GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Volumen 13, Núm. 1, enero - febrero 2014 ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

EDITORIAL

La Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), una evolución constante

ARTÍCULOS ORIGINALES

Recurrencia y supervivencia en cáncer de mama temprano en relación a la expresión de Ki-67

Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas

Resultados del tratamiento de niños con neuroblastoma en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Retraso en el diagnóstico y en la referencia oportuna del niño con cáncer a un centro especializado en atención oncológica pediátrica. Experiencia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Cáncer colorrectal metastásico, hacia un tratamiento personalizado

Impacto psicológico en la pareja de la paciente con cáncer de mama

Impacto psicológico del cáncer de mama y la mastectomía

Trastorno adaptativo en el paciente oncológico: una revisión

CASOS CLÍNICOS

Evaluación de la atención médica en el contexto del Derecho Sanitario

Hemangioma cavernoso primario de hueso frontal. Reporte de un caso

Linfoma de Hodgkin, síndrome hipereosinofílico e insuficiencia renal: presentación de caso clínico

MENSAJES Y SEMBLANZA

Semblanza del Dr. Armando Fernández Orozco, Medalla "Dr. Ignacio Millán" 2013

Discurso del Dr. Armando Fernández Orozco con motivo de la recepción del reconocimiento: Medalla "Dr. Ignacio Millán" 2013, que le otorgó la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO)

Discurso con motivo de entrega de la Presidencia de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO)











Mesa directiva 2014 - 2015

Dra. Laura Torrecillas Torres

Presidenta

Dr. Samuel Rivera Rivera

Vicepresidente

Dr. Fernando Aldaco Sarvide

Secretario

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Tesorero

Vocales

Dr. Antonio Maffuz Aziz

Dr. Fernando Enrique Mainero Ratchelous

Dr. Germán Calderillo Ruiz

Dra. María de Lourdes Vega Vega

Dr. Enrique Ávila Monteverde

Coordinador de capítulos

Dr. Armando Fernández Orozco

Consejeros

Dr. Jorge Martínez Cedillo

Dr. Rogelio Martínez Macías Asistente editorial

Guadalupe Palacios Viveros

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Tuxpan 59 PH, Col. Roma, México, D.F. C.P. 06760

Tel. 55 74 14 54 / Fax 55 84 12 73

smeo@prodigy.net.mx www.smeo.org.mx

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

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

Enero - Febrero 2014, Vol. 13, Núm. 1

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

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 v 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",

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

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. ABELARDO MENESES GARCÍA

Director General del Instituto Nacional de Cancerología

DR. EUCARIO LEÓN RODRÍGUEZ

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

DR. FRANCISCO MARIO GARCÍA RODRÍGUEZ

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Juárez de México

DR. JOSÉ ANTONIO OCEGUERA VILLANUEVA

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

Comité editorial

DR. HORACIO ASTUDILLO DE LA VEGA

Biología Molecular

DR. MARTÍN GRANADOS GARCÍA

Cabeza y Cuello

DRA. MARÍA DEL CARMEN DUBÓN PENICHE

Casos de Arbitraje Médico

DR. ARMANDO FERNÁNDEZ OROZCO

Coordinador Cientifíco

DR. FÉLIX QUIJANO CASTRO

Ginecología

DR. ALEJANDRO BRAVO CUELLAR

Inmunología

DR. ENRIQUE ESTRADA LOBATO

Medicina Nuclear

DR. LUIS OÑATE OCAÑA

Metodología y Estadística

DRA. SANDRA PÁEZ AGUIRRE

Oncología Pediátrica

DR. HÉCTOR MARTÍNEZ SAID

Piel y melanoma

PSIC. ONCOL. SALVADOR ALVARADO **AGUILAR**

Psico-Oncología

DR. JUAN MANUEL GUZMÁN GONZÁLEZ

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. OSCAR ARRIETA GONZÁLEZ

Tórax v mediastino

DRA. CLAUDIA ARCE SALINAS

Tumores mamarios

DRA. PERLA PÉREZ PÉREZ Tumores urológicos

DR. EDUARDO ALEJANDRO PADILLA **ROSCIANO**

Colon, recto, ano, hígado, vías biliares y páncreas. Tubo digestivo

DRA. MICHELLE ALINE VILLAVICENCIO **QUFLIFIRO**

Radioterapia

DRA. SILVIA ALLENDE

Cuidados paliativos DRA. ERIKA RUIZ GARCIA

Oncología Traslacional

La Gaceta Mexicana de Oncología Volumen 13, Núm. 1 2014, es una publicación bimestral editada por Elsevier Masson Doyma. Insurgentes Sur 1388 Piso 8 Col. Actipan, Delegación Benito Juárez, C.P. 03230, Tel. 5224 4920, www.elsevier.es. Editor responsable: Francisco Javier Ochoa Carrillo. Reserva de Título No. 04-2003-090317145700-102 de la Dirección General del Derecho de Autor (SEP), Certificado de Licitud de Título No. 13235, Certificado de Licitud de Contenido No. 10808 ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación... Autorizada por SEPOMEX como publicación periódica bimestral, Registro IMO9-0547. Impresa por Editorial de Impresos y Revistas S. A. de C. V. Emilio Carranza No. 100 Col. Zacahuizco C.P. 03550. Delegación Benito Juárez, México D.F. Este número se terminó de imprimir el 24 de marzo de 2014 con un tiraje de 1,000 ejemplares. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del Instituto Nacional del derecho de Autor. Suscrinción anual en México \$1,350,00. Para otros países US \$105,00. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con la suscrinción deben dirioirse a: Sociedad Mexicana de Oncología, Tuxpan No. 59-PH. Col. Roma Sur, 06760 México, D.F. Tels. 5574-1454 y 5574-0706, fax: 5584-1273. Índices en los que aparece esta revista: ARTEMISA (Artículos Editados en México sobre información en Salud) y LILACS (Base de datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud. En Internet, compilada en el Índice Mexicano de Revistas Biomédicas (IMBIOMED) y Periódica-Unam

MSD proporciona este material como un servicio profesional a la comunidad médica. La información relacionada con cualquier producto podría ser inconsistente con la información para prescribir. Antes de prescribir, consulte la información para prescribir completa aprobada de cualquier medicamento mencionado en la presente publicación.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

EDITORIAL

The mexican society of oncology (SMeO) a 1 constant evolution

Laura Torrecillas-Torres

ORIGINAL ARTICLES

Recurrence and survival in early breast cancer 4 in relation to Ki-67 expression

Raquel Gerson-Cwilich, et al.

Cervical intraepithelial neoplasia, analysis of the clinical pathological characteristics

Efraín A. Medina-Villaseñor, et al.

Treatment results of children with neuroblastoma in the Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Luis Enrique Juárez-Villegas, et al.

Delayed in the diagnosis and in the convenient reference of the children with cancer to a specializing Pediatric Oncology care center.

Experience at Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

Yadira Janet González-Paredes, et al.

REVIEW ARTICLES

Metastasic colorrectal cancer, towards a customized treatment

Francisco Javier Ochoa-Carrillo, et al.

Contenido

EDITORIAL

La Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), 1 una evolución constante

Laura Torrecillas-Torres

ARTÍCULOS ORIGINALES

Recurrencia y supervivencia en cáncer de mama 4 temprano en relación a la expresión de Ki-67 Raquel Gerson-Cwilich, et al.

Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de 12 las características clínico-patológicas
Efraín A. Medina-Villaseñor, *et al*.

Resultados del tratamiento de niños con neuroblastoma en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Luis Enrique Juárez-Villegas, et al.

Retraso en el diagnóstico y en la referencia 31 oportuna del niño con cáncer a un centro especializado en atención oncológica pediátrica. Experiencia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE

Yadira Janet González-Paredes, et al.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Cáncer colorrectal metastásico, hacia un tratamiento personalizado

Francisco Javier Ochoa-Carrillo, et al.

Contents

Psychological impact in the patient's couple with breast cancer Sara Lizzette Moreno-López, et al.	47	Impacto psicológico en la pareja de la paciente con cáncer de mama Sara Lizzette Moreno-López, <i>et al</i> .	47
Breast cancer and mastectomy's psychological impact Aime Edith Martínez-Basurto, et al.	53	Impacto psicológico del cáncer de mama y la mastectomía Aime Edith Martínez-Basurto, <i>et al</i> .	53
Adjustament disorder in cancer patients: a review Hortensia Pérez-Barrientos, et al.	59	Trastorno adaptativo en el paciente oncológico: una revisión Hortensia Pérez-Barrientos, <i>et al</i> .	59
CLINICAL CASES		CASOS CLÍNICOS	
Evaluation of the medical care in the context of Health Law María del Carmen Dubón-Peniche, et al.	66	Evaluación de la atención médica en el con- texto del Derecho Sanitario María del Carmen Dubón-Peniche, <i>et al</i> .	66
Primary cavernous haemangioma of fontal bone. Case report Carlos Guillermo Patiño-Camacho, et al.	72	Hemangioma cavernoso primario de hueso frontal. Reporte de un caso Carlos Guillermo Patiño-Camacho, <i>et al</i> .	72
Hodgkin lymphoma, hypereosinophilic syndro- me and renal failure: A case presentation Yadira Janet González-Paredes, <i>et al</i> .	77	Linfoma de Hodgkin, síndrome hipereosinofílico e insuficiencia renal: presentación de caso clínico Yadira Janet González-Paredes, <i>et al</i> .	77
PORTRAIT		MENSAJES Y SEMBLANZA	
Biographical sketch of Dr. Armando Fernández Orozco, "Dr. Ignacio Millán" 2013 Medal Laura Torrecillas-Torres	82	Semblanza del Dr. Armando Fernández Oroz- co, Medalla "Dr. Ignacio Millán" 2013 Laura Torrecillas-Torres	82
Lead Speech by Dr. Armando Fernández Oroz- co on behalf of receiving the recognition: "Dr. Ignacio Millán" 2013 Medal, awarded by the Mexican Society of Oncology (SMEO) Armando Fernández-Orozco	84	Discurso del Dr. Armando Fernández Orozco con motivo de la recepción del reconocimiento: Me- dalla "Dr. Ignacio Millán" 2013, que le otorgó la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) Armando Fernández-Orozco	84
Lead Speech regarding the Presidency of the Mexican Society of Oncology (SMeO)	86	Discurso con motivo de entrega de la Presidencia de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO)	86

Contenido







EDITORIAL

La Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), una evolución constante

The mexican society of oncolgy (SMeO), a constant evolution

El jueves 23 de enero de año en curso (2014), en el Exconvento de San Hipólito, ubicado en Av. Hidalgo del Centro Histórico de la Ciudad de México, se llevó a cabo la ceremonia de cambio de Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO) 2014-2015, en que tuve el privilegio de asumir la Presidencia de esta Sociedad, por lo que expresé:

Honorable presídium, especialmente Expresidentes quienes amablemente respondieron a nuestra invitación, agradezco su asistencia esta noche. En pocas ocasiones tenemos la fortuna de contar con la presencia en un mismo foro de todos ustedes, por lo que deseo reconocer su participación en las diversas gestiones en que participaron y que han permitido que nuestra SMeO, hoy sea una agrupación estable y completa.

La valiosa labor de cada uno de ustedes, ha dado continuidad y crecimiento a muchos proyectos y deseo extenderles una invitación para permitirnos tener su colaboración en decisiones relevantes para la Sociedad. Su experiencia y opiniones serán siempre bien recibidas y respetadas.

Estimados colegas y amigos, de la Mesa Directiva el bienio 2012-2013 y de la nueva Mesa Directiva entrante.

En poco más de 60 años, la SMeO se ha consolidado como una agrupación de especialistas en cáncer a nivel nacional, que ha sido modelo en muchos sentidos, y por ello será un honor, presidirla en los próximos 2 años.

La Sociedad nació con el fin de organizar a los oncólogos en el desarrollo de investigación clínica (se llamaba Sociedad Mexicana de Estudios Oncológicos "SMEO") y con el tiempo, se trasformó en la Sociedad que hoy conocemos como promotora de educación médica y actualización continua en nuestra especialidad.

Mencionaba que la Sociedad es modelo, porque ha logrado un equilibrio poco común y comunión de las especialidades de Cirugía Oncológica, Oncología Médica, Radiooncología, Oncología Pediátrica y Ginecología Oncológica, permitiendo que los asuntos se aborden en forma ideal como debe contemplarse hoy el cáncer: con la intervención de todos los especialistas y orientación de sus conocimientos en un mismo sentido, con un mismo fin, lo que nos beneficia a todos, especialmente a los pacientes.

Esta equidad en las diferentes disciplinas que participamos en la Oncología, ha sido respetada y trasmitida en las diversas gestiones y también ha permitido la participación de las instituciones médicas formadoras de oncólogos en el país.

Esta valiosa fórmula, respetada en nuestra Sociedad desde hace tiempo, permanecerá como un principio durante nuestra gestión y abrirá posibilidades para integrar nuevos socios interesados en colaborar en nuestra agrupación.

Nuestra Mesa Directiva asume hoy la responsabilidad de cumplir con los compromisos en diversas áreas: con los miembros activos y los especialistas en formación; con los pacientes y por supuesto, con la Sociedad.

En nuestra agrupación, las actividades principales se han centrado en los últimos años, en los eventos académicos ya reconocidos, que son mensuales y un evento anual mayor, que acerca a nuestros colegas a los avances más recientes en cada área del cáncer.

Cada vez hay más información de una porción cada vez más pequeña del individuo y que es relevante para conocer y dominar al cáncer. El secreto del cáncer como el de la mayoría de las enfermedades, está dentro de nuestro cuerpo en nuestras células, en nuestro material genético.

2 L. Torrecillas-Torres

¿De dónde se origina el cáncer? Esa pregunta que nos a hacen los pacientes cada día una y otra vez, es la más difícil de contestar, y la verdad, es porque no conocemos la respuesta precisa... No hay un responsable, es un accidente de la vida. Pero esta respuesta que pareciera tener un sentido más trágico y capricho del destino, tiene mucho de verdad.

De esa cadena de 3,000 millones de componentes químicos organizados armónicamente para construir los 2 metros de vida que ocupan el ADN desplegado en todas y cada una de nuestras células, y de los errores que se desarrollan en una parte microscópica de esos metros de vida, de allí viene el cáncer. El proyecto del genoma humano nos expuso el universo interno que tenemos los seres humanos, en donde se encuentra el secreto de la vida y las enfermedades.

Quince años y 3,000 millones de dólares se requirieron para descifrar la fotografía del genoma. Hoy día, esta fotografía se puede lograr en una noche y sólo costaría 3,000 dólares. Esta revolución nos tocó vivir en la Oncología y asumir nuestra responsabilidad en conocer más a fondo esta información compleja que nos permitirá ser mejores médicos. Pero el secreto no es descifrar sino comprender el genoma. El ejercicio de intentar comprenderlo nos lleva cada día a una ruta nueva, un espacio diferente, en donde los tratamientos podrían tener más sentido.

Estos conocimientos recientes deben llegar a los oncólogos de la forma más rápida y práctica posible, ese es el fin de nuestras reuniones médicas en congresos mesas de discusión, en reuniones para elaborar consensos y parámetros de práctica clínica para el manejo de cada tipo de cáncer.

Concentrar los esfuerzos en dirigir, sintetizar la información y presentarla en un espacio breve será un reto para la SMeO. Los medios electrónicos son de gran ayuda y en los próximos meses, iniciaremos actividades más centradas de tópicos relevantes para cada área de especialidad en Oncologia. El proceso de integrar un foro anual no cambiará, sólo se modificará la forma de hacerlo presente a nuestros colegas.

El compromiso con los médicos residentes en las diferentes áreas de la Oncología, tiene otra dimensión. Deseamos enriquecer los conocimientos de nuestros jóvenes futuros colegas, ya que ellos resguardarán y multiplicarán el conocimiento de cómo enfrentar el cáncer, harán suyos los secretos que guardan estas enfermedades para darles a los pacientes alivio, confianza si no es posible la curación.

Gracias, de antemano, a nuestros jóvenes estudiantes que nos enseñan todos los días que la curiosidad humana es una aventura interminable y que la pasión por el desarrollar su profesión enriquece no sólo su carácter sino también a los médicos que los acompañamos todos los días en el camino, que decidieron recorrer en la vida.

Las actividades que seguiremos fomentando en las reuniones, serán aquellas que permitirán establecer vínculos de amistad personal y profesional, reconocer otras fronteras y escuelas, retar sus capacidades personales y hacer suyo el conocimiento, serán siempre nuestro objetivo en los proyectos venideros: nuestras tradicionales reuniones de encuentro inter-resientes, el acercamiento y diálogo con líderes internacionales, los espacios para ver plasmados sus ideas y proyectos en las publicaciones dentro de nuestra revista (Gaceta Mexicana de Oncología, GAMO) y espacio para trabajos libres en los congresos, los cuales tendrán no sólo reconocimiento sino premios que permitirán estimular la investigación para generar más conocimientos.

En los últimos años, algunos médicos residentes han sido premiados con becas económicas y estancias en hospitales en el extranjero, a través de reconocimientos a la excelencia académica con los prestigiados Premios Rosenkranz de Roche, becas de Pfizer, premios a la investigación clínica por Boehringer, Bristol, Sanofi y actividades para enriquecer a los médicos en su vida personal en el caso de Pierre Fabre. Todos estos apoyos que provienen de las compañías farmacéuticas, nos han facilitado mejorar la calidad del entrenamiento.

Aprovecho la oportunidad para reconocer la valiosa ayuda y colaboración que todas las empresas farmacéuticas, distribuidoras y comercializadoras, han brindado a nuestra Sociedad, para permitir el desarrollo de los proyectos académicos.

Con la fortuna de haber tenido la experiencia de haber trabajado en algunas compañías, puedo hoy reconocer que la Oncología tiene más dimensiones que la puramente clínica. Sin el financiamiento del desarrollo de la investigación y de las actividades académicas, simplemente hoy no podríamos entender y combatir el cáncer, de la manera como lo hacemos.

Siempre hay espacio para colaboraciones positivas, manteniendo el respeto y responsabilidad que debemos a los enfermos con cáncer.

Las actividades conjuntas con el Consejo Mexicano de Oncología (CMOncol) seguirán el curso que se ha planeado, especialmente en los últimos años.

Al inicio, mencioné que la SMeO es un modelo en muchos sentidos y la relación que guarda con el CMOncol, órgano colegiado que certifica a los médicos especialistas, en nuestro país, es otro ejemplo. La colaboración constante de los miembros de la SMeO en los proyectos del CMOncol y la guía profesional de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) a través del Dr. Ramiro Jesús Sandoval, ha logrado que en un periodo corto, un proceso de acreditación de alto nivel, justo y transparente.

La participación de la SMeO en los proyectos del CMOncol continuará porque estamos seguros, que es la mejor forma de garantizar el buen nivel de la Oncología en México.

Aprovecho este ejemplo de una agrupación ejemplar como el CMOncol para reconocer a 2 figuras que son relevantes en la Oncología Nacional y en mi vida profesional, la Dra. Aura Argentina Erazo Valle-Solís, quien logró la creación del CMOncol junto con el Dr. José Aurelio Athié Rubio, en el año de 1996, la primera, fundadora también de la escuela de Oncología Médica de nuestro querido Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), de donde hemos egresado con mucho orgullo más de 30 especialistas; a ella le expresó mi más profundo respeto y cariño.

A la Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez, nuestra querida "Lupita Cervantes", quien ha sido maestra, amiga y ejemplo de una profesional de alto nivel académico, con una gran disciplina aún en momentos difíciles, profunda en conocimientos y con una extraordinaria calidad humana.

Hoy día, la presidencia de la SMeO ha contado sólo con 3 mujeres: la Dra. Julieta Calderón Gené de Laguna (QEPD), la Dra. Aura Argentina Erazo Valle-Solís y la Dra. María Guadalupe Cervantes Sánchez, todas de la misma Institución y hoy tengo el honor de continuar con esa tradición, esperando no ser la última.

Tenemos también un gran compromiso con los pacientes, con esos seres humanos extraordinarios que son la razón de nuestro esfuerzo diario, esos personas, quienes nos regalan la confianza de poner su vida en nuestras manos sin conocernos, a quienes el azar los golpeó con la desgracia de una enfermedad tan dura. A ellos a quienes dedicamos nuestros conocimientos, a quienes hay que explicar y convencer que el cáncer no necesariamente es la muerte, y si la es, no necesariamente debe haber dolor.

