tratamiento agresivo al final de su vida²³. Una analgesia individualizada y adaptada a las necesidades de cada paciente es un aspecto prioritario para garantizar el bienestar y la tranquilidad del paciente y sus familiares.

Recomendaciones generales para el control del dolor:

1. Identificar la causa.
2. Siempre es preferible prevenir su aparición que tratarlo.
3. Intentar eliminar el recuerdo del dolor.
4. Los analgésicos deben ser adecuados a la intensidad y fisiopatología del dolor.
5. Evaluar la evolución del dolor y la terapéutica empleada en intervalos regulares.
6. La vía de administración debe ser la más sencilla y siempre que sea posible utilizar la VO, evitando siempre la vía intramuscular.
7. Los analgésicos deben ser administrados a las dosis e intervalos prescritos.
8. Evitar la sedación excesiva.
9. Complementar con soporte psicológico para disminuir los factores emocionales.
10. La dosis se deben escalar de forma progresiva y adecuada a la tolerancia del paciente, evitando efectos secundarios.
11. Para evitar el síndrome de abstinencia se deben suprimir las drogas de forma gradual, una vez controlado el dolor.
12. Jamás usar un placebo.

Manejo farmacológico

Existen algunos conceptos emitidos por la OMS y la IASP, que son básicos para el manejo farmacológico efectivo del dolor por cáncer^{14,23}.

La escalera analgésica (fig. 2), consiste en un plan de tratamiento ascendente, partiendo de los analgésicos más débiles a los más potentes. Es una escala de 3 peldaños, en donde el primer escalón marca el manejo del dolor leve y en el que se deben utilizar analgésicos no opioides como el paracetamol, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) o los inhibidores COX₂, que pueden asociarse con medicamentos adyuvantes. Si el dolor persiste o se agrava, se debe pasar al siguiente peldaño de la escalera, en donde se indican medicamentos opioides débiles como la codeína o el tramadol, a este nivel también se pueden asociar adyuvantes. Si aun así no se alcanza analgesia, se procede a subir al tercer peldaño de la escalera, en donde se sugiere el uso de opioides más potentes con la morfina, buprenorfina o fentanilo^{14,23-25}. No se debe dudar al prescribir medicamentos más potentes para sustituir un esquema analgésico ineficaz, ya que esta situación causa el grave problema de subtratamiento y no se admite el uso concomitante de medicamentos de la misma clase farmacológica, pues ocasiona efectos secundarios indeseables graves, además de la ineficacia analgésica.

En la actualidad se le han adicionado otros peldaños a la escalera, para sugerir técnicas analgésicas invasivas y potencialmente más eficaces, como los bloqueos analgésicos

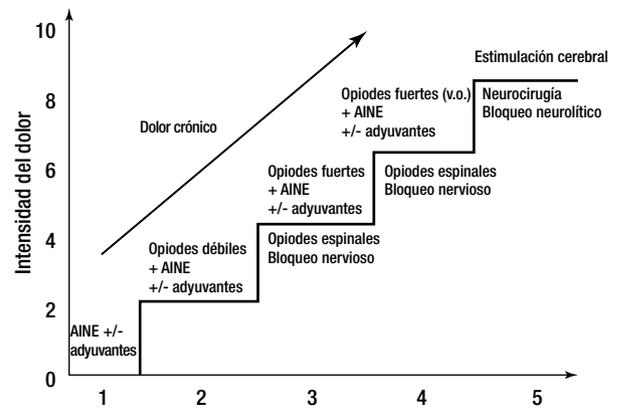


Figura 2 Escalera analgésica del dolor.

terapéuticos, la neurocirugía ablativa e incluso la cirugía paliativa.

El horario de administración del analgésico debe ser fijo y sin omisiones, ya que de lo contrario sus concentraciones plasmáticas pueden fluctuar y alternarán concentraciones bajas con concentraciones pico, lo cual se traducirá en periodos de dolor alternados con periodos en que ocurren efectos secundarios. Deben evitarse los esquemas “por razón necesaria” o “en caso de dolor”, ya que contribuyen al uso de dosis excesivas. Los periodos de titulación deben prescribirse en intervalos regulares y si hay dolor incidental o intermitente, se debe ofrecer dosis de rescate.

Se debe elegir la vía de administración que favorezca la eficacia analgésica, pues a pesar de que se puede usar cualquiera, la vía oral se destaca por su efectividad. Otras vías también efectivas, como la subcutánea, endovenosa y raquídea son incómodas, causan dolor, su mantenimiento no es fácil, aumentan la probabilidad de contaminación y exigen de un personal técnicamente entrenado en su instalación y vigilancia. Las vías rectal e intramuscular son poco aceptadas y no deben ser utilizadas de rutina en tratamientos de dolor crónico.

Es necesaria la individualización del manejo para cada paciente, pues las dosis pueden ser totalmente distintas entre 2 individuos con la misma enfermedad y estadio, así como con edad y peso iguales, lo mismo ocurre con los efectos adversos, que son absolutamente individuales.

Medicamentos

Paracetamol (acetaminofén)

Es el analgésico y antipirético más utilizado en Pediatría, ya que no presenta efectos gastrointestinales ni hematológicos importantes. Su biodisponibilidad por VO va de 63% a 89%, puede también administrarse por vía rectal o endovenosa.

Su mecanismo de acción no está claro aún, pero se cree que inhibe la isoenzima ciclooxigenasa (COX₃) a nivel central y actúa como inhibidor de la sustancia P a nivel espinal y central. En contraste con los opioides, no tiene sitios de unión periféricos, ni actividad inhibitoria periférica de la ciclooxigenasa, como los AINEs²³.

Tabla 4 Dosis recomendadas de AINEs en el manejo del dolor oncológico pediátrico

Fármacos	Vía	Dosis mg/Kg	Intervalo
Ibuprofeno	Oral	5-10	4-6 horas
Ketorolaco	Oral, IV, Infusión IV	0.5-1 0.2-0.5	6 horas
Diclofenaco	Oral, IV, Gel	5-1.5	6-8 horas
Naproxeno	Oral	5 mg	6 horas
Metamizol	Oral, IV	15-20	4-6 horas
Celecoxib	Oral IV	2-4	12 horas

IV: intravenosa.

La combinación de paracetamol con algún AINE es claramente más efectiva que la administración de paracetamol solo. Del mismo modo, reduce los requerimientos de opioides de un 20% a un 30% y con esto disminuye los efectos adversos de estos. Por su parte, el paracetamol presenta menos efectos adversos que los AINEs, sin embargo debe ser usado con precaución en pacientes con patología hepática y en deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La dosis recomendada es de 20 mg/Kg dosis inicial, seguida de 15 a 20 mg/Kg cada 4 a 6 horas. La dosis diaria no debe exceder los 100 mg/Kg/día y 60 mg/Kg/día en los neonatos^{23,24,26,27}.

Metamizol (dipirona)

Es un inhibidor de la ciclooxigenasa a nivel central, también es antipirético y a diferencia de los otros AINEs, carece de acción antiinflamatoria, además de tener efectos espasmolíticos al inhibir la liberación de calcio dentro de la célula. El metamizol se puede utilizar en pacientes con falla renal o hepática, pudiendo ser una buena alternativa al paracetamol o a los otros AINEs. Sin embargo puede producir agranulocitosis, por lo que en algunos países no está disponible, mientras que en Alemania, España y la mayoría de los países de Latinoamérica se considera que es de bajo riesgo, comparado este, con los efectos secundarios de los AINEs. Está contraindicado en porfiria y en deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenada^{24, 26,27}.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)

Este grupo incluye una gama de medicamentos farmacológicamente heterogéneos, que poseen 3 acciones principales: antiinflamatoria, antipirética y analgésica.

Actúan por inhibición de las isoenzimas prostaglandina-sintetasa, bloqueando las ciclooxigenasas: COX₁, COX₂ y COX₃. La inhibición de COX₁ determina una producción reducida de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos, resultando en la ocurrencia de efectos adversos en varias funciones de órganos, en donde la presencia de estos es fundamental (disminución de la protección gástrica, de la agregación plaquetaria y de la actividad del endotelio vascular). La inhibición de COX₂, inducida por la presencia de inflamación, trae como consecuencia el alivio del dolor, restableciendo la fisiología del órgano y la estructura afectada^{14,25}. Tienen buena absorción gastrointestinal, la concentración plasmática

se alcanza rápidamente y la biodisponibilidad oral es elevada^{14,24,25}.

Su eficacia es baja en dolor de muy intenso; además de presentar “efecto techo”, en el que las concentraciones plasmáticas por encima de las terapéuticas no resultan en aumento del efecto analgésico, pero sí de los efectos adversos. En teoría puede emplearse cualquier AINE, sin embargo se le debe dar prioridad al estado clínico del paciente y al fármaco con menores efectos gastrointestinales, con menor disfunción plaquetaria y el mínimo riesgo de agranulocitosis. Por sus efectos adversos, no se deben utilizar por tiempo prolongado y es conveniente limitar su uso a las crisis agudas de dolor o cuando éste tenga un componente inflamatorio^{14,26}. La tabla 4 muestra las dosis de AINEs recomendadas para pacientes pediátricos. La falla renal aguda es la complicación más frecuente y está asociada al uso de AINEs de manera prolongada, especialmente en pacientes con deterioro renal e hipovolemia^{24,26}. Un efecto adverso que es poco común pero grave, es la reacción anafiláctica.

Opioides

Son el grupo de fármacos más utilizados para tratar el dolor moderado a severo. Se emplean ampliamente para el manejo del dolor durante los cuidados paliativos pediátricos, se estima que 60% a 90% de estos niños reciben opioides al final de su vida²⁸. Producen analgesia al actuar sobre los receptores específicos de membrana (μ , δ , y κ) localizados en el cerebro y en la médula espinal, disminuyendo los estímulos nociceptivos aferentes y la liberación de neurotransmisores excitatorios involucrados en las vías del dolor²⁹.

Se clasifican en débiles y potentes, se ubican en los peldaños 2 y 3 de la escalera analgésica de la OMS. El tramadol y la codeína son considerados opioides débiles, son más útiles asociados a algún AINE o paracetamol. El tramadol además de tener afinidad al receptor opioide μ , tiene efectos agonistas sobre el receptor NMDA e inhibe también la recaptura postsináptica de norepinefrina y serotonina, lo que le da propiedades valiosas en el manejo del dolor crónico neuropático^{24,26,29}. Ambos son considerados seguros, ya que el riesgo de depresión respiratoria es bajo. A las dosis máximas presentan los mismos efectos adversos que los opioides más potentes, sin incremento de la analgesia^{24,30}; opioides potentes son los analgésicos de primera elección en el dolor severo por cáncer y no hay que subestimar su uso al inicio del dolor intenso, ya que pueden mejorar la calidad de vida significativamente. El paciente puede requerir incremento de la dosis, lo cual no significa tolerancia o adicción, sino progresión de la lesión tisular.

Náusea, vómito, somnolencia, boca seca, miosis y constipación, son los efectos adversos más comunes de los opioides potentes y se deben de tratar de manera profiláctica. La tabla 5 muestra las dosis recomendadas de opioides en el manejo del dolor oncológico pediátrico^{24,28,29}.

Hay parches comercialmente disponibles para la administración transdérmica de fentanil y buprenorfina. Ambos fármacos son altamente lipofílicos, lo que permite que penetren desde la piel a la circulación, evitando el metabolismo de primer paso hepático.

Esta vía está indicada sólo para pacientes con requerimientos estables de opioides, o en aquellos que presentan vómito recurrente o alteraciones para la deglución. Sin embargo, sus efectos adversos son los mismos que se presentan

para los opioides administrados por otras vías. Se ha observado un apego al tratamiento más efectivo con el uso de esta vía, aunque hay que tomar en cuenta que es significativamente más costosa^{29,30}.

Medicamentos adyuvantes

Los adyuvantes o co-analgésicos fueron originalmente diseñados para un propósito diferente a la analgesia, sin embargo se encontró que eran útiles en ciertos estados de dolor. Su uso es común en dolor neuropático, donde la mayoría de los AINEs son inefectivos, y cuando el manejo con opioides puede no dar los resultados esperados.

Existe una amplia variedad de fármacos con propiedades “co-analgésicas” y se requiere del conocimiento de sus beneficios y del riesgo de sus efectos secundarios.

Anticonvulsivantes: reducen la excitabilidad neuronal y suprimen las descargas paroxísticas de las neuronas, estabilizando su membrana. Actúan bloqueando los canales de sodio dependientes de voltaje y su acción analgésica se debe a un efecto sinérgico con los opioides. Frecuentemente producen somnolencia, desorientación ataxia y alteraciones del tránsito intestinal^{14,24}.

Antidepresivos: fueron los primeros “co-analgésicos” utilizados, inducen analgesia al incrementar los neurotransmisores serotonina y norepinefrina en el sistema inhibitor descendente, además de modular el sistema opioideo. Algunos de sus efectos secundarios como la sedación y ansiolisis pueden ser beneficiosos para el paciente. Como regla general, los antidepresivos tricíclicos clásicos son los más efectivos para el manejo del dolor, la mejor evidencia es la amitriptilina y a excepción de la venlafaxina y la duloxetina, los nuevos y selectivos tricíclicos son menos potentes y efectivos^{14,24}.

Benzodiacepinas: presentan propiedades sedantes, ansiolíticas, anticonvulsivantes y de relajación muscular. Están indicadas ampliamente en el manejo del dolor y en los cuidados paliativos para disminuir la ansiedad, los ataques de pánico y el insomnio. Durante la terapia con benzodiacepinas se puede presentar la tolerancia al efecto sedante, pero no al efecto ansiolítico^{14,24}.

Esteroides: ampliamente utilizados en la terapia de dolor por cáncer, en especial en etapas avanzadas de la enfermedad, en el alivio del dolor inflamatorio asociado a compresión nerviosa, en el dolor por hipertensión intracraneal y en las metástasis óseas. Reducen el edema perineural producido por infiltración con daño al nervio o por compresión. La dexametasona se considera el de elección por tener sólo propiedades glucocorticoideas, limitando la retención hídrica y la pérdida de potasio. Los efectos secundarios como la euforia, el incremento del apetito y el bienestar físico pueden ser beneficiosos.

Sedación paliativa

Es una medida terapéutica muy útil en los casos en que existe un síntoma refractario, que no es controlable mediante fármacos y en donde la disminución del nivel de conciencia

Tabla 5 Dosis de opioides en el manejo del dolor por cáncer en niños

Fármaco	Vía	Dosis mg/Kg	Intervalo
Codeína	Oral	0.5-1	4-6 horas
	Oral	1	4 horas
Tramadol	Retard	iniciar 50 mg	12 horas
	IV	1-2	Bolo 6 horas
Morfina	Infusión	0.3-4	
	Oral	0.2	4 horas
	IV	0.05	3 horas
Buprenorfina	Infusión	0.02	
	SL	0.004 (máx)	8 horas
	Parche	0.2 mg)	72 horas
Fentanilo	IV		6 horas
	Infusión	0.003 (máx 0.15 mg) 0.0004	
	Parche		72 hr
Oxicodona	IV	0.002-0.004	hr
	Infusión	0.001-0.01	hr
	Oral	0.1	4 hr

resulta ser la única terapia efectiva. Puede estar indicada en casos de dolor incontrolable con dosis tope de opioides, o en casos de sufrimiento psicológico grave no tratable con medicamentos y psicoterapia, y su uso se justifica casi exclusivamente los casos cuya expectativa de vida sea de horas a días.

Los últimos días u horas de vida son un tiempo muy valioso para la comunicación de la familia con el paciente y lo deseable es no tener que emplear la sedación, por ello la decisión de utilizar esta maniobra debe ser evaluada en forma conjunta con la familia y estar fundamentada en el bienestar del paciente.

Los fármacos empleados para proporcionar sedación en estos casos son el midazolam, que se administra a dosis de 50 mcg/Kg/hora en infusión continua y el propofol, cuya dosis es de 25 mcg/Kg/hora en infusión continua. La levomepromacina y el fenobarbital no se recomiendan.

Manejo de comorbilidad

La comorbilidad en el paciente con enfermedad terminal puede ser muy diversa y el tratamiento debe ser individualizado en cada caso. Los problemas más comunes incluyen procesos infecciosos, crisis convulsivas y la disfunción orgánica secundaria al uso previo de quimioterapia (renal, hepática, cardíaca, pulmonar, neurológica, etc.).

Las medidas terapéuticas pueden ser específicas, ya sean necesarias (administración de oxígeno, empleo de anticonvulsivantes, etc.) u opcionales (diálisis peritoneal, colocación de catéteres), aunque hay consideraciones generales a

tomar en cuenta para el diagnóstico y tratamiento de estos problemas médicos:

1. Evitar la instalación de terapias que lejos de aliviar los síntomas prolonguen la agonía o tengan alto riesgo de agregar morbilidad al paciente, o acelerar su muerte, esto incluye quimioterapia intensa, intervenciones extraordinarias (como ventilación artificial, alimentación parenteral) y procedimientos dolorosos, que de ser absolutamente necesarios deberán hacerse siempre bajo sedación o anestesia general.
2. Preferir la terapia ambulatoria y promover el egreso hospitalario en la medida de lo posible.
3. Establecer prioridades de manejo. Es conveniente priorizar el control de los síntomas al manejo de la enfermedad en sí misma, específicamente cuando esto último no implica el rápido control de los síntomas. En algunos casos es necesario establecer una secuencia (por ejemplo, controlar la ansiedad antes de iniciar psicoterapia o controlar el vómito para la administración de medicamentos orales).
4. Como vía parenteral utilizar la vía subcutánea siempre que sea posible.
5. Evitar la realización de estudios de laboratorio y gabinete cuando se anticipa que el resultado no modificará significativamente el tratamiento.

Tratamiento de infecciones

Las infecciones deben ser siempre tratadas con antimicrobianos, aunque en general no se recomienda el empleo de antibióticos de amplio espectro en el paciente con enfermedad terminal. Sin embargo, los esquemas deben ser individualizados tomando en cuenta el tipo de proceso infeccioso y el beneficio potencial, pues una infección no controlada puede dar lugar a dolor y fiebre refractarios y ocasionar mayor sufrimiento. La elección del esquema depende del foco infeccioso, germen aislado y flora individual de cada hospital.

Los antibióticos pueden proporcionar beneficios a pacientes con procesos infecciosos que ocasionan dolor, pero también pueden implicar un mayor número de punciones venosas, lo cual no está justificado en pacientes con expectativas de vida muy corta.

Crisis convulsivas

Las crisis convulsivas representan una de las formas más frecuentes de comorbilidad neurológica en el paciente con enfermedad en fase terminal, y muchas veces el manejo debe enfocarse más al control de las crisis que al tratamiento de la causa (tumores cerebrales irreseccables y refractarios a tratamiento o metástasis cerebrales múltiples).

Pueden ser generalizadas o focales, dependiendo de la causa (hemorragia, tumores, trastornos metabólicos, etc.). En términos generales, su tratamiento es el mismo que el de las crisis convulsivas que se presentan en otro contexto y el manejo farmacológico comprende el control de la fase aguda (crisis descontroladas) y fase crónica (crisis controladas), pero en el paciente con cáncer en fase terminal habrá que considerar su mayor riesgo de intoxicación debida a disfunción orgánica y tomar en cuenta la vía de eliminación de los fármacos cuando exista falla renal o hepática.

Tratamiento oncológico durante los cuidados paliativos

Quimioterapia paliativa

Aunque hay muy poco escrito al respecto, la quimioterapia puede ser un recurso de gran valor durante la fase terminal de la enfermedad, ya que al reducir el tamaño del tumor o la carga leucémica, o al menos limitar la progresión de la neoplasia se mejorarán los síntomas.

Frecuentemente se incurre en el error de pensar que toda quimioterapia administrada en esta fase es paliativa, y no es así, pues un esquema intenso agregará morbilidad y puede acelerar la muerte, contraponiéndose a los objetivos de la terapia paliativa.

No es tan raro que se empleen esquemas de quimioterapia estándar o de segunda línea, en pacientes que se encuentran en la fase terminal de la enfermedad, una de las razones es la dificultad del médico para aceptar la falla al tratamiento y finalmente la muerte.

Su empleo nunca está justificado en casos de muerte inminente (horas a días), por lo que el reconocimiento de esta situación es una destreza muy importante en el equipo de cuidados paliativos.

Radioterapia paliativa

La radioterapia es componente esencial de un programa de cuidados paliativos, dado su papel en el tratamiento de algunos síntomas relacionados con el efecto compresivo del tumor, incluyendo el dolor, pero a pesar de ello se considera que es subutilizada en los niños³¹.

Una neoplasia refractaria puede mostrar algún grado de respuesta a radioterapia y esto contribuir a que mejoren los síntomas, por lo que su uso debe ser considerado aún en pacientes menores de 3 años o cuyo tumor haya sido previamente radiado, estimando siempre riesgo-beneficio.

Puede estar indicada en cualquier tumor primario o metastásico, llegando a ser de particular beneficio en el manejo del dolor ocasionado por metástasis a huesos y en casos de obstrucción (por ejemplo, gastrointestinal).

En lesiones óseas únicas, la radioterapia puede darse en una sola fracción y con ello es posible obtener alivio completo. En lesiones óseas múltiples puede ser apropiada la radiación de varias lesiones en sesiones múltiples.

Para determinar la dosis de radioterapia paliativa se sugiere estimar primero la esperanza de vida, si ésta es menor a 6 meses se prefiere una dosis baja y se pueden dar 10Gy en 2 sesiones (5Gy por sesión), con intervalos de un día. Si es mayor a 6 meses, se pueden aplicar 30Gy en 10 fracciones (3Gy por fracción), administrando una fracción diaria de lunes a viernes.

Cirugía paliativa

Se ha mencionado la importancia de clasificar los procedimientos quirúrgicos en curativos, no curativos y paliativos³².

La información disponible con respecto al uso de cirugía paliativa en la población pediátrica es limitada, pero sí parece haber un incremento en la necesidad de intervenciones quirúrgicas durante el manejo paliativo.

Durante los cuidados paliativos pueden presentarse situaciones de urgencia en donde la necesidad de cirugía es muy clara aún para el paciente y su familia, pero también es

cierto que algunos procedimientos de tipo electivo contribuyen a mejorar la calidad de vida.

Las intervenciones quirúrgicas más comunes durante los cuidados paliativos incluyen la colocación de accesos vasculares, el tratamiento de complicaciones debidas a quimioterapia, radioterapia o a cirugías previas, el drenaje de abscesos, la punción para el drenaje de tumores quísticos o la resección paliativa de tumores recurrentes/refractarios o de metástasis, y en ocasiones la colocación de sistemas de derivación ventricular para resolver la hipertensión intracraneana causada por hidrocefalia.

La cirugía paliativa de tipo electivo, puede ser la mejor opción en una determinada situación, pero conlleva riesgos que incluyen la posibilidad de muerte o mayor morbilidad. Por ello, las decisiones son con frecuencia complejas y deben ser tomadas conjuntamente con la familia, considerando la opinión del paciente y verificando siempre que la familia ha entendido el riesgo-beneficio del procedimiento.

Urgencias oncológicas

Las Urgencias Oncológicas son situaciones relacionadas con el cáncer y su tratamiento, que ponen en peligro la vida del paciente o conllevan alto riesgo de secuelas.

Cuando un paciente que es portador de una neoplasia refractaria a tratamiento oncológico desarrolla una condición de este tipo, es porque se encuentra en las fases finales de su enfermedad terminal y probablemente en las últimas horas o días de vida, por ello, las intervenciones deben ser muy prudentes y consensuadas con la familia.

En términos generales, el manejo debe estar dirigido principalmente al *control de los síntomas* que causen cualquier tipo de sufrimiento (manejo del dolor, de la ansiedad, transfusiones, uso de esteroides, hidratación, etc.) y no necesariamente a corregir la causa, menos aún en casos con esperanza de vida muy corta. No es recomendable la intervención quirúrgica para descompresión medular, ni el empleo de quimioterapia intensa para una leucemia refractaria que ocasiona lisis tumoral, aunque la quimioterapia o radioterapia paliativas *si* pueden ser de utilidad en algunos casos. Muchas de las intervenciones que están indicadas para pacientes no refractarios, en pacientes con enfermedad terminal sólo tendrán un beneficio transitorio y no eliminarán el problema (procedimientos dialíticos, leucoféresis, colocación de catéteres, etc.), aunque otras *si* pueden proporcionar alivio y mejorar el problema (instalación de un sistema de derivación peritoneal en casos de hipertensión intracraneana debida a hidrocefalia).

Cuidados de enfermería

El papel de la enfermera es de suma importancia en el paciente pediátrico con una neoplasia en fase terminal, no sólo por ser la que ejecuta directamente gran parte del tratamiento, sino por su papel para influir positivamente en cada una de las áreas del cuidado del paciente. Por todo esto, es importante incluir siempre al personal de enfermería en el equipo de cuidados paliativos.

Cuidados psicológicos/psiquiátricos

Las emociones del paciente y su familia que se relacionan con la condición de su enfermedad deben ser siempre exploradas de manera apropiada y con sensibilidad.

Cuando un miembro de la familia enfrenta una enfermedad terminal, el sistema familiar se desestabiliza y con frecuencia la familia entra en crisis.

La comunicación con la familia acerca de la condición incurable debe ser honesta y precisa, y dejar claro que el paciente *está muriendo y va a morir*, pues el lenguaje ambiguo que emplea frases como “puede no mejorar” o “tal vez no se cure” da lugar a malinterpretación, confusión y falsas expectativas. La comunicación clara permite a la familia despedirse del paciente, aclarar dudas y expresar sentimientos, además de prevenir la frustración y enojo en la familia, derivados de la falta de comunicación con el niño.

El enojo en los pacientes y sus familias es un problema común y de hecho es entendible, una reacción de este tipo cuando un ser querido, niño o adolescente está muriendo, sin embargo en la práctica, esta situación puede dar lugar a conflictos e interferir con el tratamiento paliativo, por ello la intervención psicológica es de gran relevancia y en este caso tiene el objetivo de transformar el enojo en un sentimiento más positivo y en una relación que facilite el tratamiento.