Para ayudarlos a enfrentar ese accidente de su vida, hay muchas más vertientes, que tan sólo diagnosticar y tratar la enfermedad. Hoy día las necesidades de información, orientación, ayuda en momentos críticos y finales, el fortalecimiento de los cuidados paliativos son tan necesarios como un buen tratamiento.

La cooperación de la SMeO con asociaciones civiles de pacientes y familiares quienes dedican su tiempo en organizaciones altruistas es fundamental. Deseamos tener un programa de acciones conjuntas con estos grupos y dedicaremos espacios importantes para información continua y orientación en nuestros espacios electrónicos para todos los pacientes y sus familiares. La SMeO tiene en su organización, especialistas responsables de cada área del cáncer, dentro de los grupos de trabajo denominados Comités por Tumores. Estas células de nuestra asociación son grupos de especialistas que nos permitirán identificar las necesidades en cada área y actuar de la forma más práctica y realista en el desarrollo de estas ideas.

En el mes de noviembre del 2013, se dio a conocer el informe *Cáncer en las Américas: Perfiles de país 2013*, realizado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). México figuró como uno de los 9 países de América, donde la mortalidad por cáncer está bajando.

Junto con México, la mortalidad por cáncer está disminuyendo también en Argentina, Brasil, Canadá, Chile, Estados Unidos de Norteamérica, Nicaragua, Paraguay y Venezuela.

El mayor avance ocurrió en el cáncer cervicouterino, ya que murieron 4.61% menos mujeres que en 2000 a causa de este padecimiento. Entre los años 2000 y 2010, también disminuyó en los mexicanos el cáncer de hígado, pulmón, próstata y estómago.

No hay duda en que la mejor forma de conocer al enemigo es sabiendo de qué tamaño es, dónde vive, de qué debilidades se aprovecha para crecer. Hoy día tenemos una fotografía en blanco y negro, del cáncer en México, las cifras de este censo, el Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas (RHNM) data del año 2003 y fue integrada por los médicos quienes diagnostican los casos, los patólogos. Casi 10 años han trascurrido desde esta información, esa imagen parcial que ha sido de ayuda, debe y puede mejorar, actualizarse, ser más precisa. Esfuerzos significativos en los últimos 6 años de parte de la SMeO han existido, el Dr. Rogelio

Martínez Macías, durante su presidencia, lideró el proyecto más reciente de un Registro Nacional del Cáncer, en conjunto con la Secretaría de Salud Federal. Ha faltado ese último paso que es mayúsculo, del escritorio a la implementación, no por indecisión ni incapacidad, sino porque no es un asunto sencillo el solicitar la colaboración de las autoridades y dedicación al gremio médico. Afortunadamente, hoy día la Secretaría de Salud, integra ya planes concretos extensivos a todo el país y en ese paso crítico de operación en el campo, los oncólogos seremos responsables de su correcto funcionamiento.

Los años 2014-2015 serán decisivos para cumplir con ese compromiso y los integrantes de la SMeO estaremos preparados para darle un espacio importante en las actividades programadas. De la misma forma, solicitamos el apoyo, la colaboración constante de los miembros y agrupaciones afines, ya que saber cómo es el cáncer en México es una urgencia y una prioridad.

Dos años es un periodo breve cuando se intenta desarrollar proyectos y cambios. Asumo el compromiso de continuar los planes de las gestiones anteriores y en las que tuve la fortuna de participar. Y desearía de la misma manera que las nuevas actividades tengan la continuidad con los colegas futuros, dejando por supuesto, muy claro el sentido de las nuevas acciones. Este año tendré el honor de abrir las puertas a los miembros y amigos de la SMeO, en la nueva Sede que fue pensada, buscada y planeada desde hace 4 años y soñada desde tiempo atrás. Esta nueva Sede nos dará un espacio de mayor comodidad, planeado para nuestras actividades administrativas, sociales y académicas. Gracias a los Dres. Pedro Mario Escudero de los Ríos, Rogelio Martínez Macías y Jorge Martínez Cedillo, por dar continuidad a este proyecto.

A los integrantes de la nueva Mesa Directiva, les agradezco haber aceptado asumir la responsabilidad a la que fueron invitados.

A las personas que trabajan dentro de la SMeO, a quienes les corresponde hacer realidad todos las ideas, quienes hacen posible las cosas y organizan todas las tareas de nuestra organización, muchas gracias y mi agradecimiento anticipado por su dedicación y sentido profesional, especialmente a la Srita. Guadalupe Palacios Viveros, a quien expreso mi respecto, muchas gracias.

Gracias por la compañía de todos ustedes, a mi familia, a mis amigos y a las personas que están siempre cerca y en mi corazón. Muchas gracias a todos los asistentes esta noche fría, pero enmarcada en este maravilloso espacio lleno de historia, el exconvento de San Hipólito.

> Dra. Laura Torrecillas-Torres Presidenta 2014-2015 Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO)







ARTÍCULO ORIGINAL

Recurrencia y supervivencia en cáncer de mama temprano en relación a la expresión de Ki-67

Raquel Gerson-Cwilich^a, Luis Fernando Alban-de la Torre^b, Alberto Villalobos-Prieto^c, Álvaro Lezid Padilla-Rodríguez^d y Juan Alberto Serrano-Olvera^{a,*}

- ^a Departamento de Oncología Médica, Centro de Cáncer del Centro Médico ABC, México D.F., México
- ^b Medicina General, Centro Médico ABC, México D.F., México
- Departamento de Hematología, Centro de Cáncer del Centro Médico ABC, México D.F., México
- ^d Departamento de Patología, Centro Médico ABC. Departamento de Patología y Biología Celular y Tisular, Universidad Panamericana, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer de mama; Proliferación celular; Ki-67; Pronóstico; México.

Resumen

Introducción: El cáncer de mama (CM) es el más común en las mujeres mexicanas. El Ki-67 es un antígeno nuclear relacionado a la proliferación celular.

Objetivo: Determinar la asociación entre Ki-67, recurrencia y supervivencia en CM temprano. *Material y métodos*: Mujeres > 18 años con CM invasor, etapa clínica (EC) I-IIB, ductal o lobulillar, inicialmente operadas, con determinación de Ki-67 (MIB-1) fueron incluidas. Se analizaron 4 grupos en relación al Ki-67: 1) < 5%, 2) 6%-20%, 3) 21%-50% y 4) > 51%. Realizamos análisis inferencial para evaluar las diferencias entre los grupos y análisis univariado y multivariado para estimar la asociación a recurrencia y supervivencia global (SG).

Resultados: Ciento treinta y dos casos fueron analizados. Los grupos 1-4 se integraron por 23 (17.4%), 49 (37.1%), 39 (29.5%) y 21 (15.9%) pacientes; mediana de edad 48, 48, 51 y 48 años (p>0.05), respectivamente. Ki-67 correlacionó con tamaño > 2 cm (p=0.003), receptores estrogénicos positivos (+) (p=0.000) y p53 + (p=0.048). Detectamos 18 recurrencias (13.6%); 0, 5, 7 y 6 casos en los grupos 1-4, respectivamente; además, 0, 2 (4%), 4 (10.2%) y 3 (14.2%) muertes, en cada grupo. La EC (razón de momios [RM]=6.69; p=0.03) y el nivel de Ki-67 (RM=2.96; p=0.017) fueron asociados a la recurrencia. Ki-67 fue el factor asociado a la SG (RM=3.3; p=0.04).

Conclusiones: El Ki-67 elevado (>5%) se observa en el 82% con CM temprano. El Ki-67 y la EC son los factores pronóstico más importantes para recurrencia del CM temprano.

^{*} Autor para correspondencia: Centro de Cáncer del Centro Médico ABC. Sur 128 N° 143 - 203, Colonia Las Américas, Delegación Álvaro Obregón, C.P. 01120, México D.F., México. Teléfono: (55) 5272 3345, (55) 5272 2521. Celular: (044) 5554374105. Fax: +52 (55) 5272 8430. Correo electrónico: serranoolvera@gmail.com (Juan Alberto Serrano-Olvera).

KEYWORDS

Breast cancer; Cellular proliferation; Ki-67; Prognosis; Mexico.

Recurrence and survival in early breast cancer in relation to Ki-67 expression

Abstract

Background: Breast cancer (BC) is the most common malignant tumor in Mexican women. Ki-67 is a nuclear antigen related to cellular proliferation.

Objective: To determine the correlation between Ki-67, recurrence and survival in early BC. *Material and methods*: Women > 18 years old with invasive BC, clinical stages (CS) I - IIB, *ductal or lobular*, underwent surgery and Ki-67 determination were included. We analyzed 4 groups regarding to Ki-67 (MIB1) expression: 1) < 5%, 2) 6%-20%, 3) 21%-50% and 4) > 51%. We performed an inferential statistical analysis to assess differences between groups and univariate and multivariate analysis for detecting association to recurrence and overall survival (OS).

Results: One hundred thirty two patients analyzed. Groups 1-4 were of 23 (17.4%), 49 (37.1%), 39 (29.5%) and 21 (15.9%) patients; median age 48, 48, 51 and 48 years (p>0.05), respectively. Ki-67 correlated with tumor size > 2 cm (p=0.003), estrogen receptor + (p=0.000), p53 + (p=0.048). We detected 18 recurrences (13.6%): 0, 5, 7 and 6 cases in groups 1-4, respectively. There were 0, 2 (4%), 4 (10.2%) and 3 (14.2%) deaths, in each group. CS (odds ratio [OR]=6.69; p=0.03) and Ki-67 level (OR=2.96; p=0.017) were associated to relapse disease. Ki-67 was a factor related to OS [OR=3.3; p=0.04].

Conclusions: Elevated Ki-67 (>5%) is observed in 82% of early BC. Ki-67 expression and CS are the most important prognostic factors for recurrence in early BC.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

Mundialmente, el cáncer de mama (CM) es la neoplasia más común entre las mujeres. Durante el año 2008 se registró más de un millón de casos nuevos y 458,000 muertes por esta enfermedad¹. En los Estados Unidos de Norteamérica durante el 2007, se identificaron 209,995 casos nuevos, de los cuales fallecieron casi 43,000 mujeres². En México, el CM representa la segunda causa de muerte entre las mujeres de 30 a 54 años y se estima que habrá 16,500 nuevos casos en el año 2020³.

La detección temprana del CM y los avances en la quimioterapia adyuvante han reducido su tasa de recurrencia y mortalidad^{4,5}. La enfermedad micrometastásica es responsable de la recurrencia⁶; el riesgo de recurrencia y muerte se estima a través del análisis de diversas características de la paciente y del tumor; entre ellas la edad al diagnóstico, tamaño tumoral, estado ganglionar axilar, grado de diferenciación e invasión vascular y/o linfática^{4,7-9}. Estos factores ayudan a determinar el grupo de pacientes que requieren tratamiento adyuvante, evitando la exposición a efectos tóxicos para quienes no la necesitan. Sin embargo, ante tumores pequeños y ganglios axilares negativos, la información clínica e histopatológica es insuficiente para identificar con máxima precisión a quienes pueden beneficiarse de la terapia sistémica adyuvante. Diversos marcadores biológicos han sido estudiados para tratar de refinar la selección de candidatos a adyuvancia9-11, entre ellos se encuentran los receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP), la oncoproteína HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2), así como algunos marcadores de la actividad angiogénica y/o apoptótica^{6,12}. Recientemente, la determinación de perfiles de expresión genética ha mostrado ser capaz de identificar la heterogeneidad molecular del CM y el riesgo de recurrencia8,13,14.

Ki-67 es una proteína nuclear del tipo no histona, identificada en 1991 y relacionada con el control de la proliferación celular. Esta proteína tiene 2 isoformas, una larga de 359 kDa y otra corta de 320 kDa; el gen regulador de su actividad se localiza en el cromosoma 10q25. Su vida media es de 60 a 90 minutos y es fosforilada por el sistema serina/treonina. Su localización celular e intensidad de expresión se relaciona a las fases del ciclo celular, pero la mayor intensidad de su expresión se observa durante la mitosis, a nivel citoplasmático. La expresión de la proteína puede ser detectada a través del estudio inmunohistoquímico del tejido fijado y embebido en parafina mediante los anticuerpos MIB-1 y MIB-3; su expresión se reporta como el porcentaje de células tumorales teñidas nuclearmente¹⁵⁻¹⁸.

La expresión de la proteína Ki-67 correlaciona con el resultado de otros marcadores de proliferación celular, como la fracción de fase S, índice mitótico, índice de tirosina-cinasa y la captación *in vivo* de la bromodesoxiuridina. Ki-67 ha mostrado ser útil como factor pronóstico de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) en pacientes con ganglios axilares negativos^{9,17,18}. Por otra parte, se ha informado que este marcador puede ser un elemento predictor de la respuesta a la terapia hormonal y la quimioterapia en CM localmente avanzado^{9,10,17-21}. El objetivo primario de este estudio fue determinar la correlación entre la intensidad de expresión del antígeno Ki-67, recurrencia y supervivencia global en CM temprano.

Material y métodos

Estudio retrospectivo que incluyó todos los casos atendidos y tratados entre el 1° de enero del 2000 y el 31 de diciembre del 2008. Los casos incluidos se seleccionaron bajo los

6 R. Gerson-Cwilich et al

siguientes criterios: mujeres mayores de 18 años, CM invasor confirmado histológicamente, etapa clínica I-IIB, tipo histológico ductal o lobulillar, tratadas con mastectomía radical modificada o cirugía conservadora seguida o no por terapia adyuvante. Se excluyeron los casos con diagnóstico de carcinoma *in situ* e inflamatorio; variantes histológicas infrecuentes y/o consideradas de buen pronóstico (tubular, papilar, mucinoso, etc.); carcinoma metastásico a la mama, así como aquellos casos con enfermedad localmente avanzada tratados con quimioterapia neoadyuvante.

Se registraron y analizaron las siguientes variables: edad, tamaño tumoral, estado ganglionar axilar, tipo histopatológico, etapa clínica AJCC-TNM7, tipo de cirugía, terapia adyuvante utilizada, número de sitios anatómicos con recurrencia, tiempo libre de recurrencia (TLR) y SG. El TLR se consideró como el lapso transcurrido desde la cirugía y el momento de la detección de la recurrencia, mientras que la SG se consideró como el lapso desde el diagnóstico original y el momento de la muerte, o la última visita médica. Para precisar la relación entre la intensidad de la expresión del Ki-67 y las características clínico-patológicas del CM, arbitrariamente, designamos 4 grupos en función del nivel de expresión del marcador de proliferación celular; en el grupo 1 se incluyeron los casos con expresión baja (< 5%) en relación a la técnica empleada en nuestra Institución; en los grupos 2-4 se incluveron casos con niveles elevados, con rangos entre 6%-20%, 21% - 50% y > 51%, respectivamente.

Análisis inmunohistoquímico

Se realizó estudio inmunohistoquímico en los cortes de tejido embebido de parafina, obtenidos del tumor primario para detectar los marcadores biológicos. En los bloques de parafina se realizaron cortes de 2 micras que se montaron en un control positivo y otro negativo con incubación a 60 grados por 30 minutos. Posteriormente, se procedió al desparafinado mediante 2 lavados de xilol, 2 más de alcohol absoluto al 96% y más tarde se rehidrataron con agua destilada. La recuperación de proteínas se llevó a cabo mediante la aplicación de solución de citrato amortiguadora, exposición a altas temperaturas, enfriamiento, lavado, reincubación y reamortiguación. Para obtener el bloque de proteínas se empleó peróxido de hidrógeno, seguido de la exposición a los anticuerpos primarios con RE, RP, HER2, p53, KI-67 y CD31 (tabla 1). Para conseguir la fijación y amplificación de la respuesta se expusieron a un anticuerpo secundario biotinado seguido de lavado para luego conseguir la formación de complejos con estreptoviridina. El revelado se realizó con diaminobenzidina y aplicación de cromógenos y la de contraste con hematoxilina de Meyer. La técnica fue auxiliada por un aparato de inmunotinción automática, DAKO-autostainer, DAKO, California, EUA.

Los criterios de positividad para cada una de las pruebas realizadas fueron: 1) RE inmunotinción nuclear > 5% de las células tumorales; 2) RP inmunotinción nuclear > 10% de las células tumorales; 3) HER2 positivo tinción membranal, 3+ en intensidad; 4) p53 tinción nuclear positiva; 4) Ki-67 tinción nuclear > 5% de las células tumorales; 5) CD31 tinción citoplásmica > 17 vasos por campo 40X.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se emplearon los métodos de la estadística descriptiva; la asociación entre la intensidad de expresión de Ki-67 y otras variables clínico-patológicas se determinaron mediante las pruebas de ANOVA, *ji cuadrada*, prueba exacta de Fischer y/o Kruskall-Wallis. La influencia del marcador de proliferación (nivel de expresión < 5% o > 5%) y, de otras variables sobre el TLR y SG se valoró a través del análisis univariado y multivariado con el modelo de Cox.

Resultados

Ciento treinta y dos casos fueron analizados, la mediana de expresión de Ki67 fue 20%, rango 0%-95%. Noventa por ciento de los casos tuvieron histología ductal y en el 10% fue lobular. Se incluyeron 23 (17.4%) en el primero, 49 (37.1%) en el segundo, 39 (29.5%) en el tercero y 21 pacientes (15.9%) en el cuarto grupo (tabla 2). La edad fue similar en todos los grupos, mediana 48 años, pero en el grupo 3 fue 51 años (rango 30-79; p>0.05). Predominó la etapa IIA, la proporción de casos con etapa IIB aumentó conforme lo hizo la expresión de Ki-67 (13%, 16.3%, 15.3% y 23.8%; p>0.05). El estado ganglionar axilar fue negativo en la mayor parte de los grupos, y en los casos con ganglios axilares positivos no observamos diferencia en relación al número de ganglios afectados y Ki-67. La expresión de Ki-67 fue asociada a mayor tamaño tumoral, (p=0.003); RE positivos (p=0.000) y expresión positiva de p53 (p=0.048) (tabla 2). Además, se detectó una tendencia a la correlación inversa entre RP y Ki-67 (p=0.068). La expresión de HER2 fue más frecuente conforme aumentó la proliferación celular y la frecuencia

	Clona	Dilución	Casa	Localización
Receptores de estrógeno	RBT11	1:200	BioSB	Santa Bárbara, California, EUA
Receptores de progesterona	RBT22	1:50	BioSB	Santa Bárbara, California, EUA
Oncoproteína HER2	HER2-24	1:30	BioSB	Santa Bárbara, California, EUA
Proteína p53	DO7	1:200	Dako	Carpintería, California, EUA
Ki-67 (proliferación celular)	MIB-1	1:100	Cell Marque	Houston, Texas, EUA
CD31 (angiogénesis)	JC70A	1:600	Dako	Carpintería, California, EUA

Tabla 2	Características generale	es de los grupos	analizados
		Grupo 1	C

	Grupo 1 (Ki-67: < 5%)	Grupo 2 (Ki-67: 6-20%)	Grupo 3 (Ki-67: 21-50%)	Grupo 4 (Ki-67: > 51%)	Valor de p
Número de pacientes (%)	23 (17.4)	49 (37.1)	39 (29.5)	21 (15.9)	
Edad (años, mediana) Rango	48 35 - 74	48 33 - 83	51 30 - 79	48 35 - 76	NS
Etapa clínica, n (%) I IIA IIB	9 (39.1) 11 (47.8) 3 (13)	11 (22.4) 30 (61.2) 8 (16.3)	10 (25.6) 23 (58.9) 6 (15.3)	7 (33.3) 9 (42.8) 5 (23.8)	NS
Tamaño tumoral (mediana, cm) Rango	1.5 0.3-2.3	2.3 0.9-5.0	2.5 0.8-5.0	2.2 0.6-5.0	0.003
Estado ganglionar axilar, n (%) Negativo 1-4 + 5- 9 + ≥ 10 +	13 (56.6) 7 1 2	25 (51) 17 7 0	20 (51.2) 12 2 5	11 (52.4) 9 0 1	NS
Receptor de estrógeno, n (%) Negativo Positivo	18 (56.6) 5 (21.7)	7 (14.2) 42 (85.8)	11 (28.2) 28 (71.8)	10 (47.6) 11 (52.4)	0.000
Receptor de progesterona, n (%) Negativo Positivo	3 (13) 20 (86.9)	17 (34.6) 32 (65.4)	14 (35.9) 25 (64.1)	11 (52.4) 10 (47.6)	0.068
Expresión de HER2, n (%) Negativo Positivo	21 (91.3) 2 (8.7)	38 (77.6) 11 (22.4)	28 (71.8) 11 (28.1)	15 (71.5) 6 (28.5)	NS
CM triple negativo, n (%)	2 (8.7)	5 (10.2)	4 (10.2)	6 (28.5)	NS
Proteína p53 [n, (%)] Negativo Positivo	11 (47.8) 10 (43.4)	10 (20.4) 37 (75.5)	9 (23) 28 (71.8)	4 (19.1) 17 (80.9)	0.048
Angiogénesis (CD31) Mediana (rango)	10 (4-22)	10 (3-24)	12 (0-30)	13.5 (6-25)	NS

HER2: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2; NS: sin diferencia estadística.

de tumores con inmunofenotipo triple negativo (RE, RP y HER2 negativo) fue mayor en el grupo 4, pero no se observó diferencia estadística significativa.