En lo que respecta a la información que debe proporcionarse al niño, hay muchos dilemas éticos, y está en parte sujeta a la edad y a la capacidad de entendimiento del niño. Pero diversos estudios han demostrado que los niños saben más, de lo que creemos que saben.

En algunos casos y sólo por indicación del psiquiatra, puede estar indicado el uso de medicamentos antidepresivos y ansiolíticos. Dentro de los medicamentos recomendados en niños se encuentra fluoxetina, cuya dosis recomendada es de 5 mg/día para menores de 8 años inicial y de 10 a 20 mg/día (aumentar 10 mg después de una semana); la sertralina, indicada cuando hay mayor componente de ansiedad y cuya dosis es de 12.5 a 25 mg una vez al día (ajustar en forma ascendente 25 a 50 mg con intervalos de por lo menos una semana, en caso de no obtener respuesta clínica); y la venlafaxina, que en niños de 8 a 12 años se administra a dosis inicial e 12.5 mg/día por 3 días, después 12.5 mg 2 veces al día por 3 días y 12.5 mg 3 veces al día, y en pacientes de 13 a 17 años se da a dosis de 25 mg por toma (mismo esquema anterior).

Cuidado social

La condición social, cultural y económica del paciente con cáncer en fase terminal siempre debe ser evaluada, pues en nuestro medio este tipo de problemas son causa frecuente de falla en otorgar bienestar y buena calidad de vida en el paciente con cáncer que está muriendo. En ocasiones son necesarias las visitas domiciliarias para evaluar las condiciones de la familia, la vivienda y su entorno, particularmente en los casos en que se decide dar cuidados en casa.

Cuidado espiritual

Las creencias, doctrinas y prácticas relacionadas con el ámbito espiritual son aspectos generalmente descuidados durante el manejo médico de los pacientes con enfermedades en fase terminal, y aunque algunos centros están mostrando un interés creciente al respecto, hasta el momento no existen estrategias o instrumentos para evaluar las necesidades espirituales de los pacientes pediátricos con cáncer.

Lo cierto es que estas creencias son con frecuencia un elemento que hace menos difícil la fase terminal y facilita la aceptación de la muerte, tanto para el paciente como para su familia. Durante la comunicación, el equipo de cuidados paliativos debe ser siempre respetuoso e imparcial ante todos los aspectos espirituales del paciente y su familia, es importante escuchar y evitar imponer las propias creencias.

Cuidados en casa

Algunos países cuentan con programas de cuidados en casa y disponen de personal entrenado para la atención domiciliar y de centros para atender llamadas "call centers". La implementación de estos recursos contribuye a mejorar la calidad del manejo médico del paciente en su domicilio a la vez que aumenta su calidad de vida, además de que reduce los altos costos que implica la hospitalización prolongada.

A pesar de no contar con un programa sistematizado para ofrecer cuidados profesionales en casa, sí es posible ofrecer el beneficio de manejo domiciliario a la mayoría de los pacientes pediátricos con cáncer.

Los requisitos para un manejo domiciliario efectivo incluyen:

- Haber obtenido un control suficiente del dolor y de otros síntomas, asegurar disponibilidad de los medicamentos indicados y una vía apropiada para su administración.
- Que el paciente no curse con una condición que implique la necesidad de manejo hospitalario para aliviar o prevenir el sufrimiento (dificultad respiratoria grave, oclusión intestinal, anuria, etc.).
- Contar con alternativas para la alimentación en casa.
- Que la situación de la familia garantice que el paciente estará mejor en su casa que en el hospital.

Algunos casos pueden tener necesidades adicionales que actualmente pueden ser resueltas a relativamente bajo costo o a menor costo, que el que conlleva la hospitalización prolongada:

- Infusión intravenosa continua de narcóticos y para ello, existen bombas de infusión portátiles de pequeño tamaño que pueden ser alquiladas o compradas, o proporcionadas temporalmente por la institución.
- Oxígeno suplementario, para lo cual se dispone de concentradores de oxígeno que pueden ser rentados.
- Intubación por tiempo indefinido para pacientes con estado neurovegetativo persistente sin automatismo respiratorio, que requieren parámetros mínimos de ventilación, en cuyo caso existe la opción del uso de ventiladores portátiles.

Cuidados después de la muerte

Estos cuidados están dirigidos a la familia e incluyen aspectos médicos, legales, psicológicos y sociales.

1. El informe médico de la muerte cuando ésta ocurre en el hospital.
2. Elaboración de documentos médico-legales.
3. El estudio *post-mortem* cuando sea autorizado.
4. La preparación del paciente para su traslado.
5. Apoyo en trámites funerarios.
6. Psicoterapia a corto y largo plazo para la elaboración del duelo en los familiares cercanos.
7. Entrevista para el informe del estudio *post-mortem*.
8. Estudio genético a familiares en algunos casos.

Hay factores que pueden interferir con la posibilidad de proporcionar cuidados paliativos en esta etapa, como son el sitio en que ocurre la muerte, el lugar de residencia de la familia, características culturales individuales de cada familia e incluso, el grado de satisfacción con el tratamiento.

Una de las intervenciones más importantes después de que el paciente muere es el apoyo psicológico durante el duelo.

El duelo es un proceso de adaptación emocional a una pérdida, en este caso la muerte de un ser querido, que termina en la aceptación de dicha pérdida. Es un proceso gradual, de duración variable y ocurre de manera distinta en cada individuo.

Hay varias clasificaciones para describir las fases del duelo, una de las más utilizadas pertenece a la Dra. Ross, ésta incluye 5 etapas que no siempre ocurren en la misma secuencia y tienen duración muy variable: 1) *negación y aislamiento*, 2) *ira*, 3) *acto o negociación*, 4) *depresión* y 5) *aceptación*.

Principales obstáculos para otorgar cuidados paliativos efectivos

Atender a un niño o adolescente que muere es una situación particularmente difícil, requiere destrezas para el manejo de los síntomas y para la comunicación con paciente y su familia. A continuación se enlistan los principales obstáculos que pueden interferir con los cuidados paliativos:

1. Discrepancias entre el personal médico acerca de la condición terminal del paciente.
2. Exceso terapéuticos derivados de la buena intención de controlar la enfermedad.
3. Falta en reconocer los síntomas clave que generan sufrimiento al paciente.
4. Falta de conocimiento para prescribir ciertos medicamentos (por ejemplo, opioides o sedantes).
5. Inaccesibilidad a medicamentos opioides.
6. Prejuicios relacionados con el uso de opioides debido a la preocupación de la familia, y en ocasiones del personal médico del desarrollo de farmacodependencia o sedación excesiva.
7. Interrupción de los fármacos indicados para el control de los síntomas, cuando aún son necesarios.
8. Falta de recursos hospitalarios (Servicio de Medicina del Dolor, anestesiólogos para proporcionar anestesia en procedimientos dolorosos, Servicio de Radioterapia).

9. Subestimación del beneficio de las intervenciones con el argumento de la corta esperanza de vida de los pacientes o de la toxicidad potencial del tratamiento.
10. Falta de guías de tratamiento.
11. Fallas al comunicar de manera sensible al paciente y su familia, la información relacionada con la muerte.
12. Falsas expectativas del paciente o su familia de que la enfermedad mejorará, con la consecuente negación de la condición terminal del caso.
13. Pérdida de confianza de la familia o el paciente en el médico o médicos tratantes.
14. Conflictos familiares.
15. Limitaciones económicas por parte de la familia.
16. Limitaciones sociales o culturales que afectan el apego al tratamiento.

La tabla 6 enlista los recursos hospitalarios mínimos para proporcionar cuidados paliativos adecuados, a un paciente pediátrico con cáncer en fase terminal.

Los cuidados paliativos son un componente indispensable del tratamiento integral del paciente pediátrico con cáncer, desafortunadamente, todavía no son una realidad para todos los pacientes que los necesitan.

Para la implementación de programas nacionales de cuidados paliativos efectivos es necesario un amplio enfoque multidisciplinario y multiinstitucional, en donde participen unidades médicas de primer, segundo y tercer nivel, pues sólo así será posible otorgar cuidados paliativos a todos los niños y adolescentes con cáncer, independientemente de su lugar de origen, afiliación o recursos.

Tabla 6 Recursos hospitalarios mínimos para proporcionar cuidados paliativos, de manera apropiada a pacientes pediátricos con cáncer

1. Equipo multidisciplinario de cuidados paliativos, con disponibilidad de al menos un integrante las 24 horas del día, todos los días del año.
2. Comité de bioética y/o de cuidados paliativos.
3. Un área para la permanencia de las familias cuyos pacientes se encuentran al final de la vida (idealmente un lugar de descanso).
4. Médico algólogo o anestesiólogo con entrenamiento o experiencia en algología.
5. Acceso a medicamentos para el control del dolor las 24 horas del día, todos los días del año.
6. Uno o más psicólogos asignados al manejo psicológico del paciente y su familia, por lo menos en días hábiles durante el turno matutino.
7. Médicos pediatras las 24 horas del día, los 365 días del año.
8. Acceso a una Unidad de Radioterapia.
9. Posibilidad de comunicación telefónica para las familias cuyos pacientes no tienen rápido acceso a la Unidad Hospitalaria.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

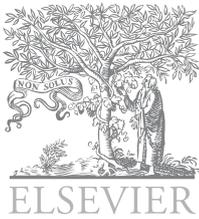
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Nelson RM, Botkin JR, Kodish ED, et al. Palliative care for children. *Pediatrics* 2000;106:351-357.
2. Field MJ, Behrman R. When children die: Improving palliative and end-of-life care for children and their families. Washington, DC: National Academies Press; 2003. p. 19-71.
3. Himelstein BP, Hilden JM, Boldt AM, et al. Pediatric palliative care. *N Engl J Med* 2004;350:1752-1762.
4. Smith TJ, Bodurtha JN. Ethical considerations in oncology: Balancing the interests of patients, oncologists, and society. *J Clin Oncol* 1995;13:2464-2470.
5. Mack JW, Wolfe J. Early integration of pediatric palliative care: For some children, palliative care starts at diagnosis. *Curr Opin Pediatr* 2006;18:10-14.
6. Beauchamp TL. *Childress J. Principles of biomedical ethics*. New York: Oxford University Press; 2001.
7. Gómez Sancho M. Cuidados paliativos: Atención Integral a enfermos y familias. Canarias. España: ICEPSS Ed;1998. p. 147-168.
8. Lansky SB, List MA, Lansky LL, et al. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987;60:1651-1656.
9. Yates JW, Chalner B, McKegney FP. Evaluation of patients with advanced cancer using the Karnofsky performance status. *Cancer* 1980;45:2220-2224.
10. Grover Z, Ee Lc. Protein energy malnutrition. *Pediatr Clin N Am* 2009;56:1055-1068.
11. Kliegman RM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19th edition. USA: Elsevier Saunders; 2011.
12. Hockenberry MJ, Hinds PS, Barrera P, et al. Three instruments to assess fatigue in children with cancer: the child, parent and staff perspectives. *J Pain Symptom Manage* 2003;25:319-328.
13. Spielberger CD, Edwards CD, Lushene RE, et al. Cuestionario de autoevaluación ansiedad estado/rasgo en niños. Manual. Madrid España: TEA Ediciones SA; 1990.
14. Cavallieri BS. Bloqueos perimedulares y manejo del dolor en pediatría. *Clínicas Latinoamericanas de Anestesiología Intersistemas* 2005;3:137-168.
15. Taveria CJ, Gili BT, Rivera LJ. Tratamiento del dolor agudo en el niño: analgesia y sedación. *Protocolos de la AEP. Urgencias* 2:5-26.
16. El dolor por cáncer en el niño: Las directrices de la OMS y la IASP. *Cancer Pain Release OMS* 1999;12:1-8.
17. McGrath PA. In: Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N (editors). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Chapter 9.1: Pain control. Oxford: Oxford University Press; 1998. p. 1013-1031.
18. Collins JJ, Byrnes ME, Dunkel IJ, et al. The measurement of symptoms in children with cancer. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:363-377.
19. Collins JJ, Devine TD, Dick GS, et al. The measurement of symptoms in young children with cancer: the validation of the Memorial Symptom Assessment Scale in children aged 7-12. *J Pain Symptom Manage* 2002;23:10-16.