La tabla 3 muestra las modalidades terapéuticas empleadas en cada grupo. En el primero predominó la cirugía conservadora frente a la mastectomía radical modificada (43.4% vs. 56.4%), mientras que en los grupos 2 y 3 predominó la cirugía radical modificada (p=0.004). La proporción de pacientes que recibió quimioterapia, radioterapia y/o trastuzumab adyuvante fue similar entre los grupos (p>0.05). Las integrantes del grupo 4 recibieron terapia hormonal en menor frecuencia que la observada en los otros grupos (65.2%, 71.4%, 50.9% y 38%). No hubo diferencia en la proporción de pacientes tratadas con antraciclinas y/o taxanos. El tiempo de seguimiento del primer grupo fue 49 meses (rango 7-106); 37 (3-114) en el segundo, 41 (6-118) en el tercero y 48 meses (rango 6-90) en el cuarto grupo (p>0.05).

Durante el seguimiento registramos 18 (13.6%) casos con recurrencia, en ellos la mediana de Ki-67 fue 40%, rango 8-80. Todos los casos con recurrencia se ubicaron en los grupos con Ki-67 > 5%; 5 casos (10.2%) en el grupo 2 (mediana Ki-67: 15, rango 8-15%); 7 (17.9%) en el tercero (Ki-67: 40, rango 35-45) y 6 (28.6%) en el cuarto grupo, (Ki-67: 70,

rango 60%-80%), p=0.000. En relación a los sitios anatómicos de la recurrencia, en el segundo grupo predominó a nivel pulmonar y ganglios no regionales (60%), en el tercero pulmón e hígado (42.8%) y en el cuarto grupo se notó mayor frecuencia de metástasis hepáticas (66.7%) y recurrencia local (66.7%). El TLR fue menor en aquellas con elevado Ki-67, mediana 27, 39 y 12.5 meses en los grupos 2-4, respectivamente. Se registraron 9 defunciones, todas con Ki-67 > 5% (mediana Ki-67: 45, rango 10-80); 2 (4.2%) en el segundo grupo, 4 (10.3%) en el tercero y 3 (14.3%) en el cuarto grupo. Los fallecimientos del grupo 2 se registraron a 17 y 42 meses, en el tercero a 7, 31, 46 y 94 meses y, en el cuarto grupo a 45, 60 y 62 meses.

Distintos factores se asociaron a la recurrencia en el análisis univariado, entre ellos la etapa clínica (RM=3.95; p=0.03), tamaño tumoral (razón de momios [RM]=3.14; p=0.02), HER2 positivo (RM=3.52; p=0.009) y RP negativo (RM=2.63; p=0.04) y la expresión del Ki-67 > 5% (RM=6.41; p=0.003); sin embargo, en el análisis multivariado sólo la expresión de Ki-67 (RM=2.96; p=0.017) y el estadio clínico (RM=6.69; p=0.03) mantuvieron valor pronóstico independiente (tabla 4). Finalmente, Ki-67 fue el único factor que mostró correlación con la SG en el análisis univariado (RM=3.3; IC95%=0.81-14.2; p=0.04).

8 R. Gerson-Cwilich et al

	Grupo 1 (Ki-67: < 5%)	Grupo 2 (Ki-67: 6-20%)	Grupo 3 (Ki-67: 21-50%)	Grupo 4 (Ki-67: > 51%)	Valor de p
Pacientes, n (%)	23 (17.4)	49 (37.1)	39 (29.5)	21 (15.9)	
Mastectomía					
Radical modificada	10 (43.4)	34 (69.3)	29 (74.4)	12 (57.1)	0.004
Conservadora	13 (56.4)	15 (30.7)	10 (25.6)	9 (42.9)	
Terapia adyuvante, n (%)					
Quimioterapia	19 (82.6)	41 (83.6)	35 (89.7)	19 (90.4)	
Hormonoterapia	15 (65.2)	35 (71.4)	23 (50.9)	8 (38.0)	NC
Radioterapia	11 (47.8)	18 (36.7)	17 (43.5)	9 (42.8)	NS
Trastuzumab	0	4 (8.1)	3 (7.6)	2 (9.4)	
Observación	0	0	0	1 (4.7)	
Quimioterapia adyuvante, n (%)					
Antraciclina	7 (36.8)	14 (34.1)	11 (31.4)	6 (31.5)	
Antraciclina/taxano	11 (57.8)	22 (53.6)	22 (62.8)	13 (65.8)	NS
Taxano	0	2 (4.8)	0	0	
CMF	1 (5.2)	2 (4.8)	2 (5.7)	0	
Pacientes con recurrencia, n (%)	0	5 (10.2)	7 (17.9)	6 (28.6)	NS
Sitios de recurrencia, n (%)					
Local	0	1 (20)	1 (14.3)	4 (66.7)	
Pulmón	0	3 (60)	3 (42.8)	2 (33.3)	
Hígado	0	1 (20)	3 (42.8)	4 (66.7)	NS
Hueso	0	0	4 (57.1)	0	IND
Cerebro	0	1 (20)	2 (28.6)	1 (16.6)	
Ganglios	0	3 (60)	2 (28.6)	1 (16.6)	
Partes blandas	0	0	0	1 (16.6)	
Sitios de recurrencia, n (%)					
1	0	2 (40)	2 (28.6)	2 (33.3)	NS
> 2	0	3 (60)	5 (71.4)	4 (66.7)	
Muertes, n (%)	0	2 (4.1)	4 (10.3)	3 (14.3)	NS

Discusión

Los hallazgos del presente trabajo muestran que el nivel de expresión de Ki-67 se asocia a mayor tamaño tumoral, expresión positiva de RE y p53. La proliferación celular y la etapa clínica fueron factores con valor pronóstico independiente para la recurrencia del CM temprano; además, Ki-67 fue el único factor asociado a la SG en el análisis univariado.

Tres estudios robustos respaldan el valor pronóstico de Ki-67 en CM $^{22\cdot24}$. Colozza et al. 22 realizó una revisión sistemática de 15 estudios retrospectivos en pacientes con ganglios axilares positivos y negativos, todos ellos informaron correlación estadística entre Ki-67 y SLE o SG. Azambuja et al. 23 condujo un meta-análisis de 38 estudios (10,954 pacientes); los resultados mostraron mayor riesgo de recurrencia (HR=1.93; IC95%=1.74-2.14; p=0.001) y mortalidad (HR=1.95; IC95%=1.70-2.23; p=0.001] ante expresión positiva; la influencia del Ki-67 sobre el pronóstico prevaleció en casos con y sin afectación ganglionar axilar. Stuart-Harris et al. 24 , analizó 43 reportes que incluyeron 15,790 pacientes, los autores identificaron HR combinado 1.73 (IC95%=1.37-2.17; p=0.001) para SG y 1.84 (IC95%=1.62-2.10; p=0.93) para SLE frente a la sobreexpresión de Ki-67.

En relación a Ki-67 como factor pronóstico en CM temprano, aunque la evidencia es robusta, los lineamientos internacionales no han recomendado su determinación rutinaria ya que la mayor parte de información proviene de estudios retrospectivos, con poblaciones heterogéneas y limitado número de pacientes en los cuales se han empleado distintos anticuerpos para detectar el nivel de proliferación celular, así como por la falta de un punto de corte preciso para señalar el nivel elevado de proliferación celular^{7,17-19,25}.

La expresión de Ki-67 proporciona información adicional que modifica el pronóstico de SLE en CM temprano. Jung et al. 26 evaluó la tasa de SLE a 5 años en 1,080 pacientes; 196 considerados con bajo riesgo, 786 riesgo intermedio y 84 alto riesgo de recurrencia de acuerdo con la clasificación de St. Gallen 2007. Al dividir los grupos en relación a la expresión del Ki-67 (< 10% y > 10%) en el grupo de bajo riesgo se observó SLE a 5 años 97.7% y 93.3% (p=0.32); riesgo intermedio 91.9% y 86.3% (p=0.01); y alto riesgo 82.5% y 61.4% (p=0.01). De igual forma, las estimaciones de SLE a 5 años sufrieron modificaciones cuando el riesgo se calculó mediante Adjuvant!Online (http://www.adjuvantonline.com/) y Ki-67 (< 10% o > 10%); en el grupo con bajo riesgo se encontró SLE a 5 años 97.8% y 89.5% (p=0.02) y en el de alto

Tabla 4 Análisis univariado y multivariado para recurrencia

	Análisis univariado			Análisis multivariado		riado
	RM	IC95%	Valor de p	RM	IC95%	Valor de p
Ki-67 (bajo o elevado)	6.41	1.12 - 29.6	0.003	2.96	1.03 - 6.71	0.017
Etapa clínica (I vs. II)	3.95	1.07 - 14.47	0.022	6.69	1.16 - 38.57	0.03
Edad (> 50 vs. < 50 años)	2.27	0.85 - 6.09	0.090			
Tamaño tumoral (< 2 cm vs. > 2 cm)	3.14	0.89 - 11.05	0.047	0.67	0.16 - 2.83	0.592
Estado ganglionar axilar (negativo vs. positivo)	1.99	0.77 - 5.16	0.146			
HER2 (negativo vs. positivo)	3.52	1.39 - 8.89	0.009	2.05	0.71 - 5.91	0.18
Receptores de estrógenos (positivo vs. negativo)	2.44	0.96 - 6.19	0.068			
RP (positivo vs. negativo)	2.63	1.03 - 6.71	0.042	2.16	0.73 - 6.43	0.16
Carcinoma triple negativo (no vs. sí)	0.49	0.06 - 3.77	0.455			
P53 (negativo vs. positivo)	0.83	0.30 - 2.24	0.722			
Cirugía (radical modificada vs. conservadora)	0.30	0.08 - 1.05	0.03	0.43	0.08 - 2.33	0.33
Quimioterapia adyuvante (no vs. sí)	1.23	0.45 - 3.32	0.676			

HER2: *Human Epidermal Growth Factor Receptor* 2; RP: receptores de progesterona; RM: razón de momios; IC95%: intervalo de confianza al 95%.

riesgo 90.4% y 82.6% (p=0.005). Por lo anterior, el Consenso Internacional de Expertos de St. Gallen ha reconocido la utilidad del marcador de proliferación en la toma de decisiones para indicar la quimioterapia y/o terapia endocrina adyuvante²⁷.

El pronóstico del CM temprano es heterogéneo desde el punto de vista molecular. En los albores del siglo XXI, se describieron 5 subtipos del CM en función de su expresión genética (luminal A y B, predominio de HER2, basal y normal), los cuales fueron caracterizados a través de técnicas de inmunohistoquímica¹³. Cheang et al.²⁸ analizó la expectativas de SLR y SG en 3 inmunofenotipos del CM: luminal A (receptores hormonales positivos, HER2 negativo y Ki-67 < 14%), luminal B (receptores hormonales positivos, HER2 negativo y Ki-67 > 14%) y luminal A o B con sobreexpresión de HER2. En ese estudio, la SLR a 10 años fue 78%, 67% y 64% en cada grupo para los casos que no recibieron terapia adyuvante, mientras que la SG a 10 años fue 92%, 79% y 78%, respectivamente. También, los autores reportaron menor SLR y SG para el subtipo luminal B y luminal A o B con HER2 positivo en comparación con el subtipo luminal A tratados únicamente con terapia endocrina adyuvante, SLR a 10 años 53% y 51% vs. 70% y SG a 10 años 64% y 57% vs. 79%, respectivamente. Un efecto similar se observó en la población que recibió quimioterapia y terapia endocrina adyuvante, la SLR a 10 años en los 3 subtipos fue 69%, 51% y 42%, mientras que la SG a 10 años fue 78%, 58% y 44%, respectivamente.

Por otra parte, aquí se observó que la expresión de Ki-67 se asoció con tumores de mayor tamaño (p=0.003), RE positivos (p=0.000) y expresión positiva de la proteína p53 (p=0.048). Diversos estudios han mostrado resultados similares a los encontrados en este trabajo. La actividad proliferante se relaciona con menor actividad apoptótica²⁹ y de la proteína antiapoptótica Bcl-2³⁰, mutaciones o sobreexpresión

de la oncoproteína p53^{20,31,32}, y mantiene correlación inversa con los receptores de estrógenos^{19,30,34}. También, la expresión del marcador de proliferación celular correlaciona con el grado histológico y tamaño tumoral^{19,32,33,35}; mientras que su asociación con la positividad de HER2 y el factor de crecimiento epidérmico es infrecuente^{33,36}. También, Ki-67 guarda relación con los tumores triple negativo (RE, RP y HER2 negativo), subtipo agresivo y asociado a pobre pronóstico³⁷⁻⁴⁰. No hay una razón clara que explique la relación entre Ki-67 y RE positivos observada en este estudio, este hallazgo puede obedecer a un sesgo de selección involuntario ya que la mayor parte de los casos con Ki-67 tuvieron RE positivos, así como al menor número de sujetos incluidos en los grupos 1 y 4.

Los resultados del presente estudio deben ser evaluados cautelosamente, ya que algunos aspectos metodológicos deben moderar su interpretación. Primero, se trata de un estudio retrospectivo con un limitado número de pacientes incluidos en cada grupo, lo cual puede influir en la fuerza y significancia del valor pronóstico detectado para Ki-67. Segundo, no se determinó el punto de corte que define la influencia pronóstica del Ki-67; aquí se observó que la mediana de proliferación celular fue 40% (rango 8-80), en los casos con recurrencia. Actualmente, la falta de un punto de corte preciso ha sido una limitante para establecer al marcador de proliferación celular como un factor pronóstico definitivo; sin embargo, niveles de expresión superiores a 11%-14% parecen ser el punto de corte adecuado¹⁸. Tercero, el valor pronóstico del Ki-67 fue detectado en una población mixta -con y sin ganglios axilares afectados-; idealmente, la capacidad pronóstica de un factor debe ser considerada en población con ganglios negativos que no recibe tratamiento adyuvante9. Cuarto, el tiempo de seguimiento fue mayor a 3 años en todos los grupos; es posible que este lapso sea

10 R. Gerson-Cwilich et al

insuficiente para evaluar el efecto pronóstico real sobre la recurrencia y supervivencia del CM temprano, ya que una considerable proporción de casos desarrolla recurrencia y/o fallecen tardíamente, más de 10 años después de terminar la terapia adyuvante¹¹.

El valor pronóstico de Ki-67 en CM ha orientado a investigar su capacidad predictiva de la terapia neoadyuvante. Se ha reportado que un nivel alto, previo a la terapia neoadyuvante, se asocia a mayor tasa de respuesta completa patológica (RCp) (r=-0.31; p<0.025)⁴¹. Algunos reportes observaron aumentada RCp en mujeres con CM subtipo triple negativo y aumentada proliferación celular comparada con otros inmunofenotipos^{42,43}. Fasching et al.⁴² observó mayor tasa de respuesta entre los subtipos moleculares del CM que expresaron Ki-67 > 13% comparado con < 13% (luminal A: 8 vs. 2.9%; luminal B: 43.3 vs. 14.3%; HER2: 52 vs. 28%; triple negativo: 49.2 vs. 14.3%); también, Darb-Esfahani et al.⁴³ detectó mayor tasa de RCp en casos CM triple negativo y Ki-67 > 20% (63 vs. 0%).

Algunos estudios sugieren que el nivel de Ki-67 posquimioterapia predice la respuesta clínica y la RCp. Burcombe et al.⁴⁴ notó alta tasa de RCp ante una reducción mayor al 75% del nivel basal, comparado con quienes lograron reducción < 75% (77.8 vs. 26.7%), después de 6 ciclos de quimioterapia basada en antraciclinas. Otros investigadores han confirmado el valor predictivo de Ki-67 después de la terapia neoadyuvante⁴⁵. No obstante, diversos reportes indican que las modificaciones en el nivel de expresión del marcador de proliferación no guardan relación con la SLR, ni SG^{43,45-47}.

Por otra parte, el valor predictivo de Ki-67 a la terapia endocrina neoadyuvante ha sido explorado. Dowsett et al.48 reportó que el índice elevado de Ki-67, basal y 2 semanas después de anastrazol, se asoció inversamente a la SLR (HR=2.09; IC95%=1.41-3.08; p=0.04). En el ensayo ACOSOG Z103149 se detectaron similares niveles de reducción en el Ki-67 en grupos tratados con letrozol, anastrazol y exemestano, después de 16-18 semanas (p>0.05). Los autores indicaron que Ki-67 > 5% posterior a la neoadyuvancia, en tumores con subtipo luminal A, sugiere la presencia de células resistentes al tratamiento y debe motivar un cambio en la estrategia terapéutica. Finalmente, Viale et al.⁵⁰, en el escenario advuvante, informó menor SLE en CM temprano y Ki-67 > 11% (HR=1.8; IC95%=1.4-2.3; p=0.0001]; sin embargo, aquellas con Ki-67 alto tratadas con letrozol tuvieron SLE a 4 años similar a la observada en casos con Ki-67 < 11%, que recibieron letrozol o tamoxifeno (89.6%, 93.4% y 90.9%, respectivamente).

Conclusiones

La proliferación celular elevada (alto Ki-67), se observa en el 82% de los casos con CM temprano y representa un factor pronóstico importante para la recurrencia y supervivencia. Por lo anterior, sugerimos que este marcador debe ser solicitado y analizado por patólogos expertos, rutinariamente, en casos con CM temprano.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- Consultado el 23 de julio de 2012. http://www.globocan.iarc. fr/factsheet.asp
- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;6:69-90.
- Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, et al. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. Salud Publica Mex 2009;51(supl 2):S335-S344.
- 4. Cianfrocca M, Goldstein LJ. Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. The Oncologist 2004;9:606-616.
- Early Breast Cancer Trialist`s Collaborative Group. Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of randomized trials. Lancet 2005;365:1687-1717.
- López-Tarruela S, Martín M. Advances in adjuvant systemic chemotherapy of early breast cancer. Breast Cancer Res 2009;11:204-219.
- Consultado el 23 de julio de 2012. www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- 8. Lønning PE. Breast cancer prognostication and prediction: are we progress? Ann Oncol 2007;8(suppl 8):viii3-viii7.
- Mizra AN, Mizra NQ, Vlastos G, et al. Prognostic factors in node negative breast cancer. A review of studies with sample size more than 200 and follow-up more than 5 years. Ann Surg 2002:235:10-26.
- Mohsenifar J, Almassi-Aghdam M, Mohammad-Taheri Z, et al. Prognostic values of proliferative markers ki-67 and repp86 in breast cancer. Arch Iranian Med 2007;10:27-31.
- 11. Hanrahan EO, Valero V, González-Angulo AM, et al. Prognosis and management of patients with node-negative invasive breast carcinoma that is 1 cm or smaller in size (stage I; T1a,b N0,M0): a review of the literature. J Clin Oncol 2006;24:2113-2122.
- 12. Esteva FJ, Hortobagyi GN. Prognostic molecular markers in early breast cancer. Breast Cancer Res 2004;6:109-118.
- Perou CM, Jeffrey SS, van de Rijn M, et al. Distinctive gene expression patterns in human mammary epithelial cells and breast cancers. Nature 2000;96:9212-9217.
- Ross JS, Hatzis C, Symmans WF, et al. Commercialized multigene predictors of clinical outcome for breast cancer. Oncologist 2008;13:477-493.
- Leers MPG, Theunissen PHMH, Ramaekers FCS, et al. Multi-parameter flow cytometric analysis with detection of the Ki-67-Ag in paraffin embedeed mammary carcinomas. Cytometry 1997;27:283-289.
- Van Diest PJ, van der Wall E, Baak JPA. Prognostic value of proliferation in invasive breast cancer: a review. J Clin Pathol 2004;57:675-681.
- 17. Urriticoechea A, Smith IE, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. J Clin Oncol 2005; 23:7212-7220.
- Yerushalmi R, Woods R, Hayes MM, et al. Ki-67 in breast cancer: prognostic and predictive potential. Lancet Oncol 2010;11:174-183.
- Neri A, Marrelli D, Pedrazzani C, et al. Prognostic relevance of proliferative activity evaluated by Mib-1 immunostaining in node-negative breast cancer. Eur J Surg Oncol 2008;34:1299-1303.
- Domagala W, Markiewski M, Harezga B, et al. Prognostic significance of tumor cell proliferation rate as determined by the MIB-1 antibody in breast carcinoma: its relationship with vimentin and p53 protein. Clin Cancer Res 1996;2:147-154.

- 21. Goodson WH III, Moore DH II, Ljung BM, et al. The prognostic value of proliferation indices: a study with *in vivo* bromodeoxyuridine and Ki-67. Breast Cancer Res Treat 2000;59;113:123.
- 22. Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, et al. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? Ann Oncol 2005;16:1723-1739.
- De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G Jr, al. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. Br J Cancer 2007;96:1504-1513
- 24. Stuart-Harris R, Caldas C, Pinder SE, et al. Proliferation markers and survival in early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of 85 studies in 32,825 patients. Breast 2008;17:323-334.
- Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. J Clin Oncol 2007;25:5287-5312.
- Jung SY, Han W, Lee JW, et al. Ki-67 expression gives additional prognostic information on St. Gallen 2007 and Adjuvant! Online risk categories in early breast cancer. Ann Surg Oncol 2009;16:1112-1121.
- 27. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011. Ann Oncol 2011;22:1736-1747.
- Cheang MCU, Chia SK, Voduc D, et al. Ki-67 index, HER2 status, and prognosis of patients with luminal B breast cancer. J Natl Cancer Inst 2009;101:736-750.
- 29. Lipponen P. Apoptosis in breast cancer. Relationship with other pathologic parameters. Endocr Relat Cancer 1999;6:13-16.
- Bottini A, Berruti A, Bersiga A, et al. Relationship between tumor shrinkage and reduction in Ki67 expression after primary chemotherapy in human breast cancer. Br J Cancer 2001;19:1106-1112.
- Leonardi E, Girlando S, Serio G, et al. PCNA and Ki-67 expression in breast carcinoma: correlations with clinical and biological variables. J Clin Pathol 1992;45:416-419.
- 32. Liu S, Edgerton SM, Moore DH 2nd, et al. Measures of cell turnover (proliferation and apoptosis) and their association with survival in breast cancer. Clin Cancer Res 2001;7:1716-1723.
- Molino A, Micciolo R, Turazza M, et al. Ki-67 immunostaining in 322 primary breast cancers: associations with clinical and pathological variables and prognosis. Int J Cancer 1997;74:433-437
- 34. Rosa FE, Caldeira JRF, Felipes J, et al. Evaluation of estrogen receptor α and β and progesterone receptor expression and correlation with clinicopathologic factors and proliferative marker Ki-67 in breast cancer. Hum Pathol 2008;39:720-730.
- 35. Wintzer HO, Zipfel I, Schulte-Mönting J, et al. Ki-67 immunostaining in human breast tumors and its relationship to prognosis. Cancer 1991;67:421-428.
- Gasparini G, Bevilacqua P, Pozza F, et al. Value of epidermal growth factor receptor status compared with growth fraction and other factors for prognosis in early breast cancer. Br J Cancer 1992;66:970-976.

- 37. Gerson R, Alban F, Villalobos A, et al. Recurrencia y supervivencia en cáncer mamario temprano con inmunofenotipo triple negativo. Gac Med Mex 2008;144: 27-34.
- 38. Bosch A, Eroles P, Zaragoza R, et al. Triple-negative breast cancer: Molecular features, pathogenesis, treatment and current lines of research. Cancer Treat Rev 2010;36:206-215.
- Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple negative breast cancer. N Engl J Med 2010;363:1938-1948.
- Rhee J, Han SW, Oh DY, et al. The clinicopathologic characteristics and prognostic significance of triple-negativity in node-negative breast cancer. BMC Cancer 2008;8:307.
- 41. Archer CD, Parton M, Smith IE, et al. Early changes in apoptosisand proliferation following primary chemotherapy for breast cancer. Br J Cancer 2003;89:1035-1041.
- 42. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, et al. Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. BMC Cancer 2011;11:486.
- 43. Darb-EsfahaniS, Loibl S, Müller BM, et al. Identification of biology-based cancer types with distinct predictive and prognostic features: role of steroid hormone and HER2 receptor expression in patients treated with neoadjuvant anthracycline/taxane-based chemotherapy. Breast Cancer Res 2009;11:R69.
- Burcombe RJ, Makris A, Richman PI, et al. Evaluation of ER, PgR, HER-2 and Ki-67 as predictors of response to neoadjuvant anthracycline chemotherapy for operable breast cancer. Br J Cancer 2005;92:147-155.
- Tanei A, Shimomura A, Shimazu K, et al. Prognostic significance of Ki67 index after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. Eur J Surg Oncol 2011;37:155-161.
- Lee J, Im YH, Lee SH, et al. Evaluation of ER and Ki-67 proliferation index as prognostic factors for survival following neoadjuvant chemotherapy with doxorubicin/docetaxel for locally advanced breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2008:61:569-577.
- 47. Von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, et al. Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki67, p53 and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. Breast Cancer Res 2008:10:R30.
- Dowsett M, Smith IE, Ebbs SR, et al. Prognostic value of Ki67 expression after short-term presurgical endocrine therapy for primary breast cancer. J Natl Cancer Inst 2007;99:167-170.
- 49. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozol, anastrazol, and exemestane for premenopausal woman with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of baseline PAM50-based intrinsic subtype ACO-SOG Z1031. J Clin Oncol 2011;29:2342-2349.
- 50. Viale G, Giobbie-Hurder A, Regan MM, et al. prognostic and predictive value of centrally reviewed Ki-67 labeling index in postmenopausal women with endocrine responsive breast cancer: results from Breast International Group trial 1-98 comparing adjuvant tamoxifen with letrozol. J Clin Oncol 2008;26:5569-5575.







ARTÍCULO ORIGINAL

Neoplasia intraepitelial cervical, análisis de las características clínico-patológicas

Efraín A. Medina-Villaseñor^{a,*}, Pedro Antonio Oliver-Parra^b, Elvia Neyra-Ortiz^b, Jorge Armando Pérez-Castro^c, José Raúl Sánchez-Orozco^d y Noé Contreras-González^e

- ^a Cirugía Oncológica, Hospital Ángeles Metropolitano, México D.F., México
- ^b Clínica de Colposcopia, Centro Oncológico Betania®, México D.F., México
- ^c Departamento de Anatomía Patológica, Hospital Ángeles Metropolitano, México D.F., México
- ^d Médico Pasante, Carrera Médico Cirujano, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México
- ^e Jefatura de la Carrera Médico Cirujano, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Neoplasia intraepitelial cervical; Células escamosas atípicas de significado indeterminado; Virus del papiloma humano; Colposcopia; Biopsia de cérvix; Cáncer cervicouterino; México.

Resumen

Introducción: La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es la lesión preinvasora más común del cuello uterino. Los cambios escamosos atípicos ocurren en la zona de transformación del cérvix con cambios leves, moderados o severos de acuerdo a la profundidad (NIC1, NIC2, NIC3). Los virus del papiloma humano (VPH) son un grupo de más de 100 virus DNA que infectan las células epiteliales humanas. Aproximadamente 15 de estos virus pueden causar lesiones intraepiteliales y cáncer cervicouterino. Hasta el 79% de las mujeres sexualmente activas adquieren la infección genital por VPH en algún momento de su vida, pero esta infección es usualmente transitoria y asintomática.

Objetivo: Analizar las características sociodemográficas, los factores de riesgo y los síntomas de presentación en pacientes con enfermedad preinvasora del cérvix.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, observacional y descriptivo efectuado con los expedientes clínicos de las pacientes tratadas por NIC, entre los meses de marzo de 2002 a marzo de 2012.

Resultados: Se incluyeron 568 pacientes, la edad más frecuente de NIC fue de 24-45 años, el inicio de vida sexual en promedio fue 16 años, y tuvieron múltiples parejas sexuales. Otros factores de riesgo encontrados fueron: multiparidad, enfermedades de transmisión sexual asociadas, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales. Los síntomas de presentación fueron inespecíficos en el 85.22%, los más frecuentes prurito, ardor y fluido vaginal. Únicamente en el 9.85% se

^{*} Autor para correspondencia: Tlacotalpan N° 59, Consultorio 735, Torre Diamante, Colonia Roma Sur, C.P. 06760, México D.F., México. Teléfono: (55) 5858 4039 / (55) 58555533. *Correo electrónico*: efra73@hotmail.com (Efraín A. Medina-Villaseñor).

encontraron signos clásicos de infección por VPH, como verrugas o condilomas genitales del tracto genital inferior.

La citología cervicovaginal tuvo una sensibilidad de 64.47%, el diagnóstico de ASCUS fue detectado en el 17.26% de los casos. En la colposcopia se encontraron signos como lesión acetoblanca, puntilleo fino, mosaico fino y lesión yodo negativa en el 75% de las pacientes. La prueba de VPH (por PCR) se realizó en el 17.26% de los casos con ASCUS. El estudio histopatológico fue 83% NIC1, 6.87% NIC2 y 9.15% NIC3.

Conclusiones: La enfermedad preinvasiva del cérvix tiene los factores de riesgo similares al cáncer cervicouterino. El VPH es un factor necesario pero no el único para la progresión a cáncer invasor. La NIC inicialmente es asintomática, remite espontáneamente y puede ser detectada por citología y colposcopia, pero existen falsos positivos y falsos negativos. El estudio histopatológico de la biopsia cervical es necesario para diagnosticar lesión de alto grado, que son los verdaderos precursores del cáncer invasor.

KEYWORDS

Cervical intraepithelial neoplasia; Atypical squamous cells of undetermined significance; Human papillomavirus; Colposcopy; Cervical biopsy; Cervical cancer; Mexico.

Cervical intraepithelial neoplasia, analysis of the clinical pathological characteristics

Abstract

Introduction: Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is the most common pre-malignant lesion. Atypical squamous changes occur in the transformation zone of the cervix with mild, moderate or severe changes described by their depth (CIN 1, 2, 3). Human papillomaviruses (HPVs) are a group of more than 100 DNA viruses that infect human epithelial cells. About 15 of these viruses can cause intraepithelial lesions and cervical cancer. Persistent high-risk HPV types can cause cancer of the lower genital tract if not treated. Up to 79% of sexually active women acquire a genital HPV infection during their lifetime, but the infection is usually transient and asymptomatic.

Objective: Analyze the sociodemographic characteristics, risk factors and presenting symptoms in patients with pre-invasive cervical disease.

Material and methods: A retrospective, observational and descriptive study of electronic files from patients with CIN from March 2002 to March 2012.

Results: Five hundred sixty eight patients were included, the most common age of CIN was 24-45 years, the age of first intercourse was 16 years, mostly had multiple sexual partners. Other risk factors found were: high parity, sexually transmitted diseases, tobacco smoking, and use of oral contraceptives. In 85.22% of cases presented with nonspecific symptoms such as itching, genital burning, and vaginal discharge. Only 9.85% of cases presented with classic signs of infection with HPV like genital warts in the lower genital tract.

The cervicovaginal cytology had a sensitivity of 64.47%, the diagnosis of ASCUS was detected in 17.26%. The colposcopic study showed acetowhitening lesion, vessels of fine caliber, fine mosaic and iodine negative in 75% of cases that corresponded to low grade lesion. HPV testing (through polymerase chain reaction testing) was performed in 17.26% of cases with ASCUS. The histopathological study was 83.98% CIN1, 6.87% CIN2 and 9.15% CIN3.

Conclusions: The cervical pre-invasive lesion has similar risk factors for cervical cancer. The HPV is a necessary, but not the unique factor for the progression to invasive cancer.

CIN is initially asymptomatic, spontaneously refers, in latent phase can only be detected by HPV tests. When there are symptoms, they are nonspecific and can be detected by colposcopy and Pap smear, but there are false positives and false negatives. The histopathological study of cervical biopsy is needed to determine the high grade lesions, which are the true precursors of invasive cancer.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

Las enfermedades preinvasivas del cérvix, son todas aquellas lesiones que preceden al cáncer invasor, también denominadas enfermedades o lesiones precursoras o premalignas. Se caracterizan microscópicamente por una serie de manifestaciones que van de la atipia celular a diversos grados de displasia o neoplasia intraepitelial cervical (NIC), antes de progresar a carcinoma invasor¹⁻³. Se clasifica de acuerdo a la afección del epitelio y su espesor, existen diferentes nomenclaturas para designar el daño al epitelio⁴ (tabla 1).

14 E. A. Medina-Villaseñor et al

En México, el cáncer cervicouterino fue la primera causa de muerte hasta el año 2005, a partir de 2006 es la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres mexicanas^{5,6}.

Se ha identificado al virus del papiloma humano (VPH), como la causa principal y necesaria del cáncer cerviouterino⁷. La infección por VPH se considera una infección frecuente entre las mujeres jóvenes, esta infección es transitoria, remite espontáneamente y en muy pocos casos progresa a casos más graves⁸. Se ha descrito una clasificación de lesiones de alto y bajo grado, para designar las lesiones que tienen mayor riesgo de persistencia y progresión a cáncer invasor^{9,10}. La infección por VPH, puede permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual puede adquirir un estado de persistencia o regresión de las lesiones (NIC o displasia), en el peor de los casos puede progresar a cáncer invasor^{11,12}.

La mayoría de las pacientes con NIC presentan lesiones asintomáticas, dentro de los estudios diagnósticos para las lesiones preinvasivas del cuello uterino se encuentran la citología cervicovaginal, la colposcopia y la prueba de ADN del VPH. El estudio histopatológico mediante biopsia es la prueba definitiva para la confirmación diagnóstica¹³⁻¹⁶.

Las modalidades de tratamiento para la enfermedad cervical dependerán de la edad de la paciente, tipo de lesión, gestación, inmunidad, estado posmenopáusico. En todos los casos, el tratamiento se deberá individualizar, teniendo como opción los procedimientos ablativos y los procedimientos por escisión¹⁷⁻¹⁹.

En el presente estudio se analizan las características clínico-patológicas de la lesión preinvasiva del cuello uterino. Se identifican las características sociodemográficas, los factores de riesgo y las características clínicas de presentación en las pacientes con enfermedad preinvasiva del cuello uterino en un centro oncológico privado del Área Metropolitana de la Ciudad de México.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

Se revisaron y analizaron los expedientes clínicos electrónicos de todas las pacientes con diagnóstico histopatológico de NIC o lesión escamosa intraepitelial de bajo y alto grado (LEI-BG) (LEIAG), respectivamente, atendidas en la Clínica de Colposcopia del Centro Oncológico Betania®, en el lapso comprendido del 1° de marzo de 2002 al 1° de marzo de 2012. Todos los estudios anatomopatológicos fueron realizados en el Laboratorio de Patología del Hospital Ángeles Metropolitano, se revisó el archivo electrónico de las pacientes estudiadas.

Se incluyeron a mujeres mayores de 20 años, con diagnóstico citológico, colposcópico e histopatológico de NIC o LEI-BG, LEIAG.

Se excluyeron los casos con expediente clínico incompleto, o sin reporte citológico o histopatológico. Asimismo, se excluyeron a todas las pacientes con diagnóstico de carcinoma invasor.

Los criterios de eliminación del estudio fueron: examen colposcópico realizado fuera del Centro Oncológico Betania®. Asimismo, se eliminaron los expedientes de pacientes con reporte citológico e histopatológico realizados fuera del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Ángeles Metropolitano.

El reporte de citología cervical se hizo de acuerdo a la clasificación de Bethesda 2001. Se hizo correlación con

		Cuad	ro comparativo citologí	as cervicales			
BETHESDA	Negativo malignidad	Cambios	ASCUS- Células escamosas atípicas de significa- do indeterminado	Lesión Intrae	pitelial Escan	nosa	
		Reparación	ASCH- Células de significa- do indeterminado y no pueden excluir LEIAG CGA Células galdulares atípicas	LEIBG- Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado	LEIA Lesión esc intraepitelia grac	camosa al de alto	Cáncer invasor
DICHART	Mannaal	I	Neopl	asia intraepitelial c	ervical		
RICHART	Normal	Inflamación	NIC 1	NIC 2	NIC	3	
OMS	Normal	Inflamación	Displasia leve	Displasia moderada	Displasia grave	Cáncer in situ	
PAPANICOLAOU	CLASE I	CLASE II	CLASE III	CL	ASE IV		CLASE V

la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 vigente (última actualización mayo 2007). Todos los estudios fueron revisados por un citopatólogo.

Se utilizaron 5 categorías: 1) Inflamación, 2) atrofia, 3) ASCUS-células escamosas atípicas de significado indeterminado, 4) lesión intraepitelial de bajo grado (VPH, displasia leve, NIC1) y, 5) lesión intraepitelial de alto grado (displasia moderada, displasia severa, carcinoma *in situ*, NIC2, NIC3).

Los hallazgos colposcópicos se describieron de acuerdo a la nomenclatura de la *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCP) de Barcelona 2002: hallazgos normales, metaplasia, epitelio acetoblanco tenue, epitelio acetoblanco denso, puntilleo fino, puntilleo grueso, mosaico fino, mosaico grueso, vasos atípicos, leucoplaquia, pólipo, orificios glandulares, ectopia, necrosis, tumor.

El test de Lugol de Schiller se describió en 2 categorías: 1) Yodonegativo y, 2) yodopositivo.

Para el reporte colposcópico se utilizó la clasificación de la IFCP de Barcelona 2002. Se hizo correlación con la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 vigente (última actualización mayo 2007).

- Alteraciones inflamatorias inespecíficas: estudio negativo a cáncer, pero con proceso inflamatorio.
- Lesión intraepitelial bajo grado: estudio anormal, con datos colposcópicos de lesión preinvasiva de bajo grado.
- Lesión intraepitelial de alto grado: estudio anormal, con cambios mayores sugestivos de lesión preinvasiva o premalignidad.
- · Lesiones sugestivas de invasión.
- Otros hallazgos: erosión, atrofia, condilomas.

El reporte de biopsia cervical utilizó la clasificación de Bethesda haciendo correlación con la clasificación de Richart y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Todos los estudios fueron analizados por un solo patólogo, Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Ángeles Metropolitano. Los reportes se adaptaron a la nomenclatura recomendada por la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 vigente (última actualización mayo 2007).

- Cervicitis aguda o crónica: inflamación del epitelio del cuello uterino.
- LEIBG: NIC confinada al tercio inferior del epitelio cervical. (NIC1) Se incluye a la infección por VPH, displasia leve.
- LEIAG: NIC2 o displasia moderada, NIC3 o displasia grave, cáncer in situ.

Se diseñó una hoja de recolección de datos: se obtuvieron las características sociodemográficas, factores de riesgo, características clínicas de presentación, hallazgos colposcópicos, reporte de citología y patología.

Se evaluaron las variables independientes: edad, escolaridad, estado civil, ocupación, lugar de origen, lugar de residencia.

Las variables dependientes que fueron estadísticamente analizadas fueron: tabaquismo, antecedentes personales patológicos, enfermedades de transmisión sexual, uso de anticonceptivos orales, sintomatología, reporte de citología cervical, hallazgos colposcópicos, prueba de Schiller, reporte de colposcopia y reporte de biopsia.

Se realizó correlación colpohistopatológica, comparando los diagnósticos colposcópicos e histopatológicos. De igual manera, se realizó correlación citológica-histopatológica.

Los resultados se presentaron en tablas y cuadros, el análisis de datos se efectuó mediante procedimientos de estadística descriptiva, utilizando el programa estadístico SPSS® Statistics versión 20.0.0 para Windows®.

Resultados

Se estudiaron 568 pacientes mayores de 20 años, con diagnóstico histopatológico de NIC o lesión escamosa intraepitelial cervical (LEIC).