20. Wolfe J, Grier HE, Klar N, et al. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med* 2000;342:326-333.
21. Choi MR, Jiles C, Seibel NL. Aprepitant use in children, adolescents, and young adults for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV). *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:e268-271.
22. Wolfe J, Grier HE, Klar N, et al. Symptoms and suffering at the end of life in children with cancer. *N Engl J Med* 2000;342:326-333.
23. World Health Organization. Cancer pain relief and palliative care in children. Geneva: World Health Organization; 1998.
24. Consultado el 20 de mayo de 2013. www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=Home&Template=/CM/ContentDisplay.cfm&ContentID=12172
25. Puebla F. Tipos de dolor y escala terapéutica de la OMS: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barc)* 2005;28:139-143.
26. Fernández-Teijeiro A. Mesa Redonda: Dolor en Pediatría Dolor oncológico Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital de Cruces-Baracaldo. *Vizcaya Bol Pediatr* 2000;40:215-222.
27. Snidvongs S, Nagaratnam M, Stephens R. Assessment and treatment of pain in children. *Br J Hosp Med* 2008;69:211-213.
28. Zernikow B. Pediatric Palliative Care Use of Opioids for the Management of Pain. *Pediatr Drugs* 2009;11:129-151.
29. Jablonka DH, Davis PJ. Opioids in pediatric anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 2005;23:621-634.
30. Plancarte-Sánchez R, Gutiérrez-Velázquez H. Buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor oncológico. *Cancerología* 2006;1:253-271.
31. Tucker TL, Samant RS, Fitzgibbon EJ. Knowledge and utilization of palliative radiotherapy by pediatric oncologists. *Current Oncology* 2010;17:48-55.
32. McCahill LE, Smith DD, Borneman T, et al. A prospective evaluation of palliative outcomes for surgery of advanced malignancies. *Ann Surg Oncol* 2003;10:654-663.



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

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Tumor de células de la granulosa juvenil del ovario asociado a síndrome de Maffucci

Yanet Jaimes-García^a, Gabriela Hernández-Pliego^a, Stanislaw Sadowinski-Pine^b, Miguel Ángel Palomo-Colli^{a,*}, Luis Juárez-Villegas^a y Jorge Cortés-Sauza^c

^aDepartamento de Hemato-Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^bDepartamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^cServicio de Cirugía Oncológica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Tumor de células de la granulosa; Síndrome de Maffucci; México.

Resumen El síndrome de Maffucci (SM) es un padecimiento no hereditario, que se ha asociado a neoplasias no mesenquimatosas y tumores de cordones sexuales. Debido a su producción de estradiol, hasta 80% de los casos presentan pubertad precoz. Alrededor del 20% de estos pacientes desarrollan tumores, principalmente malignos, entre los que se encuentran astrocitomas, adenomas pituitarios, tumor de células de la granulosa y adenocarcinoma pancreático. Los encondromas y hemangiomas pueden presentar transformación maligna a condrosarcomas y hemangiosarcomas. Los tumores ováricos de células de la granulosa son raros, la forma juvenil se diagnostica en menores de 30 años, se presentan con masas abdominales y pubertad precoz. El pronóstico es favorable y el tratamiento de elección es la cirugía.

Se presenta femenino de 13 años de edad, con antecedente de SM. Durante el seguimiento médico presentó datos clínicos de pubertad precoz; en el perfil hormonal se encontró elevación de estradiol. La tomografía abdominal demostró un tumor dependiente de ovario. La neoplasia fue resecada completamente y el estudio histológico estableció el diagnóstico de tumor de células de la granulosa, que se clasificó como estadio IA.

El SM es una condición rara, igualmente lo son los tumores de células de la granulosa. Este caso ejemplifica la importancia de realizar un examen clínico completo en los pacientes con SM, para identificar no la transformación maligna en los encondromas y hemangiomas, sino también tumores de ovario, pues su diagnóstico precoz es fundamental para la curación.

* Autor para correspondencia: Dr. Márquez N° 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono (oficina): 5522 8899, ext. 2124. Celular: (044 55) 3460 4505. Correo electrónico: phalomi@hotmail.com (Miguel Ángel Palomo-Colli).

KEYWORDS

Cell tumor granulosa;
Maffucci syndrome;
Mexico.

Cell tumor ovarian juvenile granulosa associated Maffucci syndrome

Abstract Maffucci syndrome (MS) is a non-hereditary condition that has been associated with mesenchymal neoplasms and sex cord-stromal tumors. Because of estradiol production, up to 80% of cases have precocious puberty. About 20% of these patients develop tumors, particularly malignant, among which are: astrocytomas, pituitary adenomas, granulosa cell tumors and pancreatic adenocarcinoma. Enchondromas and hemangiosarcomas may present malignant transformation to chondrosarcoma and hemangiosarcomas. Ovarian granulosa cell tumors are rare, the juvenile form is diagnosed in patients less than 30 years of age, they present with abdominal masses and precocious puberty. The prognosis is favorable and surgery is the treatment of choice.

A 13 year-old girl, with a history of MS. During medical follow-up precocious puberty was detected and the hormonal profile detected estradiol elevation. Abdominal tomography showed an ovarian tumor. The tumor was completely resected and histology established the diagnosis of granulosa cell tumor, which was classified as stage IA. Maffucci syndrome is a rare condition and so are granulosa cell tumors. This case illustrates the importance of performing a comprehensive clinical examination in MS patients to identify not only the malignant transformation of enchondromas and hemangiomas, but also other tumors, since early diagnosis is essential for the outcome.

Introducción

El síndrome de Maffucci (SM) se describió en 1881, por Angelo Maffucci. Es una enfermedad no hereditaria que se caracteriza por la presencia de encondromas múltiples de los huesos largos, hemangiomas de tejidos blandos y en ocasiones linfangiomas. Es uno de los subtipos más frecuentes de las encondromatosis, que son trastornos raros, heterogéneos, presentes en el esqueleto, donde se encuentran múltiples encondromas^{1,2}.

Los encondromas son neoplasias benignas que forman cartilago hialino en la médula de los huesos, son generalmente asintomáticas y surgen frecuentemente en las metáfisis y diáfisis de los huesos tubulares cortos y largos de las extremidades, especialmente en manos y pies. Por lo general, ocurren como una lesión simple que se detecta incidentalmente por estudios radiográficos. En ocasiones los pacientes presentan múltiples encondromas, las lesiones muestran distribución asimétrica y pueden causar deformidad severa de los huesos. En el 25% de los casos, la enfermedad se desarrolla desde el nacimiento o en el primer año de vida, en el 45% inicia antes de los 6 años y en el 78% de los pacientes se diagnostica antes de la pubertad. Muestra ligero predominio por el género femenino³.

El SM se ha asociado a tumores no mesodérmicos, entre los que se encuentran los astrocitomas, los adenomas pituitarios, el tumor de células de la granulosa y el adenocarcinoma pancreático. Los encondromas y hemangiomas pueden presentar degeneración maligna a condrosarcomas y hemangiosarcomas. Los hemangiomas son tumores benignos vasculares, que frecuentemente sobresalen como nódulos blandos azules o rojizos, y pueden encontrarse en cualquier parte del cuerpo.

Los tumores ováricos de las células de la granulosa son neoplasias raras, que constituyen sólo 2% a 5% de los tumores ováricos. Tienen una incidencia de 0.58 a 1.6 casos/100,000 mujeres por año. Existen 2 subgrupos de

acuerdo a su presentación clínica y características histológicas: la forma adulta y la juvenil. Esta última comprende solamente el 5% del total de casos y se diagnostica en las primeras 3 décadas de la vida, con mediana de 8 a 9 años cuando se incluyen sólo menores de 16 años, y de 13 a 17 años cuando las series incluyen todas las edades⁴. La mayoría de las pacientes se presenta con dolor abdominal localizado, distensión abdominal y masa palpable en pelvis o abdomen. El 10% de los casos puede debutar con abdomen agudo, debido a ruptura del tumor y hemoperitoneo o por torsión del mismo. La mayoría de las pacientes prepúberes tienen pubertad precoz isosexual, caracterizada por desarrollo prematuro de genitales externos, crecimiento de vello púbico y axilar, secreción vaginal y hemorragia uterina. El tumor es bilateral en 3% de los casos, generalmente está limitado al ovario al momento del diagnóstico^{5,6}.

Reportamos un caso de tumor de células de la granulosa juvenil del ovario, en una niña con SM.

Presentación del caso

Femenino de 13 años de edad, originaria y residente del estado de Hidalgo. Producto de la tercera gestación, sin control prenatal; nació a término por parto eutócico, llanto y respiración espontáneos, con peso bajo al nacer (1,600 g). Retraso en el desarrollo psicomotor, manifestado por sostén cefálico al 9º mes, bisílabos a los 18 meses, marcha a los 3 años y control de esfínteres a los 3-4 años.

En el año 2003, presenta aumento de volumen y lesiones en tejidos blandos en extremidades superiores e inferiores y región torácica, de consistencia blanda, color rojo y deformidades óseas. En el examen físico se encontró con estatura por debajo del percentil 50 para la edad y género, deformidad de extremidades superiores y lesiones vasculares de partes blandas (fig. 1). Se integró el diagnóstico de SM.



Figura 1 Fotografía clínica que muestra el fenotipo de la paciente, con talla por debajo del percentil 50, deformidades de las extremidades superiores y hemangiomas.



Figura 2 Hemangiomas y deformidad de las extremidades superiores.

En julio de 2004, se realizó resección de malformaciones vasculares de ambas manos (fig. 2). El reporte histopatológico fue de hemangiomas cavernosos.

Inicia menarca en noviembre de 2009, con ciclos irregulares y polimenorrea, Tanner mamario II, Tanner de vello púbico II. En diciembre de 2009, se detecta durante la exploración física una masa abdominopélvica. El perfil hormonal reportó: estradiol 671 pg/mL, hormona luteinizante (LH) < 0.10 mU/mL, hormona foliculo estimulante (FSH) < 0.10 mU/mL, hormona adrenocorticotropa (ACTH) 33.7 pg/mL, cortisol 11 mg/dL, prolactina 22.4 ng/mL, alfa-fetoproteína sérica (AFP) 4.6 UI/mL y fracción beta de hormona gonadotropina coriónica humana (FBHGC) 3.8 UI/m. Se sospecha de un tumor ovárico, se realiza ultrasonido (USG) donde se encuentra masa pélvica heterogénea de 135 x 62 x 133 mm, con vascularización importante (fig. 3).

La tomografía computada mostró una lesión en fosa ilíaca derecha y flanco derecho que se extendía hacia la línea media, predominantemente quístico, con medidas de 16.3 x 14.2 cm en diámetros transverso y longitudinal, que desplazaba útero, vejiga urinaria y vena cava inferior, el útero con líquido en endometrio, además de evidenciarse encondromatosis en múltiples huesos (fig. 4).

El 11 de diciembre de 2009 se somete a laparotomía, encontrándose tumor dependiente de ovario izquierdo y 2 quistes paratubáricos derechos. El reporte de patología fue: Tumor de células de la granulosa quístico (fig. 5), salpinge izquierda sin tumor, en región paratubaria hidátide de Morgagni, correderas cólicas, diafragma derecho e izquierdo y epiplón sin neoplasia. La paciente se encuentra actualmente viva, libre de enfermedad, a poco más de 3 años de seguimiento.

Discusión

La asociación entre SM y tumores ováricos ha sido descrita con anterioridad, existen aproximadamente 200 casos reportados de SM en la literatura médica; su asociación con

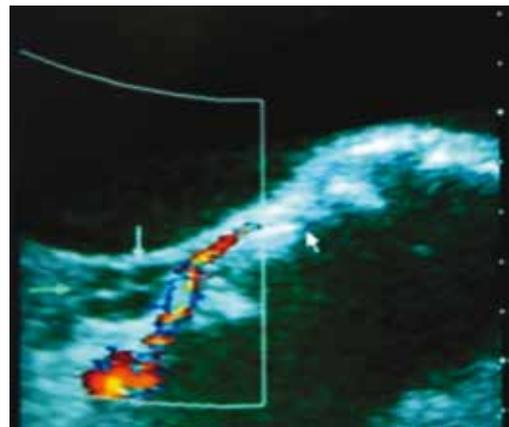


Figura 3 Ultrasonografía realizada en diciembre de 2009, en la cual se observa masa pélvica heterogénea de 135 x 62 x 133 mm, con vascularización importante.

tumor del estroma ovárico es de tan sólo 10 casos, aproximadamente. De un total de 5 casos de tumores de la granulosa tratados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un lapso de 10 años, éste es el único caso que muestra esta asociación.

Los tumores no epiteliales malignos del ovario son cánceres raros, cuya historia natural no es bien conocida y para los cuales los factores pronósticos continúan estudiándose. Los tumores del estroma y de los cordones sexuales se originan del tejido conjuntivo del ovario, representan aproximadamente 5% de las neoplasias de ovario en el paciente pediátrico, debido a que estas células participan en la función ovárica hormonal. La mayoría de los tumores del estroma o de los cordones sexuales son capaces de secretar hormonas (estrógenos, andrógenos y corticoides), lo cual

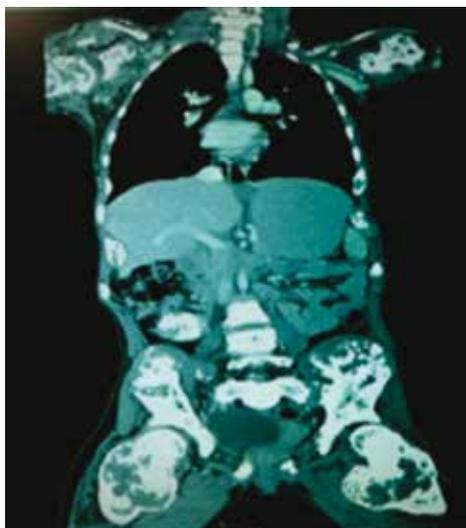


Figura 4 Tomografía computada en corte coronal, donde se identifican tumor intrapélvico y endondromas en múltiples huesos.

explica la pubertad precoz asociada con estos tipos de cáncer. Estos tumores típicamente se detectan en etapas tempranas y pueden recurrir hasta 30 años después del tratamiento inicial. Pueden presentarse como única histología o en combinación con otros tipos histológicos.