El rango de edad fue de 20-67 años, con una media de 27 años, el mayor porcentaje de casos de NIC se presentó en mujeres en edad reproductiva de 25 a 45 años (fig. 1).

La mayoría de las pacientes tuvieron una escolaridad de secundaria, con un promedio de 7 años cursados.

El 55.98% estaban casadas; sólo el 29.23% se dedicaban exclusivamente a laborares del hogar, en su mayoría eran económicamente activas (tabla 2).

Las mujeres atendidas eran residentes principalmente en la zona oriente del Valle de México: Delegación Iztapalapa, Distrito Federal y los municipios de La Paz, Chimalhuacán, Chicoloapan, Ixtapaluca y Ciudad Netzahualcóyotl, pertenecientes al Estado de México.

En relación a los antecedentes, el 33.98% se reportaron con tabaquismo positivo; el 14.4% tuvieron alguna enfermedad asociada, siendo la diabetes mellitus tipo 2, la patología crónica más frecuente.

Solo el 11.45% tuvieron alguna otra enfermedad de transmisión sexual, siendo el herpes genital la patología más frecuente seguida de tricomoniasis, molusco contagioso y *Chlamydia* (tabla 3).

El inicio de vida sexual tuvo un rango de 13-35 años, con promedio de 16 años (fig. 2).

En el 14.99% de los casos tuvieron sólo un compañero sexual y en el 85.01% más de un compañero sexual (fig. 3).

El 19.89% de los casos fueron nuligestas, el mayor porcentaje de casos con NIC se encontró en las mujeres con 2 y 3 gestas, en la modalidad de secundípara y trípara (tabla 4).

Los anticonceptivos orales fueron utilizados en el 30.99% de los casos.

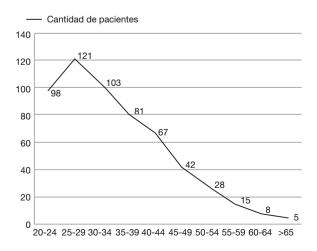


Figura 1 Edad de las pacientes con NIC.

16 E. A. Medina-Villaseñor et al

Tabla 2 Características sociodemográficas de las pacientes con NIC

Variable	Cantidad de pacientes	%
ESCOLARIDAD		
Analfabeta	6	1.05 %
Primaria	97	17.09 %
Secundaria	176	30.97 %
Bachillerato	164	28.89
Licenciatura	125	22.00 %
ESTADO CIVIL		
Casada	318	55.98 %
Soltera	121	21.30 %
Unión libre	85	14.97
Divorciada	34	5.98 %
Viuda	10	1.77 %
OCUPACIÓN		
Hogar	170	29.93 %
Trabaja	398	70.07 %

Los síntomas más frecuentes de presentación fueron el prurito y ardor genital, seguido de fluido transvaginal persistente (tabla 5).

En relación al reporte de citología cervical, el 60.92% correspondió a LEIBG-NIC1, asociada a infección por VPH. Sin embargo, en el 17.25% fue ASCUS-células escamosas atípicas de significado indeterminado, lo cual ameritó evaluación colposcópica, toma de biopsia o estudio de VPH (tabla 6) (fig. 4).

La prueba del VPH se realizó sólo en 98 casos (17.26%) que fueron los casos con diagnóstico citológico de ASCUS. El procedimiento de detección del VPH por ADN fue por la técnica de PCR. En ninguno de los casos se utilizó la prueba de captura de híbridos.

Los hallazgos colposcópicos más frecuentes fueron los relacionados a cambios menores o lesiones de bajo grado: epitelio acetoblanco tenue, puntilleo fino, mosaico fino (tabla 7) (figs. 5 y 6). En el 25% de los casos se encontraron asociados a hallazgos colposcópicos normales.

La prueba de Schiller fue yodonegativa en el 76.06% de los casos con NIC (fig. 7).

El reporte colposcópico más frecuente fue LEIBG en el 62.69% de los casos, seguido de alteraciones inflamatorias inespecíficas 14.45% y erosión cervical en 10.91% (tabla 8).

El diagnóstico histopatológico fue de LEIBG-NIC1 en el 83.98% casos y, de LEIAG en el 16.02% que correspondió a NIC2; NIC3, carcinoma *in situ* (tabla 9) (fig. 8).

Discusión

La enfermedad preinvasiva del cuello uterino engloba una serie de manifestaciones: desde la atipia celular a diversos grados de displasia o NIC, antes de progresar a cáncer invasor.

Tabla 3 Enfermedades de transmisión sexual de las pacientes con NIC

Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual	Cantidad de pacientes	%
No	503	88.55%
Gonorrea	2	0.35%
Sífilis	1	0.17%
Herpes genital	20	3.52%
Chlamydia	11	1.93%
Tricomoniasis	17	2.99%
Molusco contagioso	14	2.46%

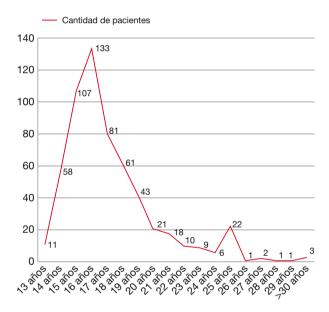


Figura 2 Inicio de vida sexual de las pacientes con NIC.

En 1988, el *National Cancer Institute* realizó el primer panel de expertos para proponer un nuevo esquema de presentación de los resultados de la citología cervical²⁰. Estas recomendaciones fueron denominadas "sistema Bethesda". Se celebraron 2 talleres más en 1991 y 2001, para proporcionar un sistema de terminología uniforme que condujera a guías de tratamiento^{21,22}.

Una de las innovaciones del sistema Bethesda fue la sustitución de los términos precancerosos previos, por 2 niveles de: LEIBG y LEIGA. El sistema Bethesda fue diseñado para la notificación citológica, pero sirve también para comentar resultados citopatológicos. En la tabla 1 se presenta la correlación entre la terminología de displasia, NIC y sistema Bethesda de las lesiones precursoras.

A partir de la década de los años 80 se ha identificado al VPH como una causa necesaria, pero no suficiente para desarrollar cáncer cervicoterino²³⁻²⁸.

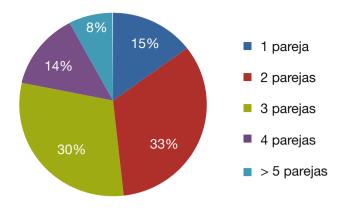


Figura 3 Número de parejas sexuales en las pacientes con NIC.

Tabla 4 Antecedentes perinatales de las pacientes con NIC Antecedentes Cantidad de % **Perinatales** pacientes **Paras** Primípara 55 12.08% Secundípara 84 18.46% 101 22.19% Trípara >4 Partos 89 19.56% **CESAREAS** 41 1 Cesárea 9.01% 2 Cesáreas 28 6.15% 3 Cesáreas 18 3.95% **ABORTOS** 8 1 Aborto 1.75% 2 Abortos 18 3.95% 5 3 Abortos 1.09% 4 Abortos 4 0.87% >5 Abortos 4 0.87% EMBARAZO ECTÓPICO 0.21%

Se ha informado que el cáncer cervicouterino invasor se asocia con la presencia de VPH en 99.7% de los casos²⁹.

El VPH es la infección de transmisión sexual más común en las mujeres³⁰. El 50% de las mujeres sexualmente activas están infectadas con algún tipo(s) de VPH, que puede promover el desarrollo de cáncer³¹. Alrededor del 79% de las mujeres sexualmente activas pueden adquirir la infección genital por VPH en toda su vida, pero la infección es habitualmente transitoria y asintomática³².

Se notifica una prevalencia de 38% de infección por VPH en mujeres sanas jóvenes³³. Esa misma infección puede remitir con el tiempo^{34,35}. El pico de prevalencia de la infección por VPH en mujeres ocurre cerca de los 20 años. Después de los 20 años la prevalencia declina, aunque ocurre un segundo

Tabla 5 Sintomatología de las pacientes con NIC Si Número Porcentaje (%) Síntomas Leucorrea 125 22.00% Fluido transvaginal 245 43.13% persistente Prurito genital 506 89.08% Ardor genital 358 63.02% Dispareunia 232 40.84% Disuria 159 27.99% 74 Sangrado vaginal poscoital 13.02% Urgencia urinaria 85 14.96% Condiloma genital 56 9.85% 19.89% Dolor pélvico 113

pico en mujeres posmenopáusicas en algunas áreas geográficas. Esto podría ser atribuido a la persistencia viral, o posiblemente nuevas adquisiciones^{36,37}. El intervalo entre la infección y el diagnóstico de cáncer es de 10 a 20 años³⁸.

En México, la frecuencia de la infección por VPH es variable. Se ha reportado una prevalencia de estudiantes universitarios en uno y otro sexo del 14.4% con predominio en mujeres³⁹. En mexicanas adolescentes sexualmente activas con infección subclínica detectada por PCR, la frecuencia encontrada es de 20%, con incremento del riesgo a 50%-60% cuando tienen o han tenido varias parejas sexuales⁴⁰.

Lazcano⁴¹ en el 2001, demostró un pico máximo de presentación en mujeres menores de 25 años, reportando una prevalencia de 16.7% de ADN-VPH en este grupo de edad. En nuestro estudio encontramos una mayor prevalencia de NIC en mujeres menores de 30 años, esta frecuencia disminuyó en mujeres mayores. Diversos estudios han mostrado una alta prevalencia de los tipos de VPH de alto riesgo en mujeres menores de 30 años, que disminuye considerablemente con la edad42. Se ha documentado que ha menor edad es más alta la frecuencia de ADN positivo del VPH de alto riesgo, hasta en el 60% de las mujeres de 30 años de edad y más jóvenes con una LEIBG, en comparación con el 46% de las mujeres mayores⁴³. En nuestro estudio la edad media de las pacientes con NIC1 fue de 36 años; para las lesiones de alto grado NIC2, NIC3, la edad media fue de 41 años, lo cual corresponde a lo reportado en otras publicaciones nacionales⁴⁴⁻⁴⁷.

Las pacientes estudiadas mostraron todos los factores de riesgo, que se han documentado para cáncer cervicouterino y VPH: baja escolaridad, bajo nivel socioeconómico, tabaquismo, antecedentes de enfermedades de transmisión sexual, inicio de vida sexual temprana, múltiples parejas sexuales, multiparidad y uso de anticonceptivos orales. Los factores de riesgo analizados en este estudio corresponden a los reportados por las publicaciones internacionales y los establecidos en la Norma Oficial Mexicana^{2,48-50}.

Se ha mencionado que existen otros determinantes de progresión a cáncer cervicouterino, entre estos se incluye: tipo viral oncogénico, persistencia de la infección, carga 18 E. A. Medina-Villaseñor et al

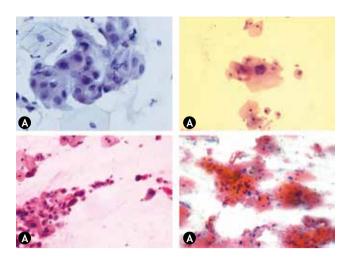


Figura 4 Citología en pacientes con NIC. A) Células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), Papanicolaou. B) Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG)-NIC1, Papanicolaou. C) Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG)-NIC2, Papanicolaou. D) Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) NIC3, Papanicolaou. Difícil en citología diferenciar NIC3 de carcinoma in situ.

Tabla 6 Reporte de citología cervical de las pacientes con NIC

Reporte citología cervical	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Inflamación	45	7.92%
Atrofia	56	9.85%
ASCUS-Células escamosas atípicas de significado indeterminado	98	17.26%
NIC1/Lesión de bajo grado	346	60.92%
NIC2-NIC3/Lesión de alto grado	23	4.05%

viral por unidad celular, factores genéticos, el sistema inmune del paciente, virus de inmunodeficiencia humano (VIH), otras enfermedades asociadas y medicamentos que causen inmunosupresión que favorezcan su degeneración⁵¹⁻⁵³.

En relación a las enfermedades de transmisión sexual, la frecuencia encontrada no corresponde a lo reportado por la literatura⁵⁴, nosotros hayamos que las pacientes con NIC tuvieron el antecedente de coinfección por herpes tipo 2, seguido de infección por *Chlamydia trachomatis*.

Se ha reportado que la infección por herpes tipo 2, es un predictor independiente de infección por VPH, probablemente por la inflamación asociada a la infección que contribuye al riesgo de adquirir VPH⁵⁵; sin embargo, la sola infección por herpes puede reflejar actitudes de riesgo.

Es de interés mencionar que nosotros detectamos un número importante de mujeres que presentaron infección por molusco contagioso. Esto se explica porque se ha encontrado

Tabla 7 Hallazgos colposcópicos de las pacientes con NIC

Hallazgos colposcópicos	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Hallazgos normales	62	10.91%
Metaplasia	22	3.87%
Epitelio acetoblanco tenue	374	65.84%
Epitelio acetoblanco denso	85	14.96%
Puntilleo fino	374	65.84%
Puntilleo grueso	39	6.86%
Mosaico fino	357	62.87%
Mosaico grueso	39	6.86%
Vasos atípicos	12	2.11%
Leucoplaquia	12	2.11%
Pólipo	12	2.11%
Orificios glandulares	23	4.04%
Ectopia-eversión glandular	107	18.83%
Necrosis	6	.051%
Tumor	6	1.05%
Condiloma	12	2.11%

un incremento a nivel mundial por esta infección, que se ha favorecido por el calor, la humedad, la mala higiene, pero en la mayoría de los casos se asocia a las relaciones sexuales. Se ha observado que a través de las décadas, las pacientes con molusco contagioso han ido aumentando y es cada vez más frecuente la asociación con alguna inmunosupresión como el VIH⁵⁶⁻⁵⁹. Actualmente, la infección por molusco contagioso es considerada una infección de transmisión sexual, especialmente en los jóvenes y en general en la población sexualmente activa^{60,61}.

El inicio de vida sexual en nuestras pacientes se situó en promedio a los 16 años, en el 54.45%, fueron menores de 17 años, lo cual confirma que la infección por el VPH se adquiere en la adolescencia, muy rápidamente después de iniciar su actividad sexual. Se ha documentado que la prevalencia de la infección por VPH entre las mujeres de 20 años^{23,24,42} es del 22%-24%.

El promedio de inicio de las relaciones sexuales en los Estados Unidos de Norteamérica es de 16.4 años⁶²; en México según la encuesta Gente Joven de la Fundación Mexicana para la Formación Familiar (MEXFAM)⁶³ aplicada en 1999, la edad promedio de la primera relación sexual fue de 15.2 años en hombres y 15.3 años en mujeres en el grupo de 13 a 19 años de edad.

En el 2000, el Instituto Mexicano de la Juventud⁶⁴, reportó que el 60% de los hombres y 51% de las mujeres del grupo de 15 a 29 años de edad eran sexualmente activos.

Se ha documentado que el inicio temprano de la vida sexual, incrementa el riesgo de infección por VPH y se relaciona con el mayor número de compañeros sexuales, que cada nueva pareja sexual aumenta 10 veces el riesgo. Tener un compañero sin circuncidar y el uso inconstante o inadecuado del preservativo, aumenta el riesgo de transmisión⁶⁵.



Figura 5 Hallazgos colposcópicos en lesión de bajo grado. A) Condiloma exofítico en cérvix y fondo de saco. B) Epitelio acetoblanco tenue. C) Puntilleo fino. D) Mosaico fino.

Se ha observado un incremento en el riesgo de lesiones preinvasivas y cáncer cervicouterino, cuando las mujeres iniciaron su vida sexual activa antes de los 20 años de edad²⁶, lo cual también puede deberse a la inmadurez del cuello uterino como mencionan algunos autores.

La exposición al VPH es muy común en la adolescencia después del inicio de las relaciones sexuales, como por ejemplo se ha encontrado que hasta el 38% de las mujeres universitarias han resultado positivas a la prueba del ADN del VPH por PCR, pero sólo el 13% desarrollan cambios citológicos por alguna lesión de bajo grado por el VPH⁶⁶.

En nuestro estudio, el 85% de las pacientes tuvieron más de una pareja sexual (3 en promedio). El riesgo de infección aumenta con el número total de parejas sexuales y con el número de parejas sexuales del compañero actual⁶⁷.

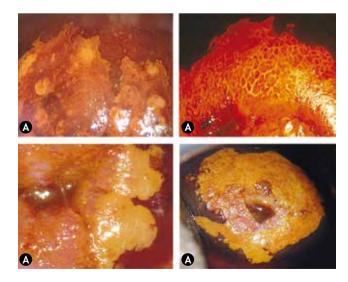


Figura 7 Test de Lugol (Schiller). A) y B) Yodonegativo parcial. C) y D) Yodonegativo total.

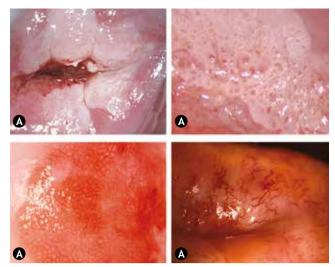


Figura 6 Hallazgos colposcópicos en lesión de alto grado. A) Epitelio acetoblanco denso. B) Puntilleo grueso. C) Mosaico grueso. D) Vasos atípicos.

La infección por VPH es inicialmente asintomática y la transmisión ocurre antes que la expresión del virus se manifieste por signos o síntomas. La infección por VPH puede ser latente, subclínica o clínica². Cuando hay manifestaciones puede encontrarse condilomas (verrugas) genitales o lesiones intraepiteliales de bajo o alto grado. Más del 90% de las personas infectadas con VPH de bajo y alto grado son negativas a la infección en los siguientes 2 años. Cuando se trata de una infección latente, sólo puede ser identificada por técnicas de biología molecular. En caso de una infección subclínica se puede observar por colposcopia^{68,69}.

Los condilomas genitales pueden causar síntomas intensos como prurito, hemorragia e infección secundaria causada por lesiones superficiales debido al rascado. La prevalencia de condilomas genitales, la manifestación más visible de una infección por VPH, es de aproximadamente 1% en los norteamericanos sexualmente activos⁷⁰. Los pacientes que tienen síntomas clínicos representan un pequeño grupo de la gran población con infección latente.

La persistencia de los virus de alto riesgo del VPH, puede causar lesiones intraepiteliales, los cuales pueden progresar a cáncer del tracto genital inferior si no son tratados^{28,71}.

Tabla 8 Reporte colposcópico de las pacientes con NIC

Reporte colposcópico	Cantidad de pacientes	Porcentaje (%)
Alteraciones inflamatorias	82	14.43%
Eversión glandular	62	10.91%
Lesión de bajo grado	356	62.69%
Lesión de alto grado	39	6.88%
Carcinoma invasor	6	1.05%
Condiloma	23	4.04%

Tabla 9	Diagnóstico	histopatológico	de las	pacientes	con
NIC					

	Cantidad de		
Reporte biopsia	pacientes	Porcentaje (%)	
NIC1	477	83.98%	
NIC2	39	6.87%	
NIC3	52	9.15%	

El grupo pequeño en el que no es posible controlar la infección por VPH, está en riesgo de progresión a malignidad⁷².

Aunque la literatura reporta que las infecciones por el VPH son asintomáticas, nosotros encontramos síntomas inespecíficos que son equivalentes a alguna alteración infecciosa del tracto genital inferior. Sólo en el 14.78% de los casos la paciente fue asintomática. En contraparte, el 85.22% presentó algún síntoma y de éstos, el más frecuente fue el prurito y ardor genital seguido de fluido transvaginal persistente. Sólo en el 9.85% de los casos encontramos manifestaciones específicas de infección del VPH, que correspondió a condiloma genital.

En años recientes se ha notificado la existencia de más de 100 tipos de VPH, siendo las variantes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 las consideradas como de alto riesgo (AR) -o tipos carcinógenos- por encontrarse asociados al cáncer cervicouterino en más del 95% de los casos, así como a otros tumores y cáncer⁷³. Asimismo, este tipo de virus de alto riesgo se encuentra asociado a lesiones intraepiteliales cervicales de alto y bajo grado, así como a tumores o cáncer del tracto genital inferior.

Aunque existen 15 tipos que han sido clasificados como de alto riesgo, sólo 8 producen la mayoría de los cánceres cervicales^{74,75} (en orden de frecuencia): VPH 16, 18, 45, 33, 31, 52, 58 y 35.