Los tumores de las células de la granulosa juvenil son tumores del estroma gonadal que se presentan más frecuentemente en niñas, adolescentes y adultas jóvenes, representando aproximadamente el 10% de todas las neoplasias del ovario en niñas. Difieren de la forma adulta no sólo por la edad de presentación, sino por las características histológicas y clínicas. Histológicamente, se distinguen de la forma adulta por los núcleos generalmente redondeados e hiper cromáticos, citoplasma eosinófilo y presencia de vacuolas.

Cuando la variante juvenil se presenta antes de la pubertad, se acompaña de manifestaciones de pubertad precoz, además de los signos y síntomas asociados al crecimiento

del tumor. Se caracteriza por crecimiento lento e indolente, dando lugar a tumores de gran tamaño al momento del diagnóstico.

Se ha encontrado asociación con algunos síndromes genéticos, entre ellos se encuentran el síndrome de Potter, enfermedad de Ollier y el SM.

La diseminación del tumor es generalmente local, por extensión directa y siembras intraperitoneales, sin embargo puede también diseminarse por vía hematógena y dar lugar a metástasis a pulmón, hígado y cerebro, aunque cuando esto ocurre, es generalmente años después del diagnóstico.

Tanto la forma juvenil como la adulta son neoplasias menos agresivas que los cánceres ováricos epiteliales, tienen la tendencia a diagnosticarse en estadios localizados y por lo general, son de buen pronóstico.

El estadio es el factor pronóstico que se relaciona en forma inequívoca con recurrencia. El tumor de las células de la granulosa tiene una supervivencia global a 5 años de 90% y a 10 años de 60% a 90%. La tasa de supervivencia global a 3 años para etapas IA y IB en la variante juvenil, se estima en 97%. Otros factores pronósticos que se mencionan como significativos son la ruptura del tumor, aunque según las series los resultados son variables⁷⁻⁹. Los factores histológicos que se relacionan con el pronóstico son el índice mitótico (< 5 mitosis por 10 campos de alto poder), con supervivencia global a 10 años de 70% vs. 37% en los que tiene mayor número de mitosis¹⁰, y la atipia nuclear se considera un factor predictor de recurrencia tumoral¹¹. El tratamiento de estos tumores es quirúrgico y dado el excelente pronóstico y las etapas tempranas en las que comúnmente se detecta, es poco frecuente que se emplee quimioterapia o radioterapia, reservándose dichas opciones para casos recurrentes o para aquellos que tienen características de mal pronóstico (atipia nuclear, ruptura del tumor, índice mitótico > 5 mitosis en 10 campos de alto poder y aneuploidía).

El riesgo de que existan tumores malignos en los pacientes con SM, puede llegar a ser de hasta 25%, siendo la mayoría de ellos tumores mesenquimatosos. La asociación entre endondromatosis y tumores de células de la granulosa ha sido documentada previamente, aunque no se conoce el gen que pudiese ser el causal¹².

Es importante destacar el hecho de que en los pacientes prepúberes con datos de pubertad precoz, se debe considerar la posibilidad de una causa neoplásica, ya que esta es una forma de presentación de tumores que secretan hormonas

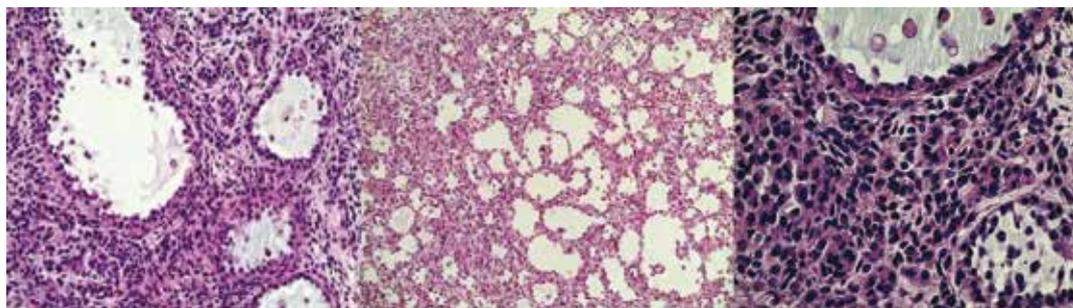


Figura 5 Imagen histológica del tumor ovárico. Los cortes muestran células de mediano tamaño con escaso citoplasma eosinófilo, núcleo ovoide y nucléolos prominentes, con hendiduras (granos de café).

sexuales o gonadotropinas, tanto gonadales como extragonadales, como en el caso de los tumores de células de la granulosa variedad juvenil. Como estudio de diagnóstico precoz, se propone el ultrasonido como primera opción, que es suficientemente sensible para la identificación de tumores intrapélvicos gonadales.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Mertens F, Unni KK. Congenital and inherited syndromes associated with bone and soft tissue tumours: Enchondromatosis. Fletcher CDM, Unni K, Mertens F, (Ed): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics. Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2002. p. 356-357.
- Mertens F, Unni KK. Ollier disease and Maffucci syndrome. Fletcher CDM, Unni K, Mertens F, (Ed): World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and genetics. Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon: IARC Press; 2002. p. 427.
- Zwenneke FH, Ginai AZ, Wolter OJ. Best cases from the AFIP. Maffucci syndrome: radiologic and pathologic findings. Armed Forces Institutes of Pathology. Radiographics 2001;21:1311-1316.
- Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, et al. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. Gynecol Oncol 1997;65:447-452.
- Young RH, Dickersin GR, Scully RE. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. A clinicopathological analysis of 125 cases. Am J Surg Pathol 1984;8:575-596.
- Vassal G, Flamant F, Caillaud JM, et al. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in children: a clinical study of 15 cases. J Clin Oncol 1988;6:990-995.
- Bjorkholm E, Silfversward C. Prognostic factor in granulosa-cell tumors. Gynecol Oncol 1981;11(3):261-274.
- Malmstron H, Hogberg T, Risberg B, et al. Granulosa cell tumors of the ovary: Prognostic factors and outcome. Gynecol Oncol 1994;52(1):50-55.
- Miller BE, Barron BA, Won JY, et al. Gershenson DM. Prognostic factors in adult granulosa cell tumor of the ovary. Cancer 1997;79(10):1951-1955.
- Fujimoto T, Sakuragi N, Okuyama K, et al. Histopathological-prognostic factor of adult granulosa cell tumors of the ovary. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80(11):1069-1074.
- Kietlinska Z, Pietrzak K, Prabik M. The management of granulosa-cell tumors of the ovary based on long-term follow up. Eur J Gynaecol Oncol 1993;14:118-127.
- Hachi H, Othmany A, Douayri A, et al. Association d'une tumeur ovarienne de la granulosa juvenile à un syndrome de maffucci. Gynecologie obstetrique & fertilitie 2002;30(9):692-695.



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

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Tumor neuroectodérmico melanocítico de la infancia: presentación de un caso

Luis Enrique Juárez-Villegas^a, Analli Elideth Cruz-Carrasco^b, Carmen Marlene Medina-Acosta^b, Marco Antonio Murillo-Maldonado^b, Lilia Adriana Vollbrechtshausen-Castelán^b y María Argelia Escobar-Sánchez^c

^a Departamento de Hemato-Oncología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^b Residencia en la Especialidad de Oncología Pediátrica, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

^c Departamento de Patología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

TNEM; Tumor neuroectodérmico melanocítico de la infancia; Tumor de mandíbula; México.

KEYWORDS

TNEM; Melanocytic neuroectodermal tumor of infancy; jaw tumor; Mexico.

Resumen El tumor neuroectodérmico melanocítico de la infancia (TNEM), es un tumor derivado de las células de la cresta neural, que se presenta con mayor frecuencia en región maxilar, como una lesión de crecimiento progresivo. El diagnóstico histopatológico se apoya con la inmunohistoquímica, y aunque suele considerarse un tumor benigno puede tener una alta tasa de recidiva local. Su tratamiento ha sido enfocado a la resección quirúrgica.

Presentamos el caso de un niño de 2 años de edad, con diagnóstico de TNEM de región maxilar derecha, que presentó recurrencia local tras manejo quirúrgico inicial, tratado con quimioterapia. Actualmente se encuentra libre de enfermedad.

Se presenta este caso dado que se trata de un tumor muy poco frecuente, siendo su edad de presentación generalmente en el primer año de vida.

Melanocytic neuroectodermal tumor of infancy: a case report

Abstract Melanocytic neuroectodermal tumor of infancy (MNET) is a tumor derived from neural crest cells that occurs in childhood, most often in maxillary region, as a progressively growing lesion. Diagnosis is made by histopathology with specific immunohistochemistry and although generally considered a benign tumor can have a high rate of local recurrence. His treatment has been focused on surgical resection.

* Autor para correspondencia: Dr. Márquez 162, Colonia Doctores, Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: 5228 9917, ext. 2124. Correo electrónico: luisjuarezvillegas@gmail.com (Luis Enrique Juárez-Villegas).

We present a case of a 2-year-old with a diagnosis of right maxillary region MNET who present local recurrence after initial surgical management, being treated with adjuvant chemotherapy. The patient is currently free of disease.

This case is presented because MNET is an infrequent tumor and it presents during first year of live.

Introducción

El tumor neuroectodérmico melanocítico de la infancia (TNEM), fue descrito por primera vez en 1918 por Krompecher¹ como melanocarcinoma congénito, inicialmente considerado de origen odontogénico. En 1956, Misugiet propuso que este tumor se originaba del tejido derivado de la cresta neural, lo que fue apoyado más tarde por Borello y Gorlin, quienes en 1969 demostraron en el análisis histológico, que las células de este tumor asemejan neuroblastos, así como estudios de microscopía electrónica mostraron gránulos neurosecretorios^{2,3}, proponiendo además el nombre con el que se identifica actualmente. Posteriormente, la detección de niveles altos de ácido vanilmandélico urinario también apoyaron esta teoría³.

La mayoría de los tumores están localizados a nivel del maxilar o de la mandíbula; se presentan con mayor frecuencia dentro del primer año de vida. Los pacientes son valorados por la evidencia de una masa cráneo-facial de crecimiento progresivo, sin compromiso neurológico.

Presentación de caso

Masculino de 2 años 10 meses de edad, quien inicia cuadro clínico con presencia de masa en arcada dental superior izquierda, y posteriormente, en región maxilar ipsilateral. Se inicia abordaje diagnóstico con tomografía computada (TC) de cráneo, en donde se encuentra lesión lítica en maxilar izquierdo. Se realiza biopsia-curetaje fuera de nuestra institución, con reporte histopatológico (RHP) de melanoma vs. tumor teratoide, por lo que es referido al Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG) para su abordaje y manejo. A su ingreso, se encuentra con aumento de volumen en región maxilar izquierda, que se extiende hasta región infraorbitaria (fig. 1). La TC de cráneo reporta lesión heterogénea dependiente de rama izquierda de maxilar, con compromiso de región inferior de la órbita (fig. 2). Se realiza hemimaxilectomía izquierda, respetando piso de la órbita por abordaje transoral. Reporte histopatológico: Tumor maligno constituido por células que tienden a disponerse en rosetas en algunas áreas, y en otras, adoptan patrón difuso, hay escaso pigmento (figs. 3 y 4). Tinciones de inmunohistoquímica negativas para: Fli-1, CD99, sinaptosina y miogenina negativo; RT-PCR negativo para t(11:22) con diagnóstico definitivo de TNEM. Se consideró resección completa del tumor y se envía al paciente a vigilancia.

Cuatro meses más tarde, presenta nuevo aumento de volumen en región maxilar. En la TC de cráneo se observa tumor en región maxilar con infiltración sobre la cavidad orbitaria izquierda, sin descartar afectación del nervio óptico y espacio parafaríngeo izquierdo. La resonancia magnética (RM) de cráneo presenta lesión en maxilar izquierdo, sin

infiltración a tejidos blandos (fig. 5). En el gammagrama con Tc99 se descarta enfermedad metastásica ósea. Se inicia quimioterapia, con vincristina 1.5mg/m²/dosis semanal por 3 veces, ciclofosfamida 2.1 g/m²/día por un día y actinomicina D 15 mcg/Kg/día por 5 días, cada 21 días, además de factor estimulante de colonias de granulocitos. Posterior al 6° ciclo de quimioterapia, se realiza biopsia-resección por presencia de una imagen en estudio de RM sugestiva de tumor. El RHP es negativo a actividad neoplásica. Se concluyen 8 ciclos de quimioterapia con esquema mencionado. Previo envío a vigilancia, se realiza RM de cráneo en la cual se encuentran sólo cambios relacionados a resección parcial de maxilar izquierdo superior. Actualmente, se encuentra a 13 meses de último evento de recurrencia sin actividad neoplásica.