Una minoría de infecciones por VPH de AR persisten durante 5-20 años, y éstos son los verdaderos precursores del cáncer. La infección persistente por los VPH AR es un paso necesario para el desarrollo de algunos cánceres⁷⁶. Por otra parte, se informa que otros tipos de VPH, como el 6, 11, 42, 43 y 44, muestran una débil asociación con cáncer cervicouterino denominándose, por tanto, tipos de bajo riesgo⁷⁷.

Los tipos de bajo riesgo incluyen al tipo 6 y 11 que son responsables de aproximadamente el 90% de los condilomas exofíticos en los genitales externos, vagina y cérvix, así como de muchos casos de papilomatosis respiratoria recurrente, y de menos del 15% de las lesiones cervicales de bajo grado en la zona de transformación⁷⁸. Las infecciones mixtas con tipos de bajo y alto riesgo son comunes en mujeres con NIC^{78,79}.

El resultado de citología cervical fue reportado de acuerdo al sistema Bethesda 2001, nosotros encontramos hasta en el 17.26% de los casos con NIC un reporte de ASCUS que corresponde a células escamosas atípicas de significado indeterminado. En el ASCUS, las células tienen algunas características LEIBG. Los núcleos están algo hipertrofiados y son hipercromáticos. Sin embargo, las células no muestran alteraciones

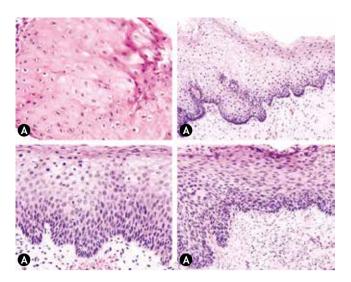


Figura 8 Diagnóstico histopatológico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). A) Coilocitosis. Corte histológico con hematoxilina & eosina. B) Lesión de bajo grado (NIC1), corte histológico con hematoxilina & eosina. Hay coilocitos y desarreglo arquitectural del estrato basal. C) Lesión de alto grado (NIC2), corte histológico con hematoxilina & eosina. Desarreglo arquitectural de dos tercios del epitelio. Presencia de coilocitos en el tercio superior del epitelio. D) Lesión de alto grado (NIC3), corte histológico con hematoxilina & eosina. Prácticamente la totalidad del epitelio mostró proliferación anormal de células atípicas.

citológicas suficientes como para que puedan clasificarse como diagnóstico de LEIBG¹⁴. Además, se observó una cantidad considerable de inflamación que puede contribuir a los cambios citológicos. Por esa razón, el Departamento de Anatomía Patológica clasificó estos casos como ASCUS, pero en el estudio histopatológico confirmo NIC.

Una mujer con un diagnóstico citológico de ASCUS durante un cribado por citología de cuello uterino rutinario, tiene una probabilidad del 5% al 16% de tener NIC2 o 3, confirmado mediante biopsia durante la colposcopia⁸⁰. La prevalencia agrupada de NIC2 y 3 confirmada mediante biopsia en mujeres con ASCUS es del 9.7%.

Debido a la frecuencia subyacente de NIC2 o 3 en mujeres con ASCUS, se han considerado algunas recomendaciones de prueba diagnóstica adicional o de seguimiento para estas mujeres, tal es el caso de la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP)⁸¹ en su última Guía Clínica del 2012.

En nuestra serie encontramos una sensibilidad de la citología cervical (porcentaje de mujeres enfermas con resultado positivo en la prueba) de 64.47%, lo cual corresponde a lo reportado en la literatura mundial que indica un rango de 30%-80%, con una media de 47% y que se considera de forma global una sensibilidad aceptable⁸².

Por otra parte, la citología convencional para la detección de lesiones precursoras del cáncer cervical se ha encontrado en la literatura una alta tasa de especificidad (porcentaje de mujeres libres de enfermedad con resultado negativo en la prueba)⁸³ con rango de 79% a 100%, media 95%. En nuestra investigación no se determinó la especificidad porque no fue el objetivo del estudio.

La prueba de ADN de los VPH de alto riesgo, se realizó únicamente en las pacientes con interpretación de la citología de células epidermoides atípicas de significado indeterminado. En todos los casos que se solicitaron fue de acuerdo a las recomendaciones por la ASCCP⁸³.

La prueba de VPH que se realizó fue por la técnica de PCR, el 100% de los casos fueron positivos para los VPH de alto riesgo. El uso de la prueba del VPH, se destaca en las guías consensuadas para el tratamiento de las mujeres con alteraciones cervicales citológicas de 2006, la última actualización es del 2012 propuesta por la ASCCP^{81,84}. La principal ventaja de la prueba del ADN de los VPH de alto riesgo, es su alta sensibilidad para detectar carcinomas cervicales epidermoides y sus precursores.

Debido a que la infección por VPH aparece muchos años antes que la neoplasia, la prueba del ADN del VPH ofrece la posibilidad de reducir mucho más la incidencia de cáncer si se aplica razonablemente y extensamente. Algunos de los usos reconocidos de la prueba del ADN del VPH incluyen el manejo de mujeres con citología de Papanicolaou (Pap), que muestre células epidermoides atípicas de significado indeterminado (ASCUS), el seguimiento tras el tratamiento a modo de prueba de curación y el cribado rutinario basado en la población de las mujeres en riesgo.

La prueba del VPH puede detectar del 30% al 100% más precursores del cáncer cervical que la citología convencional y, del 20% al 50% más precursores de cáncer que la citología de Pap en medio líquido^{15,85,86}.

Debido a que la alta incidencia de cáncer cervicouterino no ocurre hasta los 40 años, la prueba para detectar infección persistente por VPH es más útil entre los 30 y 40 años de edad⁸⁷.

Se ha documentado la utilidad clínica de las pruebas del VPH para identificar a las mujeres en riesgo de NIC de alto grado prevalente y futura.

La estrategia de la Secretaría de Salud en México a través del Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva, es que en mujeres menores de 25 años se debe realizar sólo citología y ser conservador con los resultados, y dejar como primer paso la detección de ADN-VPH en mujeres mayores de 30 años. Si es positiva a virus de alto riesgo se realizara citología cervical, de ser anormal se realizará colposcopia⁸⁸. Se deberá consultar las últimas recomendaciones para la prueba del VPH, debido a que la Norma Oficial Mexicana únicamente lo menciona como un complemento de la citología cervical⁴⁸. Sin embargo, en el contexto del cribado normal la citología es ligeramente más específica que la prueba del ADN del VPH para detectar la presencia de patología cervical de alto grado¹⁵.

En relación a los hallazgos colposcópicos en las pacientes con NIC, predominaron los cambios menores, en su mayoría correspondieron a lesiones de bajo grado. Nosotros utilizamos la terminología de Barcelona 2002 propuesta por la IFCPC. Actualmente, existe una nueva nomenclatura que fue aceptada en el Congreso Mundial de Río de Janeiro, Brasil 2011; por lo que deberá considerarse esta nueva terminología para los futuros reportes colposcópicos⁸⁹. En el 76% de los casos las pacientes con NIC mostraron ser yodonegativas después de la aplicación de Lugol. Muchas lesiones de grado alto y bajo no contienen glucógeno y "rechazan" el yodo cuando este se aplica. Se produce un patrón de captación de color amarillo mostaza que indica la carencia de glucógeno celular².

Nosotros utilizamos la solución de Lugol en la evaluación de las lesiones cervicales de alto y bajo grado. El epitelio neoplásico y las lesiones de alto grado son yodonegativas, tras la aplicación de la solución de Lugol. Sin embargo, se debe tener en mente que otras patologías podrían simular una lesión yodonegativa como es el caso de epitelio columnar normal, la metaplasia inmadura y la leucoplaquia que contiene poco o ninguna cantidad de glucógeno y que no reaccionan con la aplicación de Lugol: por esa razón muchos colposcopistas no utilizan la prueba de Schiller de forma rutinaria en la evaluación colposcópica⁷⁴.

La literatura es limitada en relación a la utilidad de ácido acético vs. solución de Lugol en la evaluación colposcópica⁹⁰. Es bien aceptado que la solución de Lugol es de utilidad en el examen colposcópico, y para realizar la biopsia dirigida⁹¹.

Muwonge et al. ⁹² recientemente sugirió que el ácido acético como prueba única, es menor efectivo en el diagnóstico que si se combina con la solución de Lugol. Con una sensibilidad del 92.9% y especificidad de 83.5% cuando se utiliza combinado ácido acético y Lugol.

La lesión de bajo grado fue el reporte colposcópico más frecuente, seguido de lesión de alto grado. Encontramos una sensibilidad de 89.6%, lo cual equivale a lo reportado en la literatura con sensibilidad de 87%-99%, que se considera alto, aunque su especificidad se reporta baja (23%-87%)⁹³. La mayor sensibilidad y menor especificidad de la colposcopia puede explicarse debido a una sobre-interpretación de las lesiones de bajo grado.

En el reporte histopatológico definitivo de las pacientes con NIC, se encontró una prevalencia mayor de NIC1, que corresponde a la infección por VPH y representa una LEIBG.

Nuestros hallazgos en relación a la frecuencia de NIC, corresponden a las publicaciones nacionales como es el caso del Dr. Torres Lobatón, quien en el año 2007 reportó la frecuencia de las etapas clínicas y su correlación con la edad del cáncer cervicouterino en el Hospital General de México^{44,94}. En relación a las lesiones preinvasivas, correspondió a NIC1 el 75.2%, NIC2 el 7.2% y NIC3 el 17.4%.

En otras publicaciones nacionales siempre se ha encontrado una mayor frecuencia en las lesiones de bajo grado (NIC1), en comparación con lesiones de alto grado (NIC2 y NIC3)95,96.

Se ha documentado un aumento en la frecuencia de NIC en años recientes. Al comparar la información generada en el Hospital General de México con lo reportado en 1984 se ha reportado un incremento de 32.5% a 61% en los diagnósticos de NIC y un descenso de 67.4% a 38.9% en el de cánceres invasores⁴⁴.

La terminología de las lesiones histológicas no siempre siguen la nomenclatura de Bethesda, y por lo tanto, estas lesiones siguen siendo denominadas NIC. El término de "lesión intraepitelial epidermoide de bajo grado" incluye a las lesiones citológicas anteriormente denominadas como de displasia leve, neoplasia intraepitelial del cuello uterino de grado 1 (NIC1), y cambios producidos por el VPH o cambios celulares compatibles con coilocitosis^{97,98}.

La NIC1 es habitualmente la manifestación de una infección vírica y tiene un potencial premaligno muy bajo. La mayor parte de las citologías de la LEIBG se normalizara espontáneamente o se mantendrá sin cambios a lo largo del tiempo. Su progresión a cáncer es poco frecuente⁹⁹.

22 E. A. Medina-Villaseñor et al

Melnikow¹⁰⁰ realizó un meta-análisis de 27,000 mujeres dando las tasas ponderadas de progresión a LEIAG y a cáncer invasor a los 24 meses, según el reporte de citología cervical. Reportando una regresión a la normalidad a los 24 meses del 47.4% en las lesiones de bajo grado, con una progresión a lesiones de alto grado del 20.8% y una progresión a cáncer invasor a los 24 meses de 0.2%. En las lesiones de alto grado se encontró una menor regresión a la normalidad a los 24 meses (35%), con una persistencia de 23.4% y una progresión a cáncer invasor a los 24 meses de 1.4%.

Varios estudios han abordado la historia natural del NIC con un énfasis particular en la regresión, persistencia y progresión por ejemplo para NIC1 el 57%-60% de los casos tiene regresión, sólo el 32% persisten, el 10%-15% progresan a NIC3 y únicamente el 1%-1.9% progresa a cáncer invasor¹⁰¹⁻¹⁰³.

En nuestro estudio encontramos una menor frecuencia de LEIAG representando sólo el 16.02%. Este tipo de lesiones son las únicas que realmente se consideran enfermedades precursoras del cáncer cervicouterino invasor. La NIC3 se considera una afección precursora de cáncer, aunque no todas las lesiones evolucionaran a cáncer cervicouterino¹⁰⁴.

La probabilidad de regresión en NIC2 es del 43%, persistencia 35%, progresión a NIC3 del 22% y probabilidad de progresión carcinoma invasor del 1.5%.

En NIC3 se ha reportado probabilidad de regresión en 32%, probabilidad de persistencia en 56% y probabilidad de progresión a carcinoma invasor mayor del 12%74,101,105,106.

Conclusiones

Las lesiones preinvasivas son las patologías precursoras del cáncer invasor, existen diferentes clasificaciones, que son equivalentes para nombrar a todas estas entidades que son causadas por el VPH.

Las lesiones precursoras son más frecuentes en las mujeres jóvenes con una mayor incidencia entre los 25-45 años, la frecuencia disminuye conforme avanza la edad, esto traduce que la infección se adquiere en la adolescencia. Los factores de riesgo para la NIC (o LEIBG o LEIAG) son las mismas que para el cáncer cervicouterino; en nuestro estudio destacan factores de riesgo como inicio de vida sexual temprana, múltiples parejas sexuales, multiparidad, tabaquismo, enfermedades de transmisión sexual asociadas y nivel socioeconómico bajo.

La NIC en la mayoría de los casos es asintomática, teniendo una fase subclínica que sólo puede detectarse por estudios moleculares como la prueba de VPH (PCR y captura de híbridos). Cuando la lesión es subclínica se presenta con síntomas inespecíficos que corresponden a algún proceso infeccioso del tracto genital inferior y puede detectarse por estudio de Pap y colposcopia. En menos del 10% de los casos se puede encontrar manifestaciones clínicas del VPH como son condilomas en el tracto genital inferior, que corresponde a una lesión de bajo grado.

La colposcopia junto con la citología cervicovaginal son la piedra angular para el diagnóstico inicial y el seguimiento postratamiento.

La citología cervical tiene su utilidad como el mejor método de *screening* para la población, existen cambios citológicos que indican lesión de alto y bajo grado, pero puede haber falsos negativos y falsos positivos. La lesión precursora

del cérvix puede diagnosticarse como ASCUS hasta en el 17.6% de los casos. Es importante que la comunidad médica incorpore a la práctica los nuevos lineamientos de tamizaje y abordaje en las pacientes con citología cervical anormal.

La colposcopia muestra una mayor sensibilidad en el diagnóstico de las lesiones precursoras del cérvix, es frecuente encontrar signos colposcópicos que equivalen a lesiones de bajo grado como son epitelio acetoblanco tenue, puntilleo fino, mosaico fino y son yodonegativas. Sin embargo, puede presentar también falsos negativos y falsos positivos.

La prueba del VPH ha tenido mayor aceptación para el diagnóstico y seguimiento de las lesiones precursoras mostrado una mayor sensibilidad que la colposcopia y Pap, incluso puede ser complementaria de los otros estudios. Se deben consultar las últimas recomendaciones para la prueba del VPH para cierto grupo de pacientes y en situaciones especiales.

El estudio histopatológico es el método definitivo para confirmar la presencia de NIC. La LEIBG-NIC1, es el diagnóstico histopatológico más frecuente; las lesiones del alto grado LEIAG-NIC2 y 3, se encuentran en el 16.2% de los casos y son los verdaderos precursores para la neoplasia invasora del cérvix.

Se debe individualizar cada caso en particular de acuerdo con los riesgos potenciales, valorar la confirmación de la lesión, su extensión y determinar los factores de riesgo de persistencia y progresión de las lesiones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- Campion MJ. Preinvasive lesions of Cervix. En: Berek JS, Hacker N, editors. Ginecology Oncology. 5th editión. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkings; 2010. p. 268-340.
- Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners Manual. Lyon, France: International Agency for Research of Cancer, Word Health Organization; 2003. p. 29-36.
- Cruz Talonia F, Ojeda Ortiz J, Muñoz Molina R, et al. Neoplasia intraepitelial cervical. En: Torres Lobaton A, Editor. Cáncer ginecológico. 1a edición. México, D.F.: Mc Graw Hill; 2003. p. 103-112.
- Jimenez Becerra S. Citologia. En: Medina Villaseñor EA, Martinez Macias R, Editores. Fundamentos de Oncología. 1era edición. México, D.F: Universidad Nacional Autónoma de México; 2009. p. 34-39.
- Kably Ambe A, Ruiz Moreno JA, Lazcano Ponce E, et al. La carga del cáncer cervicouterino y de la infección por virus del papiloma humano en México y en el mundo. Ginecol Obstet Mex 2011;79:788-793.
- 6. Consultado el 28 de noviembre de 2012. http://globocan.iarc.fr
- Hocking JS, Stein A, Conway EL, et al. Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. Br J Cancer 2011;104:886-891.

- Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Cancer of the Cervix, Vagina, and Vulva. En: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. Cancer Principles and Practice of Oncology. 9th edition. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkings; 2011. p. 1311-1344
- Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clinical Science 2006;110:525-541
- Park T, Fujiwara H, Wright TC. Molecular biology of cervical cancer and its precursors. Cancer 1995;76:1902-1913
- Schiffman M, Kruger Kjaer S. Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. JNCI Monographs 2003:31:14-19.
- Steenbergen RDM, de Wilde J, Wilting SM, et al. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. J Clin Virol 2005;32S:S25-S33
- 13. Levine DA, De Los Santos J, Fleming G. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5th. Philadelphia, PA: LippincotT Williams and Wilkins; 2010; p. 53-72.
- Wright TC Jr. Management of women with abnormal cervical screening. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer M. Editors. Colposcopy: Principles and Practices. 2nd ed. Philalphia, PA: Elsevier; 2009; p. 189-200.
- 15. Lorincz AT. Human papillomavirus DNA testing. En: Apgar B, Brotzman GL, Spitzer M. Editors. Colposcopy: Principles and Practices. 2nd ed. Philalphia, PA: Elsevier; 2009; p. 79-90.
- Monsonego J. HPV infections and cervical cancer prevention. Priorities and new directions. Highlights of EUROGIN 2004 International Expert Meeting, Nice, France, October 21-23, 2004. Gynecol Oncol 2005;96:830-839.
- 17. Cox T, Ferris D, Wrigth C, et al. Management of Lower Genital Tract Neoplasia. En: Mayeaux EJ, Cox JT, Eds. Modern Colposcopy. Textbook and Atlas. 3th ed. Philadelphia, PA: Lippincot Williams and Wilkings; 2012. p. 570-604.
- 18. Consultado el 30 de noviembre de 2012. http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5920a4.htm
- 19. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: review of currently available vaccines. Human Vaccines 2011;7(2):161-169.
- National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoss. JAMA 1989;262:931-934.
- The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Report of the 1991 Bethesda Workshop. JAMA 1992;267:1892.
- 22. Solomon D, Davey DD. Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting of cervical cytology. JAMA 2002;287:2114-2119.
- 23. Clavel C, Masure M, Bory JP, et al. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. Br J Cancer 2001;84:1616-
- Sellors JW, Mahony JB, Kaczorowiski J, et al. and the Survey of HPV Ontario Women (SHOW) Group. Prevalence and predictors of human papillomavirus infection in women in Ontario, Canada. CMAJ 2000;163:503-508.
- Bosch FX, Muñoz N. The viral etiology of cervical cancer. Virus Res 2002;89:183-190
- Muñoz N. Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. J. Clin Virol 2000;19:1-5.
- 27. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. Clin Microbiol Rev 2003;16:1-17.
- 28. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, et al. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007;370(9590):890-907.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999;189(1):12-19.
- 30. Aral S, Holmes K. Social and behavioral determinants of epidemiology of STDs: industrialized and developing countries. En:

- Holmes KK, Mardh PA, Sparling PF, Wiesner PJ, editors. Sexually Transmitted Diseases. 3rd ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1999. p. 39-76.
- 31. Galloway DA. Is vaccination against human papillomavirus a possibility? Lancet 1998;351(suppl 3):22-24.
- Syrjänen K, Hakama M, Saarikoski S, et al. Prevalence, incidence and estimated life-time risk of cervical human papillomavirus infections in a nonselected Finnish female population. Sex Transm Dis 1990;17(1):15-19.
- Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. BJOG 2002;109:96-98.
- Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. Lancet 2004;364(9446):1678-1683.
- 35. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in Young women: a longitudinal cohort study. Lancet 2001;357:1831-1836.
- Naucier P, Ryd W, Tornberg S, et al. Human papillomavirus and papanicolaou test to screen, for cervical cancer (published correction appears in N Engl J Med 2008;359:1637). N Engl J Med 2007:357:1589-1597.
- Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, et al. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type specific implications in cervical neoplasia. Vaccine 2008;26:K1-K16
- Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, et al. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. J Pathol 2006;208:152-164.
- Sánchez-Aleman MA, Uribe-Salas F, Conde-González CJ. La infección por el virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. Salud Pública Mex 2002;44:442-447.
- Sam-Soto S, Ortiz de la Peña y Carranza A, Lira-Plascencia J. Virus del papiloma humano y adolescencia. Ginecol Obstet Mex 2011;79(4):214-224.
- 41. Lazcano-Ponce E. Epidemiology of HPV infection among Mexican women with normal cervical cytology. Int J Cancer 2001;91:412-420.
- Kulasingam SL, Hughes JP, Kiviat NB, et al. Evaluation of human papillomavirus testing in primary screening for cervical abnormalities comparison of sensitivity, specifity, and frequency of referral. J Am Med Assoc 2002;288:1749-1757.
- 43. Evans MF, Adamson CS, Papillo JL, et al. Distribution of human papillomavirus types in ThinPrep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001 terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. Cancer 2006;106:1054-1064.
- Torres-Lobaton A, Gomez-Gutiérrez G. Piñón-Carreras RA, et al. Cancer cervicouterino en el Hospital General de México, OD; frecuencia de sus etapas clínicas y su correlacion con la edad. GAMO 2007;6(2):28-75.
- 45. Villalobos Figuero C, Herrera-Amaya O. Neoplasia intrapepitelial cervical: estudio cito-colpo-histopatologico. Revista de enfermedades del tracto genital inferior 2008;2:11-17.
- 46. Yañez-Miranda R, Rivera-Alvarao J, Aguado-Perez RA. Correlacion clínico-colpo-cito-histologica en pacientes de primera vez, un año de revisión. Revista de enfermedades del tracto genital inferior 2009;3:7-13.
- 47. Mendoza-García BP, González-Mena LE, Erosa-Cáceres M, et al. Correlación colpohistopatologica como indicador de calidad de la colposcopia. Ginecol Obstet Mex 2008;76:587-596.
- Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM 014 SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control del cáncer cervicouterino. México: Secretaria de Salud; 2007. p. 10-14.
- 49. Wright JC, Cox JT. Cervical Cancer: Epidemiology and Etiology En: Mayeaux EJ, Cox JT editors. Modern Colposcopy Texbook

E. A. Medina-Villaseñor et al

- and Atlas. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP). 3rd edition. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins; 2012. p. 59-69.
- Tirado-Gómez LL, Mohar-Betancourt A, López-Cervantes M, et al. Factores de riesgo de cáncer cervicouterino invasor en mujeres mexicanas. Salud Pública Mex 2005;47:342-350.
- Dell D, Chen H, Ahmad F, et al. Knowledge about human papillomavirus among adolescents. Obstet Gynecol 2000;96:653-656.
- Peitsaro P, Johansson B, Syrjanen S. Integrated humanpapillomavirus typo 16 is frequently found in cervical cancer precursors as demonstrated by novel quantitative real-time PCR technique. J Clin Microbiol 2002;40(3):886-891.
- 53. Hudelist G, Mana vi M, Pischinger KI, et al. Physical state and expression of HPV DNA in benign and dysplastic cervical tissue: different levels of viral integration are correlated with lesion grade. Gynecol Oncol 2004;92(3):873-880.
- 54. Moscicki AB. Human papillomavirus infection in adolescents. Pediatr Clin North Am 1999;46:783-807.
- 55. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. JAMA 2001:285:2995.
- 56. Margolis S. Genital warts and molluscum contagiosum. Urol Clin North Am 1984;11:163-170.
- 57. Becker TM, Blount JH, Dougkas J, et al. Trends in molluscum contagiosum in the united states, 1966 1983. Sex Transm Dis 1986;13:88-92.
- 58. Casanova- Roman G, Ortiz-Ibarra FJ, Reyna-Figueroa J. Infecciones de transmisión sexual: etiología y comportamiento clínico en el siglo XXI. En: Perez Palacios G, Ortiz Ibarra J. editores. Clínicas de perinatología y reproducción humana. VIH, ITS y salud reproductiva 1ª ed. Mexico, DF: Elsevier; 2008. p. 67.
- Pauly C, Artis W, Jones H. Atopic dermaitis, impaired cellular immunity and molluscum contagiosum. Arch Dermatol 1978;114:391-393.
- Tyring S. Molluscum contagiosum. The importance or early diagnosis and treatment. Am J Obstet Gynecol 2003;189:S12-S16
- Roman-Barba R. Molusco contagioso. Revisión y opciones de tratamiento. Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior (AMATGI) 2011;5:32-35.
- 62. Gall SA. Vacuna contra el virus de papiloma humano. En: Apgar B, Brotmasn GL, Spitzer M. Editors. Colposcopy: Principles and practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009. p. 35-44.
- 63. Fundación Mexicana para la planeación Familiar, AC. Mexfam. México, D.F.: Encuesta para el programa Gente Joven; 1999.
- 64. Instituto Mexicano de la Juventud. Encuesta Nacional de Juventud 2000 resultados básicos, México, D.F.: IMJ/SEP; 2002.
- 65. Baseman JG, Koutsky JA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol 2005;32S:S16-S24.
- Winer RL, Hughes JP, Feng Q, et al. Early natural history of incident, type specific human papillomavirus infection in newly sexually active young women. Cancer epidemiology biomarkers Prev 2011;20:699-707.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998;338:423-428.
- Koshiol J, Lindsay L, Pimenta JM, et al. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia. A systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2008;168:123-137.
- Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, et al. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. J Infect Dis 2005;191(5):731-738.
- 70. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 1997;102(5A):3-8.
- Cox JT, Moriarty AT, Castle PE. Commentary on: statement on HPV DNA test utilization. J Low Genit Trat Dis 2009;13(3):131-134.

- 72. Mosciki AB, Ellenberg JH, Farhat S, et al. Persistence of human papillomavirus infection in HIV-infected and uninfected adolescent girls risk factors and difference, by phylogenetic type. J Infect Dis 2004;190:37-45.
- 73. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, et al. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer 2003;88:63-73.
- Mayeaux EJ, Cox JT. Modern Colposcopy Texbook and Atlas. 3rd edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2012. p. 695
- 75. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé, et al. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med 2003;348(6):518-527.
- Bosh FX, Lorincz A, Munoz N, et al. The causal relation between human papillomavirus and cervical cáncer. J Clin Pathol 2002;55:244-265.
- 77. Lacey CJN, Lowndes C, Shah KV. Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV 6/11 disease. Vaccine 2006;24:S3/35-41.
- Nielsen A, Kjaer SK, Munk C, et al. Type-sécific HPV infection and multiple HPV types: prevalence and risk factor profile in nearly 12,000 younger and older Danish woman. Sex Transm Dis 2008;35:276-282.
- Chaturvedi AK, Katki HA, Hildesheim A, et al. CVT Group Human papillomavirus infection with multiple types: pattern of coinfection and risk of cervical disease. J Infect Dis 2011;203:910-920.
- 80. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, et al. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. Vaccine 2006;24(suppl 3):578-S89.
- 81. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. for the 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the managemet of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013;17(5):S1-S27.
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, et al. Accuracy of the papanicloaou test in screening for and follow - up of cervical cytologic abnormalities: A systemic review. Ann Intern Med 2000;132:810-819.
- 83. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, et al. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. JAMA 2002;287:2120-2129.
- 84. Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, et al. for the 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. J Low genit Tract Dis 2007;11(4):201-222.
- 85. Ronco G, Segnan N, Giorgi-Rossi P, et al. Human papillomavirus testing and liquid based cytology: Results at recruitment from the new technologies for cervical cancer randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst 2006;98:765-774.
- 86. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. Lancet Oncol 2010;11:249-257.
- Naucler P, Ryd W, Törnberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicollaou tests tos creen for cervical cancer. N Engl J Med 2008;359(15):1637.
- 88. Consultado en enero de 2014. http://www.generoysaludreproductiva.salud.gob.mx/images/stones/Programas/Cancer_cervico_uterino/Docs/110801_pae_cacu.pdf
- 89. Borunstein J, Bentley J, Bosse P, et al. 2011 Colposcopy Terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol 2011;120:166-172.
- Chase DM, Kalouyan M, Di Saia PJ. Colposcopy to evaluate abnormal cervical cytology in 2008. Am J Obstet Gynecol 2009;200:472-479.

- El-Shalakarty AH, Saeed MM, Abdel-Aal MR, et al. Direct visual inspection of the cervix with Lugol iodine for the detection of premalignantlesions. J Low Genit Trac Dis 2008;12:193-198.
- 92. Muwonge R, Walter SD, Wesley RS, et al. Assessing the gain in diagnostic performance when two visual inspection methods are combined for cervical cancer prevention. J Med Screen 2007;14:144-150.
- 93. Mitchel MF, Schottenfeld D, Tortolero-Lne G, et al. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998;91:626-631.
- Mendoza-García BP, González-Mena LE, Erosa Cáceres M, et al. Correlación colpohistopatológica como indicador de calidad de la colposcopia. Ginecol Obstet Mex 2008;76:587-596.
- 95. Villalobos Figuero C, Herrera-Amaya O. Neoplasia intraepitelial cervical: estudio cito-colpo-histopatológico. Revista de enfermedades del tracto genital inferior 2008;2:11-17.
- 96. Yañez Miranda R, Rivera-Alvarado J, Aguado-Pérez RA. Correlación clínico-colpo-cito-histologica en pacientes de primera vez, un año de revisión. Revista de enfermedades del tracto genital inferior 2009;3:7-13.
- 97. Torres LA, Plata NP, Cruz TF, et al. Cáncer Ginecológico, 1983-1984. Frecuencia relativa y Resultados de Tratamiento. Unidad de Oncología. Hospital General de México SSA. Rev Med Hosp Gral Méx 1987;50:169-177.
- 98. Nayar SD (editor). The Bethesda System for Reporting Cervical, Vaginal Cytologu Diagnoses: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 3ed, New York: Springer-Verlag; 2004.

- 99. Waxman AG. Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. En: Apgar B, Brotmasn GL, Spitzer M. Editors. Colposcopy: Principles and practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009. p. 201-224.
- 100. Melnikow J, Nuovo J, Willan AR, et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. Obstet Gynecol 1998;92:727-735.
- 101. Ostor AG. Natural history of cervical intraeoithelial neoplasia: a critical review. In J Gynecol Pathol 1993;12:186-192.
- 102. Alonso I, Torné A, Puig-Tontoré LM, et al. High-risk cervical epithelial neoplasia grade 1 treated by loop electrosurgical excision: follow-up and value of HPV testing. Am J Obstet Gynecol 2007;197:359.
- 103. Pretorius RG, Peterson P, Azizi F, et al. Subsequent risk and presentation of cervicak intraepithelial neoplasia (CIN3) or cancer after colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. Am J Obstet Gynecol 2006;195:1260-1265.
- 104. Massad S. High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. En: Apgar B, Brotmasn GL, Spitzer M, editors. Colposcopy: Principles and practices. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009. p. 231-249.
- 105. Pinto AP, Crum CP. Natural history of cervical neoplasia: defining progression and its consequence. Clin Obstet Gynecol 2000;43:352-362.
- 106. Castle PE. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2. Obstet Gynecol 2009;113(1):18-25.







ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados del tratamiento de niños con neuroblastoma en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

Luis Enrique Juárez-Villegas^{a,*}, Marta Zapata-Tarrés^b, Pablo Lezama-del Valle^c y Elías Viramontes-Alma de Coral^d

- ^a Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", México D.F., México
- ^b Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F., México
- ^c Jefatura del Servicio de Cirugía Oncológica, Hospital Infantil de México "Federico Gómez", México D.F., México
- ^d Licenciada en Enfermería, Universidad Autónoma de Nayarit, Nayarit, México

PALABRAS CLAVE

Neuroblastoma; Niños; Tratamiento; México.

Resumen

Introducción: El neuroblastoma (NB) es el tumor maligno extracraneal más frecuente en la edad pediátrica. Los avances en cuanto a la mejoría de la supervivencia de los pacientes con NB no han sido tan sorprendentes como en otras neoplasias malignas. Nuestro objetivo fue describir a los pacientes con NB del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG) y su evolución. Material y métodos: Se incluyeron niños de 0 a 18 años que se diagnosticaron con NB en el HIMFG, de enero de 2002 a diciembre de 2011. Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo y descriptivo analizando las variables demográficas y tasas de sobrevida a través de curvas de Kaplan-Meier.

Resultados: Se analizaron los expedientes de 64 pacientes consecutivos. El 73.4% presentó metástasis al diagnóstico (médula ósea 23.4%, hígado 18.8%, hueso 17.2%, 4.7% sistema nervioso central y el 9.4% en otros sitios). El 87.5% de los pacientes fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante. La supervivencia global de los pacientes con E4 fue de 50% a 120 meses, con E3 de 76.5% a 110 meses, los de etapa 1, 2 y 4S 100% a 120 meses.

Conclusiones: En el HIMFG 3 cuartas partes de los pacientes con NB se presentan con enfermedad metastásica. Los factores pronósticos basados en características clínicas siguen siendo vigentes en nuestro medio.

^{*} Autor para correspondencia: Departamento de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Dr. Márquez N° 162, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06720, México D.F., México. Teléfono: (55) 5228 9917, ext. 2124. Fax: (55) 5761 8974. Celular: (044) 5554060457. Correo electrónico: luisjuarezvillegas@gmail.com (Luis Enrique Juárez-Villegas).

KEYWORDS

Neuroblastoma; Children; Treatment; Mexico.

Treatment results of children with neuroblastoma in the *Hospital Infantil de México* "Federico Gómez"

Abstract

Introduction: Neuroblastoma (NB) is the most frequent extracraneal malignant tumor in childhood. There are not successfully advances in survival of patients with NB like in another cancer. We describe results of patients with NB from Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HIMFG).

Material and methods: We included patients with NB from 0 to 18 years old of HIMFG, diagnosed from January 2002 to December 2011. We analyzed demographic features and survival by Kaplan-Meier curves.

Results: We analyzed 64 consecutive patient's files. The 73.4% of patients have metastatic disease at diagnosis (bone marrow 23.4%, liver 18.8%, bone 17.2%, 4.7% central nervous system, and other sites 9.4%). Neoadjuvant chemotherapy was used in 87.5% of patients. The 120 months overall survival of E1, E2, E4s was 100% and for E4 patients was 50%.

Conclusions: Three quarters of patients with NB present with metastatic disease at the HIMFG. The prognostic factors based on clinical features are still useful in our country.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El neuroblastoma (NB) es el tumor maligno extracraneal más frecuente en la edad pediátrica, es un tumor derivado de las células primordiales de la cresta neural. Este origen así como los patrones de migración de los neuroblastos durante el desarrollo fetal, explican los múltiples sitios anatómicos donde puede presentarse el tumor primario¹. El NB puede presentar características biológicas y clínicas diversas, que van de la regresión espontánea a la enfermedad metastásica diseminada^{2,3}.

Los avances en cuanto a la mejoría de la supervivencia de los pacientes con NB no han sido tan sorprendentes como en otras neoplasias malignas; sobre todo en aquellos que lo presentan después del primer año de vida o tienen tumores metastásicos; sin embargo, se han logrado identificar factores pronósticos basados en hallazgos biológicos, clínicos y genéticos.

El NB es un tumor de la edad pediátrica, de tal forma que el 97% de los pacientes es diagnosticado antes de los 10 años de edad, la edad media al diagnóstico es de 22 meses¹. Se presenta en la misma proporción en niños que en niñas. Debido a que el NB puede originarse en cualquier sitio a lo largo del sistema nervioso simpático, la localización es variada y cambia con la edad.

La estatificación de este tumor ha sido motivo de varias propuestas, las cuales revelan el sentido de confusión en aras de encontrar una clasificación que simplifique la historia natural de la enfermedad, la biología del tumor y los factores pronósticos que permitan al clínico ajustar en cada caso un estadio correcto. Con la intención de uniformar tanto el diagnóstico como los resultados de los diferentes estudios realizados en los pacientes con NB se ha decidido utilizar la estatificación revisada por el sistema de estatificación internacional de NB, que está basada en la evaluación clínica, radiográfica y quirúrgica⁴. Los 3 factores

pronósticos clínicos principales son la edad del paciente, la etapa al diagnóstico y el sitio del tumor primario. La sobrevida libre de enfermedad a 3 años en pacientes con etapas 1, 2 y 4S es de 75% a 90%, mientras que para las etapas 3 y 4 depende de la edad; pacientes con etapa 3 menores de 1 año de edad, tienen entre 80% y 90% de posibilidades de curación y con etapa 4 las posibilidades se refieren entre 60% y 75%. La amplificación de MYCN en células tumorales se encuentra generalmente en pacientes con tumores en etapas avanzadas y se asocia a rápida progresión del tumor y a mal pronóstico independientemente de la edad o etapa del paciente. La deleción del cromosoma 1p se ha encontrado en varios estudios como factor de mal pronóstico; la asociación de la deleción del 1p con la amplificación de MYCN es muy alta8.

El tratamiento del NB comprende las 3 estrategias terapéuticas principales en el manejo del paciente pediátrico con cáncer, que son la cirugía, quimioterapia y radioterapia. La función de cada una de ellas está determinada por la historia natural de cada uno de los casos considerando la etapa, la edad y las características biológicas.

En la actualidad se considera que esas 3 estrategias deben ser complementadas con inmunoterapia, medicina nuclear y trasplante de células progenitoras hematopoyéticas en etapas avanzadas del tumor o en caso de recaída.

En el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" (HI-MFG) se emplea un esquema de quimioterapia basado en los esquemas del POG 8104 y 8441, para etapas 1-2 y 3-4, respectivamente^{9,10} (tabla 1).

Este estudio presenta las características demográficas y resultados del tratamiento en niños con NB tratados en el HIMFG.

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, retrolectivo y longitudinal. Incluimos a todos los pacientes con diagnóstico

28 L. E. Juárez-Villegas et al

Tabla 1 Esquemas de quimioterapia adaptados al riego, empleados en el tratamiento de pacientes con neuroblastoma en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

1 2 3 4 5 6 7 8 0 0 0 0 0 0 0 0 + famida 150 mg/m ² bicina 35 mg/m ²	22 23 24 ❖ ★★
famida 150 mg/m²	* **
•	
hicina 35 mg/m ²	
•	
no 90 mg/m²	
do 100 mg/m ²	
se repite por 4 veces	
Esquema para etap	pas 3 y 4
	Brazo B
1 2 3	22 23 24 25 26
↔ ≎◆	$\bullet \bullet \ \odot \ \odot \ \odot$
famida 2 g/m²	
100 mg/m ²	
oicina 40 mg/m²	
o 150 mg/m ²	
1	do 100 mg/m² se repite por 4 veces Esquema para etal 1 2 3

y tratamiento en el HIMFG entre enero de 2002 y diciembre de 2011. Todos tenían el diagnóstico confirmado de NB, eran menores de 18 años de edad y de cualquier género. Se analizaron las variables de edad, sexo, sitio primario, etapa, tratamiento, recaída, estado actual. La sobrevida global y libre de enfermedad se analizó a través de las curvas de Kaplan-Meier.

Resultados

Se analizaron los expedientes de 64 pacientes consecutivos (tabla 2). El 57.8% fueron masculinos con una relación niño:niña de 1.36:1. La edad promedio al diagnóstico fue 69.23 meses, con un mínimo de 2 y un máximo de 183.

La distribución de acuerdo al sitio primario fue la siguiente: suprarrenal en 29 casos (45.3%), retroperitoneal en 16 casos (25%), paraespinal en 7 casos (10.9%), cervical en un caso (1.6%), mediastinal en 10 casos (15.6%) y pélvico en un caso (1.6%).

Los síntomas principales al diagnóstico fueron presencia de tumor en 59 pacientes (92.2%), fiebre en 20 casos (31.3%), dolor en 45 casos (70.3%), manifestaciones hematológicas en 12 (18.8%), síndrome de vena cava superior en 2 casos (3.1%), síndrome de Kinsbourne en 3 pacientes (4.7%), ojos de mapache en uno (1.6%) y síndrome de Pepper en un paciente (1.16%).