Discusión

El TNEM es una neoplasia rara, derivada de células de la cresta neural, polifenotípica, caracterizada histológicamente por la formación de nidos y espacios irregulares microquísticos o alveolares, constituidos por 2 tipos celulares: células pequeñas, redondas y azules, con características de neuroblastos, y otras, más grandes, claras y cargadas de pigmento melánico con fenotipo epitelial y melanocítico; ambas contenidas dentro de una matriz fibrosa o neurofibrilar. En raras ocasiones, muestran diferenciación ganglioneuromatosa⁴. La inmunohistoquímica revela que ambos tipos de células son reactivos a proteína ácida glial fibrilar, enolasa específica neuronal, sinaptosina y antígenos asociados a melanoma (HMB-45). Además, las células grandes reaccionan con anticuerpo para vimentina, citoqueratina y antígeno de membrana epitelial. El estudio ultraestructural



Figura 1 A) Fotografía clínica tomada al diagnóstico, en la cual se observa tumor en región malar izquierda. B) Disminución de volumen en dicha región después de tratamiento quirúrgico.

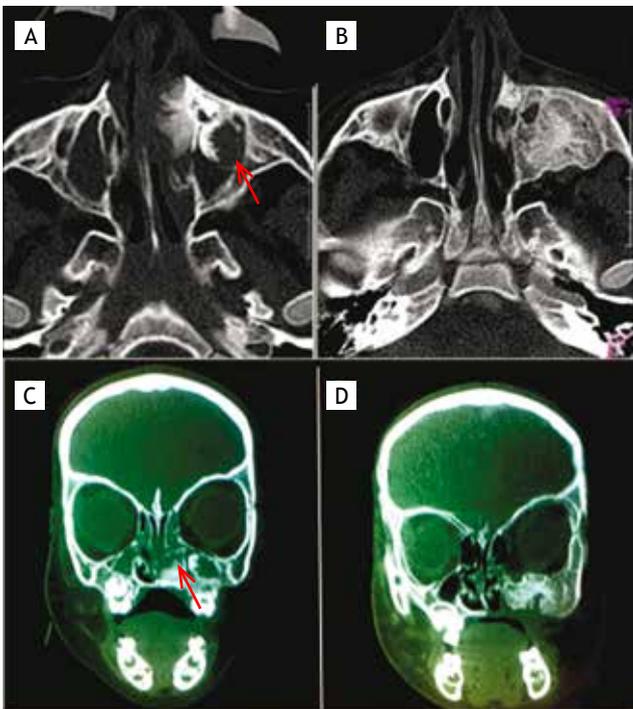


Figura 2 TC de cráneo con ventana ósea en cortes axiales y coronales. A) y C) imágenes tomadas antes de la maxilectomía, en las que se observa un tumor con componentes quístico y sólido, que ocupa el seno maxilar izquierdo; en el corte coronal es posible observar el importante edema de tejidos blandos. B) y D) Estudio realizado al final del tratamiento, en el que es posible ver un área osteoblástica en el sitio que ocupaba el tumor.

muestra células epiteliales y melanosomas en varias etapas de desarrollo y características neuroblásticas, que incluyen procesos citoplasmáticos y gránulos densos⁵.

Este tipo de neoplasia como se describe, se presenta en la infancia, con una mayor incidencia antes del año de edad⁶.

El cuadro clínico más frecuente es la presencia de un tumor, en más del 90% de los casos originado en los huesos de la región orofacial; sin embargo, se han informado otros sitios de presentación como meninges, cerebelo, piel, mediastino, huesos largos, útero, ovario, paratesticulares y epidídimo.

Hay muy pocos reportes sobre los hallazgos en estudios de imagen, como la TC y la RM en relación al TNEM. En la TC pueden observarse lesiones expansivas con áreas de calcificación, que realzan de forma importante tras la administración del medio de contraste. En la RM, el tumor se muestra hipointenso en T1 y T2, el centro de los tumores suele observarse hiperintenso con relación a tejido cerebral en T1, e hipointensas en T2, refiriendo imágenes que se correlacionan con el hallazgo patológico de grandes concentraciones de melanina⁷.

El diagnóstico definitivo se establece mediante el estudio de patología, ya sea por biopsia por aguja fina o por resección excisional de la lesión; siendo de gran utilidad

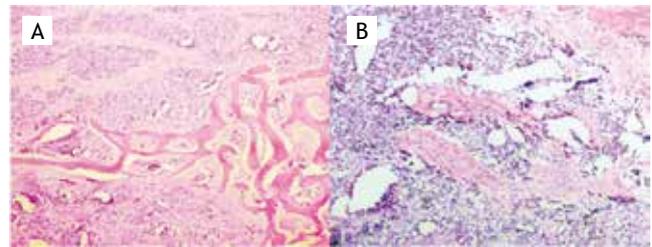


Figura 3 Microfotografías en donde se observa A) neoplasia de células pequeñas redondas y basófilas, que infiltra las trabéculas óseas. B) Microfotografía a mayor acercamiento que permite apreciar el patrón de crecimiento difuso (Cortesía Dra. María Argelia Escobar Sánchez).

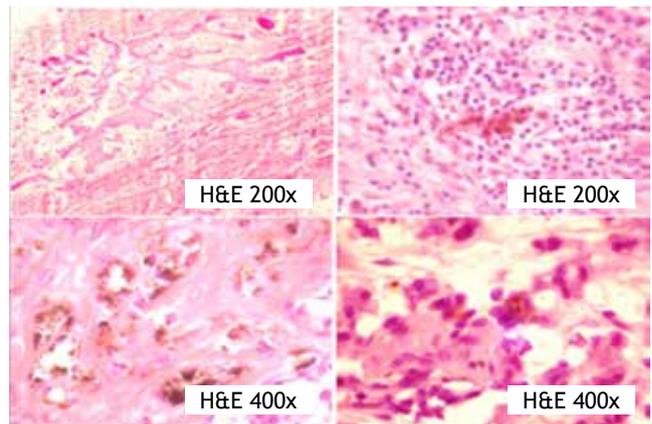


Figura 4 Se observa en la imagen superior izquierda, la morfología epitelial que puede tener este tumor. En las imágenes restantes, se observa el pigmento melánico característico, producido por las células neoplásicas.

la inmunohistoquímica para diferenciarlo de otros tipos de neoplasias de células pequeñas, redondas y azules⁸.

Aunque se considera un tumor benigno, puede ser localmente agresivo. Algunos autores como Dilu, Bardfield y Pleassants, refieren que tras la excisión completa el riesgo de recidiva es casi nulo⁹. Por otro lado, algunos reportes han referido recurrencia de la lesión hasta en 60% de los casos, aunque se considera en general, que ésta no sobrepasa un 10% a 15%.

En el 3.2% de los casos se ha documentado enfermedad metastásica, existiendo reportes aislados de TNEM con componente maligno, que adquiere características de neuroblastoma¹⁰.

Se considera que el manejo inicial es una resección excisional local con márgenes amplios, para disminuir el riesgo de recurrencia.

En los casos en que el manejo quirúrgico falla, se han utilizado agentes quimioterapéuticos como vincristina, ifosfamida y actinomicina con éxito, manteniendo a los pacientes libres de enfermedad por más de 6 años. Otro de los esquemas de quimioterapia que se ha utilizado es carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido¹¹. El rol de la

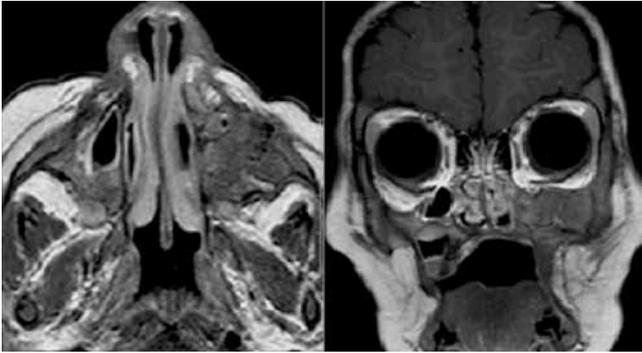


Figura 5 Imágenes de resonancia magnética en secuencia T1 con Gadolinio, en cortes axial y coronal que documentan recaída, en donde se observa tumor que ocupa seno maxilar izquierdo.

radioterapia en el tratamiento de este tipo de neoplasias aún es controvertido.

Conclusión

Aunque el TNEM se considera un tumor benigno, este puede tener un comportamiento agresivo que requiere de cirugías mutilantes. Por lo tanto, la quimioterapia puede ser de gran utilidad en estos casos para evitar la recurrencia y por consiguiente, cirugías extensas. En el caso presentado, el paciente fue sometido a 2 intervenciones antes de iniciar tratamiento con quimioterapia, con la cual se alcanzó remisión completa del tumor. En los estudios de imagen posteriores al término de la quimioterapia, se reportaron cambios en la densidad e intensidad relacionados con los procedimientos quirúrgicos y no con actividad neoplásica. La importancia de identificar el diagnóstico histopatológico correcto de forma inicial optimiza un tratamiento adecuado de forma temprana.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Krombecher E. Zur Histogenese und Morphologie der Adamantome und sonstiger Kiefergeschwulste Beitr. Pathol Anat Allg Pathol 1918;64:165-197.
2. Coffin ChM, Dehner LP. Neurogenic tumors of soft tissue. In: Coffin ChM, Dehner LP, O'Shea PA, (editors). Pediatric soft tissue tumors. Baltimore: Williams & Wilkins; 1997. p. 80-132.
3. Borello ED, Gortin RJ. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy - a neoplasm of neural crest origin. Report of a case associated with high urinary excretion of vanilmandelic acid. Cancer 1966;19:196-206.
4. Tandon E. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy; Contemporary Clinical Dentistry 2011;2(4).
5. Galera-Ruiz H, Gómez-Angel D, Vazquez-Ramirez FJ, et al. Fine needle aspiration in the pre-operative diagnosis of melanotic neuroectodermal tumor of infancy. J Laryngol Otol 1999;113:581-584.
6. Mirich DR, Blaser SI, Harwood-Nash DC, et al. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: clinical, radiologic, and pathologic findings in five cases. AJNR Am J Neuroradiol 1991;12:689-697.
7. Atkinson GO, Davis PC, Patrick LE, et al. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. Pediatr Radiol 1989; 20:20-22.
8. Cutler LS, Chaudhry AP, Topazian R. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy: An ultrastructural study, literature review and reevaluation. Cancer 1981;48:257-270.
9. Bardfield GH, Pleasants JE. Melanocytic neuroectodermal tumor of infancy. J Oral Surg 1976;34(9):839-841.
10. Pettinato G, Manivel JC, D'Amore ES, et al. Melanotic neuroectodermal tumor of infancy. A re-examination of histogenic problem based on immunohistochemistry, flow cytometry and ultrastructural study of 10 cases. Am J Surg Pathol 1991;15:233-245.
11. Woessmann W, Neugebauer M, Gossen R, et al. Successful chemotherapy for melanotic neuroectodermal tumor of infancy in a baby. Med Pediatr Oncol 2003;40:198-199.



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

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

La calidad de la atención y las controversias médico-paciente

María del Carmen Dubón-Peniche^{a,*}, Rafael Gutiérrez-Vega^b, Jenny María del Carmen Pérez-Pérez^c y Flor Ivonne Castro-Hernández^c

^a Dirección de la Sala Arbitral, Comisión Nacional de Arbitraje Médico CONAMED, México D.F., México

^b Dirección General de Arbitraje, Comisión Nacional de Arbitraje Médico CONAMED, México D.F., México

^c Servicio Social, Licenciatura en Enfermería, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Calidad; Cáncer mamario; Negligencia; Embarazo; México.

Resumen Se presenta el caso de una paciente, quien promovió su inconformidad ante la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), refiriendo que presentó tumor en mama y el facultativo demandado no estableció el diagnóstico, ni brindó el tratamiento en forma oportuna, debiendo acudir con otros médicos para su atención. Al analizar el caso, se determinó que existió mala práctica, por negligencia del demandado.

KEYWORDS

Quality; Breast cancer; Negligence; Pregnancy; Mexico.

The care quality and the doctor-patient disputes

Abstract We report the case of a patient who promoted their dissatisfaction in the National Medical Arbitration Commission (CONAMED), referring that she presented breast tumor and the defendant physician, did not established the diagnosis, nor provided the treatment in a timely manner, and must go to other doctors for attention. In analyzing the case, it was determined that there was malpractice, negligence of the defendant.

* Autor para correspondencia: Comisión Nacional de Arbitraje Médico. Mitla N° 250 esq. Eugenia, 3^{er} piso, Colonia Vértiz Narvarte, Delegación Benito Juárez, C.P. 03020, México D.F., México. Teléfono: 5420 7069. Correo electrónico: mdubon@conamed.gob.mx (María del Carmen Dubón-Peniche).

Introducción

La finalidad de la atención médica es prevenir, diagnosticar y tratar las enfermedades, así como mantener y promover la salud de la población. Uno de los objetivos de valorar la calidad, es el mejoramiento de los servicios que se brindan, así como de las formas y medios para producirlos.

Conocer la calidad con la cual se brinda la atención médica como primer paso para mejorarla, es una necesidad inherente al acto médico mismo.

Existen diversas definiciones de calidad, como la propuesta por la Organización Internacional para la Estandarización (organismo encargado de promover el desarrollo de normas internacionales), la cual establece que la calidad se refiere a las características de un servicio que mejor satisfacen necesidades indicadas o implicadas. Ahora bien, para los servicios de salud, la calidad comprende factores específicos, como otorgar atención médica al paciente con oportunidad, competencia profesional, seguridad y respeto a los principios éticos de la práctica médica, que permita satisfacer sus necesidades de salud y sus expectativas¹.

La evaluación de la calidad de la atención médica puede realizarse a través de diferentes perspectivas, una de las más utilizadas es mediante estructura, procesos y resultados, otras se enfocan en las percepciones de usuarios y prestadores del servicio; actualmente, también se debe abordar el tema, mediante el análisis de las controversias, pues la queja médica se ha convertido en un indicador de gestión de calidad².

En este contexto, resalta la necesidad de mejorar la calidad de los servicios de atención médica, así como de aplicar medidas efectivas que reduzcan la mala práctica médica y la gravedad de los daños en los pacientes.

Mediante el caso que se analiza, en el cual la paciente consideró que existió negligencia del demandado, se pone a disposición de los lectores, un marco referencial caracterizando las condiciones en las cuales se brindó la atención médica, así como su valoración conforme al cumplimiento de las obligaciones de medios ordinarios de diagnóstico y tratamiento establecidos por la *lex artis* médica.

Presentación del caso

De las notas médicas de Consulta Externa, se desprende que la paciente de 33 años de edad, con antecedentes gineco-obstétricos de 4 embarazos, 2 partos y un aborto, consultó al demandado, quien brindó 12 consultas de control prenatal de diciembre de 2008 a julio de 2009, reportándose en cada una de ellas la frecuencia cardíaca fetal, las semanas de gestación, el incremento en el peso corporal de la paciente, así como sus signos vitales.

El 21 de julio de 2009, ingresó a un hospital privado, la nota refiere que cursaba con 38 semanas de gestación, fondo uterino de 39 cm, presión arterial 120/80 mmHg, frecuencia cardíaca fetal 144 por minuto, tratándose de embarazo normoevolutivo con aumento de peso corporal de 10 Kg. Se realizó ultrasonido que mostró feto único, vivo, placenta normal y peso acorde con la edad gestacional. En la historia clínica los antecedentes de importancia fueron: toxicomanías negativas; ooforectomía izquierda por quiste ovárico en 2006. La nota posparto señaló que mediante aplicación de fórceps Simpson, se obtuvo recién nacido femenino

con Apgar 9/9, placenta y líquido amniótico en parámetros normales. En el puerperio mediato la paciente evolucionó satisfactoriamente, siendo egresada por mejoría el 23 de julio de 2009.

El 26 de julio de 2009, el demandado reportó: primera visita posparto, todo bien; el 13 de septiembre de 2009, paciente asintomática; el 27 de septiembre, tumor mamario en cuadrante superior externo, de 2.5 cm, bordes irregulares, no doloroso, por lo que solicitó ultrasonido y estudios preoperatorios, considerando probable excéresis de fibroadenoma.

El 27 de septiembre de 2009, el ultrasonido reportó: mama derecha con imagen hipoecoica de bordes no bien definidos, zona retroareolar con discreta prominencia de los conductos galactóforos. Músculos y fascia retromamaria sin anomalías aparentes. Impresión diagnóstica: cambios por mastopatía fibroquística. Imágenes sugerentes de ectasia ductal. Imagen hipoecoica de mama derecha de etiología a determinar.

El 12 de enero de 2010, la paciente fue hospitalizada por el facultativo demandado, quien elaboró historia clínica señalando que la paciente inició padecimiento en abril de 2009, al palparse un nódulo en mama derecha, también señaló su confirmación mediante ultrasonido mamario, por lo que programó biopsia excisional. Cabe mencionar, que en ninguna de las notas médicas se refiere información alguna relacionada con lactancia materna.

Ese mismo día intervino quirúrgicamente a la paciente, señalando en su nota operatoria, que empleando anestesia general, realizó incisión de 4 cm en cuadrante inferior externo de mama derecha; efectuó disección roma y cortante y extrajo la pieza quirúrgica (tumorción de mama derecha de 2 x 2 cm), dejó canalización y cerró por planos, pasando la enferma al área de recuperación con diagnóstico postoperatorio de carcinoma ductal invasor.

El Servicio de Patología Quirúrgica en su reporte transoperatorio estableció diagnóstico de carcinoma ductal invasor, con neoplasia en margen de sección. La paciente solicitó alta voluntaria, para continuar su atención con otro facultativo. El reporte definitivo del estudio histopatológico de la pieza quirúrgica fue: carcinoma ductal invasor sin patrón específico, moderadamente diferenciado (Scarff-Bloom-Richardson 6, grado II de III), con invasión vascular y tumor multifocal en bordes quirúrgicos no referidos. El tamaño del tumor en la muestra 1.7 x 1.3 cm con bordes positivos. El parénquima no neoplásico mostró cambios fibroquísticos (adenosis simple y esclerosante, dilatación de conductos, metaplasia apocrina, hiperplasia secretora sin atipia, fibrosis e inflamación crónica del estroma).

La paciente aportó constancias de la atención que recibió por otros facultativos, de las cuales mencionan que durante el embarazo, notó un tumor mamario, informándole su médico que no era relacionado con ningún problema significativo, y posteriormente realizó biopsia que reportó carcinoma ductal invasor.

Nota del 26 de enero de 2010, reportó que se efectuó ultrasonido, el cual mostró nódulos en cuadrante superior externo de mama derecha y área anormal en región de axila, por lo que se realizó aspiración con aguja fina de un nódulo axilar, con diagnóstico histopatológico de metástasis de adenocarcinoma. Se consideró T2, N2, M0, Etapa III A, con

receptores estrogénicos y progestágenos positivos; HER-2/neu negativo, indicándose quimioterapia con posibilidad de radioterapia después de mastectomía.

Recibió 6 ciclos de quimioterapia, el 9 de junio de 2010 se realizó mastectomía total derecha con disección de nódulos de los niveles 1-3. El estudio histopatológico reportó carcinoma ductal invasor residual con efecto de tratamiento en el cuadrante superior externo derecho, sin invasión linfoscavascular. Asociación DCIS (carcinoma ductal *in situ*) grado 3 con cancerización extensa de los lóbulos; componente invasor de 3 mL a lo profundo del margen y el componente DCIS de 0.3 mL desde el margen profundo. Uno de los 14 nódulos fue positivo para enfermedad metastásica con foco de metástasis de 4 mL sin extensión extranodular. Se programó la continuación de los ciclos de quimioterapia hasta su finalización, reportándose el 14 de noviembre del 2010, razonable tolerancia al tratamiento de radioterapia (eritematosis grado I-II con mínima área de descamación en axila).

Análisis

En el presente caso, de las pruebas aportadas por las partes en juicio, quedó demostrado que el 9 de diciembre de 2008, la paciente asistió a consulta cursando la sexta semana de embarazo. El facultativo demandado efectuó consultas de control prenatal de diciembre de 2008 a julio de 2009, en los términos establecidos por sus notas de control obstétrico elaboradas en Consulta Externa.

El 21 de julio de 2009, la paciente ingresó al hospital privado, donde el demandado atendió parto, obteniéndose recién nacido femenino con Apgar 9/9, placenta y líquido amniótico en parámetros normales, según lo refirió la nota posparto. De igual forma, las notas médicas de los días 26 de junio y 13 de septiembre de 2009, acreditan que después del parto, la paciente asistió a consulta con el demandado, quien reportó que todo estaba bien.

En su informe, el demandado manifestó que en la revisión posnatal del 26 de julio de 2009, encontró toda su exploración física normal; sin embargo, no acreditó sus afirmaciones. En efecto, la nota médica de la citada fecha, demostró que incumplió sus obligaciones de medios de diagnóstico y tratamiento en esta atención, al no reportar: evolución, signos vitales, exploración física, indicaciones médicas, entre otras, pues sólo establece: “*primera visita posparto todo bien*”.

Este incumplimiento lo corroboró el dictamen pericial que ofreció en juicio el demandado, el cual señaló:

Pregunta: “*Si es cierto conforme al expediente clínico, que en la atención de la paciente del 26 de julio de 2009, existía alguna tumoración en mama*”.

Respuesta: “*Según consta en el expediente clínico la paciente acudió a su primera revisión posnatal, 5 días después del parto, no reportándose la presencia de ninguna tumoración mamaria y a la exploración física que se realizó, incluyendo los senos, todo estaba normal*”.

En ese sentido, la prueba mencionada se desestimó en alcance y valor probatorio, pues el hecho de que el perito interpretara que el médico demandado no reportó alteración alguna, no significa que en realidad el facultativo haya efectuado las valoraciones, ya que omitió reportarlas como se mencionó anteriormente, y por consecuencia, si en la nota fechada el 26 de julio de 2009, omitió señalar expresamente la exploración física de la paciente y la exploración

mamaria, esto demuestra incumplimiento con sus obligaciones de medios de diagnóstico y tratamiento, así como con lo establecido por la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, *Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama* y la Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, *Del expediente clínico*, vigentes al momento de la atención.

En esos términos, fue acreditada la mala práctica, por negligencia, en que incurrió el demandado.

El 27 de septiembre de 2009, la paciente nuevamente asistió a consulta, la nota médica señaló que presentaba tumor mamario de 2.5 cm en cuadrante superior externo, de bordes irregulares, no dolorosa. Dicha nota, también señaló la realización de ultrasonido mamario, así como probable exéresis de fibroadenoma.

El demandado en su informe médico aseveró que el 27 de septiembre de 2009, la paciente acudió a segunda valoración posparto, refiriendo por primera vez que advirtió tumoración en cuadrante superior de mama derecha, de 2.5 cm de diámetro, de bordes regulares, no dolorosa, de fácil desplazamiento, sin cambios en la arquitectura de la piel y sin secreción por el pezón o retracción del mismo, por lo que realizó exploración física completa, incluyendo hueco axilar, sin encontrar ningún dato relevante.

La manifestación anterior se desestimó, pues no se aportó prueba alguna para comprobarla. Por su parte la nota de dicha consulta, no acredita que se hubiera efectuado la exploración aducida por el demandado, quien omitió realizar la valoración completa, pues ni siquiera reportó si existían cambios en la arquitectura de la piel, salida de secreción por el pezón o retracción del mismo, ni la exploración física de hueco axilar, como lo pretendió hacer valer en su informe.

El presente caso era sospechoso de patología mamaria, al existir tumor en cuadrante superior externo, de bordes irregulares, no doloroso, tal como lo refirió el demandado. Al respecto, la citada Norma Oficial Mexicana, *Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama*, establece de manera particular los numerales que a continuación se transcriben:

8.1.- *A toda mujer con sospecha de patología mamaria se le debe realizar el siguiente procedimiento:*

8.1.1 *Historia clínica completa enfocada a la búsqueda de factores de riesgo de cáncer de mama.*

8.1.2. *Examen clínico completo con énfasis en las glándulas mamarias y zonas linfoportadoras (ganglios axilares y supraclaviculares) conforme a lo establecido en el apéndice normativo A.*

En ese sentido, el demandado no actuó con la diligencia que el caso ameritaba, contraviniendo lo establecido por la referida Norma.

Del dictamen pericial ofrecido por el demandado, se desprende que el médico si tuvo conocimiento de la existencia de la patología mamaria, porque advirtió la tumoración. Al dicho efecto, esta prueba señaló:

Pregunta: “*¿Si es cierto de acuerdo al expediente clínico, si existieron cambios en la piel de las mamas, modificaciones en pezones, secreción por los mismos o adenomegalias en la paciente?*”

Respuesta: “Según consta en el expediente clínico, existía solamente una tumoración en cuadrante superior derecho de mama derecha, de aproximadamente 2.5 cm de diámetro, de bordes regulares, no dolorosa, de fácil desplazamiento, sin cambios en la arquitectura de la piel, sin secreción por el pezón o retracción del mismo y sin adenomegalias.”

Por otro lado, se desestimó la prueba pericial, en cuanto a la afirmación del perito de que según consta en el expediente clínico la tumoración mamaria era de fácil desplazamiento, sin cambios en la arquitectura de la piel, sin secreción por el pezón o retracción del mismo y sin adenomegalias, pues esto sólo se refirió en el informe del demandado y no en su nota médica del 27 de septiembre de 2009, otorgándose valor preponderante a la nota sobre el informe, por el principio de inmediatez del caso y porque el resumen médico fue redactado de manera posterior y para fines de defensa.

En el expediente consta reporte de ultrasonido mamario, fechado el 27 de septiembre de 2009, el cual señala que el estudio mostró imagen hipoecoica de bordes no bien definidos, siendo la impresión diagnóstica: cambios por mastopatía fibroquística; imágenes sugerentes de ectasia ductal e imagen hipoecoica de mama derecha de etiología a determinar.

En esos términos, fue acreditado que el demandado incurrió en mala práctica, por negligencia, ya que detectado el tumor sospechoso de cáncer de mama, omitió brindar la atención oportuna y apropiada para el diagnóstico y tratamiento. Asimismo, se debe mencionar, que ante lo reportado por el ultrasonido, estaba obligado a brindar información a la paciente, así como a continuar su estudio para determinar la etiología. Abundando sobre este rubro, el propio demandado en su informe, reconoció que ese mismo día, se realizó ultrasonido de mama que mostró tumoración hipoecoica de bordes no bien definidos, por lo que se sugirió biopsia excisional con estudio transoperatorio para determinar el origen, y pese a ello incumplió su deber de diligencia, así también omitió asentar en sus notas médicas, que enteró a la paciente de su patología.

En su informe médico, el demandado pretendió desvirtuar la mal *praxis* en que incurrió, al manifestar que por ocupaciones múltiples de la paciente (cambio de domicilio, salidas de viaje, cercanía de fin de año), le llamó telefónicamente en varias ocasiones, para programar la fecha de la biopsia y cancelarla. Sin embargo, tales afirmaciones, lejos de favorecerle, aportaron elementos para tener por cierta su mala práctica, pues reconoció que estableció comunicación telefónica con la paciente en varias ocasiones, durante las cuales debió haber brindado información necesaria y oportuna, respecto de los riesgos de su padecimiento, tiempos de diagnóstico y tratamiento, tal como lo establecía la Norma, *Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama*, que respecto a la información y consejería señala:

“6.- La consejería se considera como parte de las acciones encaminadas a la prevención, detección y diagnóstico del cáncer de mama.

6.1.2.1.- La consejería debe hacer énfasis en la efectividad y limitaciones del tratamiento y en el pronóstico de la enfermedad, con base en la particularidad del caso y las características personales de la usuaria.

6.1.3.- Se debe constatar que la usuaria ha recibido y comprendido la información proporcionada.

6.3.1.- La consejería debe llevarse a cabo en las unidades de consulta externa y hospitalización, en los centros de atención comunitaria o en el domicilio de la usuaria. Debe impartirse en las diferentes oportunidades de consulta o visita que la usuaria haga al personal de salud o al servicio.

6.3.2.- Se debe tener especial interés en proporcionar consejería a la mujer en consulta prenatal y cuando es candidata a cirugía mamaria.

7.2.1.- La prevención secundaria del cáncer de la mama se debe efectuar mediante la autoexploración, el examen clínico y la mastografía. Una vez detectada la lesión a través de estos procedimientos, se procede al diagnóstico confirmatorio y al tratamiento adecuado de manera oportuna y con calidad.

7.2.8.- Todas las pacientes que sean sospechosas de tener patología maligna de la mama, deben ser canalizadas al siguiente nivel de atención médica en forma oportuna.

La idea directriz en esa norma, es la oportunidad para la detección y tratamiento temprano, pues quedarse esperando a que la paciente regresara, como lo manifestó el demandado, es contrario a la intención de preservación de la vida que también tutela expresamente la citada norma.

Así, fue demostrado que el facultativo demandado, el 27 de septiembre de 2009, tuvo conocimiento de la tumoración en la paciente; sin embargo, no actuó en términos de lo establecido por *lex artis* médica, lo que contribuyó al retraso en el tratamiento, pues hasta el 12 de enero de 2010, realizó resección del tumor mamario. El propio facultativo en su informe, reconoció que no se efectuó la biopsia de la tumoración, sino hasta 3 meses y medio después de haberla diagnosticado, lo cual es contrario a los principios de oportunidad y celeridad en el tratamiento de esta patología.

Por otra parte, la pieza quirúrgica fue enviada a estudio transoperatorio reportándose carcinoma ductal invasor con neoplasia en margen de sección. Por su parte, el reporte definitivo señaló: invasión vascular y tumor multifocal en bordes quirúrgicos no referidos, así como tumor de 1.7 x 1.3 cm con bordes positivos. Conforme a lo anterior, es evidente que el demandado no marcó los límites de la pieza quirúrgica, lo cual era importante para conocer si estaban libres o no de neoplasia y contar con mayores elementos para orientar el manejo correspondiente.

Lo anterior, es un elemento más, para tener por cierta la mal *praxis* en que incurrió el demandado, pues confirma que no estudió, ni planeó debidamente, el manejo de la enferma, ya que al omitir injustificadamente marcar los límites de la pieza quirúrgica como lo indica la *lex artis* médica, nulificó la posibilidad de orientar la siguiente intervención quirúrgica (re-excisión).

A mayor abundamiento, en el expediente clínico no existe carta de consentimiento bajo información, lo cual confirma que se omitió informar a la paciente oportuna y anticipadamente a la intervención quirúrgica.

Mediante su informe médico, el demandado reconoció que con el reporte transoperatorio, salió a hablar con los familiares de la paciente, para informarles el diagnóstico, comentando que era importante ante tal situación platicar con la enferma para decidir la conducta, lo cual contraviene

lo establecido por la *lex artis* médica, pues como se mencionó, debe otorgarse a la paciente la información en forma anticipada a la intervención quirúrgica y no debe brindarse cuando su capacidad de comprensión es deficiente por encontrarse bajo anestesia y en el momento emocional del procedimiento quirúrgico.

Dicho de otra forma, el facultativo estaba obligado a informar a la paciente respecto de las alternativas de tratamiento, así como a obtener su consentimiento antes de la cirugía y no durante el acto quirúrgico e indirectamente con los familiares.

Así las cosas, ante la negligencia observada, la paciente optó por atenderse con otros facultativos, quienes establecieron clasificación T2, N2, M0, etapa IIIA. Se indicó quimioterapia, se realizó mastectomía radical modificada, y posteriormente se brindó radioterapia.

Discusión

Atendiendo a la literatura especializada, entre los factores de riesgo para cáncer mamario se encuentran: mujer mayor de 35 años, historia familiar o personal de cáncer mamario, nuliparidad, primer embarazo después de los 30 años, antecedentes de patología mamaria (displasias), menarca temprana (antes de los 12 años), menopausia tardía (después de los 50 años), uso prolongado de estrógenos (más de 5 años), obesidad, tabaquismo y diabetes³.

Las mujeres que realizan autoexploración mamaria, pueden detectar la presencia de tumoraciones; también puede existir dolor mamario, aunque este síntoma con mayor frecuencia indica trastorno mamario benigno proliferativo, más que carcinoma. Otros síntomas de presentación de cáncer de mama menos frecuentes son: crecimiento mamario, exudado por pezón y alteraciones del mismo, retracciones o cambios de la simetría, ulceración, eritema, masa axilar y rara vez, molestia ósea.

El cáncer mamario que coincide con el embarazo, es aquel que se diagnostica durante el mismo o dentro del año siguiente a su resolución⁴.

Según refiere la literatura médica, 0.2% a 3.8% de los embarazos pueden ser complicados por la presencia de cáncer de mama, aproximadamente 10% de los cánceres mamaros en mujeres menores de 40 años de edad, lo desarrollarán durante el embarazo⁵.

En la actualidad, existe tendencia al retraso de la maternidad por motivos sociales y profesionales, por lo anterior, se estima que en los próximos años ocurra incremento del cáncer de mama en el embarazo, por ello es necesario que ginecólogos, oncólogos, imagenólogos, entre otros, se preparen para atender este escenario de salud^{6,7}.

Generalmente, el ginecoobstetra concentra la atención en el desarrollo fetal, subestimando los síntomas mamaros, atribuyendo signos de enfermedad tumoral a cambios normales y posterga su estudio hasta el final del embarazo. El interrogatorio minucioso y el examen clínico detallado de las glándulas mamaras, en la consulta prenatal, son fundamentales para establecer el diagnóstico.

El dato clínico más frecuente es la presencia de tumor, cuya identificación obliga a su estudio. En 50% a 60% de las pacientes, el tumor es mayor de 2 cm al momento del diagnóstico. Se debe analizar el tamaño, consistencia, contornos, movilidad y asociación con cambios en la piel.

Toda mujer con sospecha de patología mamaria maligna por exploración clínica o mastografía de tamizaje, debe recibir una evaluación diagnóstica incluyendo valoración clínica, estudios de imagen y en su caso, biopsia, en un servicio especializado.

El diagnóstico de cáncer mamario en el embarazo, debe fundamentarse en los hallazgos clínicos, así como en los datos obtenidos mediante auxiliares de diagnóstico y tratamiento.

El auxiliar diagnóstico de mayor utilidad en el cáncer de mama es la mastografía. Una alternativa en la paciente embarazada, es el uso de un método no invasivo como el ultrasonido, el cual puede ser empleado para distinguir tumoraciones quísticas y sólidas. Sin embargo, mediante dicho estudio, no es posible distinguir malignidad o benignidad en tumores sólidos.

Para determinar si un tumor es maligno o no, el diagnóstico debe establecerse mediante estudio histopatológico. La literatura especializada refiere varias técnicas: biopsia por aspiración con aguja fina, biopsia con aguja tru-cut, biopsias incisionales o excisionales, estas últimas superan la precisión diagnóstica de las primeras.

El diagnóstico clínico de cáncer mamario, requiere confirmación citohistopatológica mediante biopsia, la cual debe ser efectuada exclusivamente por el médico especialista. Entre las indicaciones clínicas para la toma de mastografía diagnóstica están: mujer con síntomas de patología mamaria a partir de los 35 años, mujer joven con sospecha de cáncer mamario, independientemente de la edad.

El tratamiento del cáncer mamario es multidisciplinario, por lo que se requiere la intervención de diversos especialistas. Los procedimientos quirúrgicos, en ocasiones requieren la combinación de esquemas terapéuticos sistémicos y locoregionales. Entre los tratamientos quirúrgicos se encuentran: conservador, radical curativo, radical paliativo y reconstructivo. Asimismo, entre los esquemas terapéuticos complementarios: radioterapia complementaria o paliativa, quimioterapia neoadyuvante, adyuvante y paliativa, hormonoterapia (adyuvante y paliativa)^{8,9}.

Apreciaciones finales

- En el caso que se presenta, considerando lo alegado y probado por las partes durante juicio, quedó demostrado que el médico demandado incurrió en mala práctica, por negligencia, al adoptar una actitud contemplativa e incumplir las obligaciones de medios de diagnóstico y tratamiento.
- En este caso, se debe precisar, que de la simple contratación de servicios, se desprenden un conjunto de obligaciones para las partes que deben ser cumplidas conforme a los parámetros legales establecidos. En efecto, se trata de las obligaciones que son consecuencia natural de la contratación y entre ellas se encuentra el otorgamiento de prestaciones oportunas y de calidad idónea, así como, atención profesional y éticamente responsable, de la manera en que se encuentra previsto en el artículo 51 de la Ley General de Salud.
- Tanto la oportunidad como la calidad idónea, se rigen por la *lex artis* médica; en ese sentido, el paciente tiene derecho a recibir atención médica, insumos y en general, el servicio médico con arreglo a sus necesidades específicas.

- No se realizan pronunciamientos respecto de la atención brindada por facultativos distintos al demandado, pues no formó parte de la controversia planteada por las partes en juicio.
- En la actualidad se encuentra vigente la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA-2-2011, *Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama*.

Recomendaciones

- Deber considerarse que en las mujeres mexicanas a partir de 2006, el carcinoma mamario se convirtió en la primera causa de muerte por cáncer. Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2009 ocurrieron 4,964 defunciones atribuibles a cáncer mamario, lo que representó el 2% del total de defunciones ocurridas en mujeres, es decir, en ese año murieron por cáncer de mama, casi 14 mujeres por día.
- A las mujeres con sospecha de patología mamaria, se les debe realizar historia clínica completa enfocada a la búsqueda de factores de riesgo de cáncer de mama, así como exploración física completa con énfasis en las glándulas mamarias y zonas linfoportadoras (ganglios axilares y supraclaviculares), siendo necesaria la correlación entre los hallazgos clínicos y los estudios auxiliares de diagnóstico.
- En caso de sospecha de malignidad a la exploración clínica y/o estudios de imagen, es importante referir a la paciente con el especialista.
- La participación informada de la mujer y de su entorno familiar en la toma de decisiones, es otro aspecto esencial así como el soporte psicológico que ameritan estas situaciones.

Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Aguirre-Gas H. Calidad de la atención médica. Bases para su evaluación y mejoramiento continuo. 3ª ed. México: Conferencia Interamericana de Seguridad Social-Noriega Editores; 2002. p. 387.
2. Robledo-Galván H, Aguilar Romero T, Fajardo Dolci G. De la idea al concepto en la calidad en los servicios de salud. *Rev CONAMED* 2012;17(4):172-175.
3. Consultado el 04 de marzo de 2012. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/041ssa202.html>.
4. Consultado el 06 de marzo de 2012. http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011.
5. Prevención, Tamizaje y Referencia Oportuna de Casos Sospechosos de Cáncer de Mama en el primer Nivel de Atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, diciembre 2011.
6. Rodríguez López R, Soriano García J, Díaz Mitjans O. Cáncer de mama y embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol* 2007;33(3).
7. Leslie KK, Lange AC. Breast Cancer and pregnancy. *Obstetric Gynec Clin North Am* 2005;32:547-558.
8. Keleher AJ, Theriault RI. Multidisciplinary management of breast cancer concurrent with pregnancy. *Collective Reviews. J Am Coll Surg* 2001;194(1):54-63.
9. Sainsbury R. Effect on survival of delays in referral of patients with breast cancer symptoms: a retrospective analysis. *Lancet* 1999;353:132-135.