Tabla 2 Características de los pacientes con neuroblastoma en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez", 2006-2011

		Porcentaje
Característica clínica N=64	N	(%)
Edad en meses (media)	69.23	
Mínimo-máximo	(2-183)	
Sexo		
Masculino	37	57.8
Síntomas al diagnóstico		
Masa palpable	59	92.2
Fiebre	20	31.3
Dolor	45	70.3
Manifestaciones hematológicas	12	18.8
Síndrome de vena cava superior	2	3.1
Síndrome de Kinsbourne	3	4.7
Ojos de mapache	1	1.6
Síndrome de Pepper	1	1.6
Sitio primario		
Suprarrenal	29	45.3
Retroperitoneal	16	25
Paraespinal	7	10.9
Cervical	1	1.6
Mediastinal	10	15.6
Pélvico	1	1.6
Etapa		
E1	5	7.8
E2	6	9.4
E3	17	26.6
E4	35	54.7
E4S	1	1.6
Estado actual		
Vivo sin enfermedad	10	15.6
Vivo con enfermedad	33	51.6
Muerto con enfermedad	7	10.9
Muerto por progresión	14	21.9
Histología		
Neuroblastoma indiferenciado	23	36
Neuroblastoma parcialmente	25	39
diferenciado		
Neuroblastoma diferenciado	14	22
Ganglioneuroblastoma	2	3

El abordaje al diagnóstico del paciente fue biopsia en el 64% y resección completa inicial en el 26%.

El subtipo histológico descrito fue 36% indiferenciado, 39% parcialmente diferenciado, 22% diferenciado y ganglioneuroblastoma 3%. La distribución por etapas fue la siguiente: E1 7.8%, E2 9.4%, E3 26.6%, E4 54.7% y E4S 1.6%.

El 73.4% presentó metástasis al diagnóstico (médula ósea 23.4%, hígado 18.8%, hueso 17.2%, sistema nervioso central 4.7% y el 9.4% en otros sitios). El 87.5% de los pacientes fueron tratados con quimioterapia neoadyuvante. El 7.8% recibieron radioterapia como parte de la consolidación del tratamiento, 3.1% recibió radioterapia como paliación y el resto no se radió.

La supervivencia global de los pacientes con E4 fue de 50% a 120 meses, con E3 de 76.5% a 110 meses, los de etapa 1, 2 y 4S 100% a 120 meses (fig. 1).

El estado actual de los pacientes al momento del corte fue el siguiente: vivo sin enfermedad (15.6%), vivo con enfermedad (51.6%), muerto con enfermedad por toxicidad (10.9%) y muerto por progresión (21.9%). En este grupo de pacientes no se detectó ningún caso de abandono.

Discusión

Actualmente se reportan tasas de curación de más del 81% para la mayoría de las neoplasias malignas en la edad pediátrica; aunque siguen existiendo diferencias sustanciales relacionadas a factores como el origen de los pacientes, por ejemplo, esta supervivencia libre de enfermedad a 5 años (81%) no es la misma que en pacientes hispanos en Estados Unidos (74%)¹¹.

De la misma forma entre los diferentes tipos de cáncer en la niñez se reportan resultados muy diferentes; mientras que el tumor de Wilms alcanza tasas de curación por arriba del 90% independientemente de la etapa, en el NB avanzado no se alcanza más del 40% de supervivencia libre de enfermedad a 5 años, ni en las mejores series¹.

La presentación clínica del NB es muy variable y puede manifestarse como un tumor que remite espontáneamente o como un tumor metastásico. Además, presenta grados de diferenciación y maduración celular que le confieren características biológicas muy variables, presentando una amplia gama de manifestaciones. Estas características son importantes, ya que la variabilidad en la biología del NB influye de manera determinante en el pronóstico. Por ejemplo, los NB que se presentan en pacientes menores de un año, tienen un pronóstico favorable, casi de manera independiente de la etapa. En contraparte, los pacientes mayores de 18 meses con NB en etapa 4, tienen tasas de supervivencia libre de enfermedad muy bajas.

Se ha relacionado desde hace más de 20 años al gen MYCN con el pronóstico del NB. La amplificación de más de 10

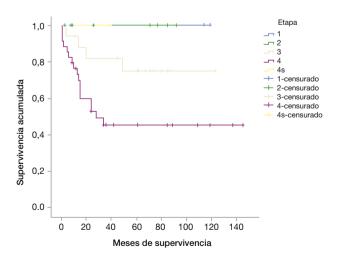


Figura 1 Supervivencia global de los 64 pacientes con neuroblastoma analizados en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

copias de este gen se ha asociado a mal pronóstico independientemente de la etapa, aunque normalmente se encuentran más copias en etapas 3 y 4¹². Este oncogén es identificado a través de cariotipo; sin embargo este debe ser realizado en la muestra del tumor, actualmente en nuestro país este método diagnóstico no está generalizado.

Se considera al MYCN como el principal factor pronóstico en pacientes con NB, seguido de la edad, etapa y otras variables clínicas y de laboratorio. Estos factores se encuentran íntimamente relacionados entre sí, de tal forma que un NB en etapa 1 normalmente no presenta amplificación de MYCN y regularmente se presenta en paciente de menor edad, en contraparte los tumores en etapa 4 se asocian a mayor número de copias de MYCN y a edades mayores de 18 meses.

En la mayor parte del país, como en el HIMFG no contamos con la determinación de *MYCN* en el tejido del NB, por lo tanto hasta este momento no se pueden estandarizar los factores pronósticos como en centros que tratan niños con cáncer en otros países. Sin embargo, hemos encontrado que el empleo de los factores pronósticos clínicos nos han reportado resultados parecidos a los referidos por grupos que si emplean la determinación de *MYCN*.

La determinación del pronóstico la establecemos principalmente en relación a la edad y etapa clínica del tumor. Con estos criterios hemos alcanzado supervivencia similar a la reportada en la literatura a pesar de no contar con la caracterización genética del NB; así, los pacientes con etapas 1, 2 y 4S alcanzan supervivencia del 100% a 120 meses y los pacientes con etapa 4 logran el 50% al mismo tiempo de seguimiento. Una parte de este grupo de pacientes (E4) aún se encuentra en tratamiento debido a que tomamos como seguimiento un año únicamente, lo que podría sesgar los resultados. En la figura 2 se muestra la supervivencia libre de recaída de los pacientes analizados, en esta se observa cómo se mantiene alta la supervivencia de los pacientes con etapas tempranas. En contraste, los pacientes con etapas 3 y 4, presentan una disminución de la supervivencia ligada a la presencia de recaída; sin embargo, esta recaída se presenta de manera tardía en un gran número de pacientes. Esto favorece la administración de un nuevo esquema de quimioterapia, con el que los pacientes mantienen condiciones clínicas estables, llegando incluso a completar dicho esquema.

Consideramos que uno de los factores que favorecieron la evolución de nuestros pacientes fue el abordaje quirúrgico oportuno, que aunque no se refiere como factor pronóstico determinante de la supervivencia, en nuestra experiencia si puede modificar la evolución y consecuentemente el pronóstico de los pacientes con NB. En un reporte futuro se analizará la influencia que tiene la resección oportuna del tumor residual en la supervivencia de los pacientes con NB en etapas avanzadas.

El hecho de no contar con la determinación de factores genéticos no influye en la evolución y supervivencia de nuestros pacientes; sin embargo, esto no impide que en un futuro cercano contemos con la totalidad de estudios diagnósticos en nuestros pacientes para mejorar nuestra atención, tratamiento y supervivencia. Pero, consideramos que en centros como el nuestro, los factores pronósticos clínicos y de laboratorio siguen teniendo demasiada importancia para el manejo de pacientes con NB.

30 L. E. Juárez-Villegas et al

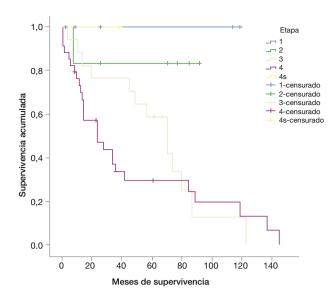


Figura 2 Supervivencia libre de recaída de los 64 pacientes con neuroblastoma ajustado por etapa.

Conclusiones

En el HIMFG, 3 cuartas partes de los pacientes con NB se presentan con enfermedad metastásica. Los factores pronósticos basados en características clínicas siguen siendo vigentes en nuestro medio y muestran que en países sin todos los recursos para realizar estudios citogenéticos, es posible tener sobrevidas aceptables en los pacientes basándonos en la clínica.

Esto no debe eliminar el esfuerzo por luchar en conseguir lo necesario para caracterizar de la mejor manera a todos los pacientes, para en un futuro lograr que todos tengan acceso a la mejor opción de tratamiento.

Aún en pacientes con recaída, las posibilidades de control de la enfermedad son altas, lo que permitiría emplear nuevas estrategias terapéuticas, como la inmunoterapia y el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, et al. Neuroblastoma. In: Poplack DG, Pizzo PA, editors. Principles and Practice of pediatric oncology, 6th edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 886-922.
- Beckwith J, Perrin E. In situ neuroblastomas: a contribution to the natural history of neural crest tumors. Am J Pathol 1963;43:1089.
- Ikeda Y, Lister J, Bouton JM, et al. Congenital neuroblastoma, neuroblastoma in situ, and the normal fetal development of the adrenal. J Pediatr Surg 1981;16:636.
- Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F. Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol 1993;11:1466.
- Jereb B, Bretsky SS, Vogel R, et al. Age and prognosis in neuroblastoma: review of 112 patients younger than 2 years. Am J Pediatr Hematol Oncol 1984;6:233.
- Coldman AJ, Fryer CJH, Elwood JM, et al. Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, tumor site, and sex on prognosis. Cancer 1980;46:1896.
- Chan HS, Gallie BL, DeBoer G, et al. MYCN protein expression as a predictor of neuroblastoma prognosis. Clin Cancer Res 1997;3:1699-706.
- Carén H, Fransson S, Ejeskär K, et al. Genetic and epigenetic changes in the common 1p36 deletion in neuroblastoma tumours. Br J Cancer 2007;97:1416-1424.
- Castleberry RP, Shuster JJ, Smith EI. The Pediatric Oncology Group experience with the international staging system criteria for neuroblastoma. Member Institutions of the Pediatric Oncology Group. J Clin Oncol 1994;12:2378-2381.
- Shuster JJ, Cantor AB, McWilliams N, et al. The prognostic significance of autologous bone marrow transplant in advanced neuroblastoma. J Clin Oncol 1991;9:1045-1049.
- Bathia S. Disparities in Cancer Outcomes: Lessons Learned from Children with Cancer. Pediatr Blood Cancer 2011;56:994-1002.
- Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, et al. Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. N Engl J Med 1985;313:1111-1116.







ARTÍCULO ORIGINAL

Retraso en el diagnóstico y en la referencia oportuna del niño con cáncer a un centro especializado en atención oncológica pediátrica. Experiencia del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE

Yadira Janet González-Paredes^a, Farina Esther Arreguín-González^b, Sandra Flor Páez-Aguirre^b, Guadalupe Frías-Vázquez^b y Marta Zapata-Tarrés^{c,*}

- a Residencia de 2 $^\circ$ año de la Especialidad de Pediatría, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México
- ^b Servicio de Oncología, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México
- ^cServicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Eficacia diagnóstica; Diagnóstico oportuno; Cáncer; Niños; México.

Resumen

Introducción: El cáncer es la segunda causa de muerte en los niños. El pronóstico ha mejorado gracias al manejo integral y multidisciplinario. En los países en vías de desarrollo persiste un retraso en la referencia oportuna a las unidades de atención, lo que ensombrece el pronóstico. Objetivo: Conocer el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y signos de la enfermedad y el diagnóstico definitivo de cáncer.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo y analítico en 456 expedientes de pacientes pediátricos (edad de un día a 15 años) con cáncer, en el Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE, en un periodo de 10 años correspondientes de mayo del 2003 a mayo del 2013.

Resultados: La distribución de los diagnósticos fue similar a lo reportado en la literatura. La mayor parte de nuestros derecho-habientes proviene del Distrito Federal. El 26.5% acudió en los primeros 5 días al médico a partir del primer síntoma; del primer médico hasta la atención en Tercer Nivel, encontramos un promedio 105 días (mínimo 68 y máximo 240). Mientras que el tiempo transcurrido del Tercer Nivel al diagnóstico anatomopatológico, el promedio fue de 9 días (mínimo 5 y máximo 14). El promedio de número de médicos que se visitaron previos a ser enviados al Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", del ISSSTE fue de 4 (mínimo de 2 máximo 20).

Conclusión: Existe un retraso en la referencia oportuna del niño con cáncer al Tercer Nivel de atención. Deben implementarse más cursos de capacitación continua para el personal médico y administrativo de primer contacto para el diagnóstico y referencia, oportunos.

^{*} Autor para correspondencia: Av. Insurgentes Sur N° 3700-C, Colonia Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530, México D.F., México. Celular 5554184099 (Marta Zapata-Tarrés).

32 Y. J. González-Paredes et al

KEYWORDS

Diagnosis delay; Cancer; Children; Mexico. Delayed in the diagnosis and in the convenient reference of the children with cancer to a specializing Pediatric Oncology care center. Experience at *Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE*

Abstract

Introduction: Cancer is the second cause of death in childhood. Prognosis has improved thanks to multidisciplinary treatment. In developing countries there is a delay in the reference of patients to specialized medical centers in pediatric cancer treatment thus worsening the prognosis

Objective: To describe the time between the beginning of symptoms and signs of illness and the final definitive diagnosis of cancer.

Material and methods: Medical records of 456 pediatric patients with cancer treated in the last 10 years at the Oncology Department of Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" of ISSSTE were reviewed.

Results: Diagnosis distribution was similar to the one described in the literature. Most of our patients came from the Mexico City. The 26.5% consulted a medical doctor within the first five days of the first symptom. From the first doctor to the cancer unit we found an average delay of 105 days (minimum 68 y maximum 240) while the delay from the cancer unit to the definitive diagnosis of cancer took 9 more days (minimum 5 and maximum 14). The average number of doctors that patients consulted before their arrival to the Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" of ISSSTE was 4 (minimum 2 maximum 20).

Conclusion: There is an important delay in the reference of sick children to a cancer unit. We must consider a better education of medical and administrative personal in order to give a better attention.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El cáncer se define como un grupo amplio y heterogéneo de enfermedades cuyo factor común es un desequilibrio que se produce en la relación proliferación/muerte celular a favor de la acumulación de células aberrantes, provocado por mecanismos genéticos o epigenéticos¹.

Es una enfermedad cuya incidencia es aproximadamente de 1 por cada 7,000 niños en Estados Unidos. Sin embargo, sigue siendo la causa más frecuente de fallecimiento por enfermedad en el periodo comprendido entre el año y los 14 años de vida². No obstante, el pronóstico de los niños diagnosticados con cáncer ha mejorado de forma significativa, en los años 60´s la supervivencia a 5 años era inferior al 30%³. Desde entonces, ha habido un incremento en la supervivencia de los niños con cáncer, siendo actualmente de 80% a nivel mundial⁴6.

Sin embargo, esta supervivencia lograda puede verse afectada si el diagnóstico de cáncer es retrasado o no es sospechado, ya sea por los médicos de primer contacto o porque los mismos sistemas de salud en su intento de proporcionar la atención médica adecuada, clasifican la atención y pueden favorecerlo. En México, la atención médica se divide en 3 niveles. El primero atiende a pacientes en la comunidad siendo generalmente el primer contacto, resolviendo la mayoría de las enfermedades comunes, estableciendo estrategias de prevención y derivando a aquellos que ameriten un estudio más profundo a un Segundo Nivel de atención. En el Segundo Nivel, se atienden las 4 especialida-

des básicas: Ginecología, Pediatría, Medicina Interna y Cirugía. El Tercer Nivel recibe a pacientes con enfermedades complejas que requieren tratamientos de alta especialidad de las 4 especialidades básicas. El primer contacto de un enfermo con el médico puede suceder en cualquiera de éstos 3 niveles, siendo los 2 últimos los que con mayor posibilidad pueden ofrecer un diagnóstico y tratamiento oportunos a las enfermedades complejas como el cáncer, siempre que estos enfermos no sean retrasados en algún punto de la referencia a la atención especializada.

En México, la Ley General de Salud, en el capítulo II referente a la Atención Médica, Artículo 32, define a la atención médica como el conjunto de servicios que se proporcionan a los individuos, con el fin de proteger, promover y restaurar su salud. Las actividades de la atención médica son: preventivas, curativas, rehabilitación y paliativas. El Capítulo III, Artículo 34 refiere que los servicios de salud se clasifican en: aquellos dirigidos a la población en general, aquellos dirigidos a derecho-habientes de instituciones públicas (como es el caso del Instituto de Seguridad Social al Servicio de los Trabajadores del Estado, ISSSTE), sociales y privadas, y otros que se presten de conformidad con lo que establezca la autoridad⁷.

El Capítulo IV, Artículos 38 a 42, referente a la Disposiciones para la Prestación de Servicios de Hospitales define los niveles de atención como un conjunto de establecimientos de salud con niveles de complejidad necesaria para resolver con eficacia y eficiencia las necesidades de salud de diferente magnitud y severidad de la población, constituyendo una de las formas de Organización de los Servicios de Salud, y las divide en Primer Nivel, cuyas principales actividades son promoción y protección específica, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de las necesidades de salud más frecuentes; Segundo Nivel se enfoca a la promoción, prevención y diagnóstico de la salud, las cuales brindarán acciones y servicios de atención ambulatoria especializados y de hospitalización a pacientes derivados del Primer Nivel o de los que se presentan de modo espontáneo con urgencias; Tercer Nivel está fundamentalmente orientado a la formación de recursos humanos especializados, a la investigación, y a la atención de alta especialidad⁸.

Pollono et al. evaluó el funcionamiento del Primer Nivel de atención llegando a la conclusión de que aún no se logra cubrir la totalidad de los objetivos asistenciales para cada paciente^{9,10}. Idealmente un paciente pediátrico con sospecha de cáncer, debería ser canalizado directamente de la clínica, sin embargo por causas aún no analizadas esto no sucede¹¹⁻¹⁴. Un análisis subjetivo consideró que la causa principal de estos resultados adversos fue el descuido del "entorno" del paciente, así como del desconocimiento de la patología oncológica por parte del médico general o del pediatra de primer contacto. En opinión de los integrantes de la clínica, una serie de factores socioeconómicos, administrativos y médicos son los principales responsables de esto, factores que no han sido medidos y delimitados¹⁵⁻¹⁷.

En especial, el diagnóstico inicial de los tumores pediátricos no es fácil pues los síntomas pueden ser muy inespecíficos y coincidir con los de otras enfermedades banales y además, no existen métodos de detección precoz bien establecidos como en los adultos. Se considera "tiempo hasta el diagnóstico" el que transcurre entre la detección de los primeros síntomas de cáncer hasta que se realiza el diagnóstico del mismo; por tanto un retraso en el diagnóstico se produciría por un incremento en el tiempo desde los primeros síntomas hasta el primer contacto con el médico (retraso debido al paciente), o bien en el transcurrido desde la visita inicial al diagnóstico de cáncer (retraso por el médico o el sistema sanitario). En el retraso en el diagnóstico se ha visto que influyen varios factores:

- La edad: los niños pequeños se diagnostican antes que los mayores o los adolescentes, pues los padres les observan más estrechamente y perciben antes los síntomas y signos de un posible tumor; los niños mayores tienen menor control parental y en ocasiones pueden ocultar los síntomas de la enfermedad.
- 2. El tipo de neoplasia maligna: algunos tumores como los que se presentan con una masa abdominal (tumor de Wilms, neuroblastoma, linfomas), se diagnostican en general antes pues los padres les tocan el abdomen al bañarlos, el pediatra en la exploración rutinaria, etc. Las leucemias se presentan con síntomas inespecíficos, pero un hemograma puede ayudar en el diagnóstico temprano.

Otros tumores sin embargo se diagnostican generalmente con más retraso por la ausencia de síntomas específicos y de signos objetivos en la exploración (tumores cerebrales, tumores óseos y linfoma de Hodgkin).

 Otros factores retrasan el diagnóstico como los socioeconómicos, la falta de acceso a los servicios médicos y el bajo nivel cultural. El Sistema Nacional de Salud Mexicano en el año 2007, implementó el programa para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia mediante 29 consejos estatales, los cuales promueven: la capacitación del personal de salud, el registro en línea del cáncer infantil y de la adolescencia, la estandarización de la atención e investigación mediante la creación de manuales, y la difusión a la población general de los signos de alarma de cáncer en menores mediante carteles y calendarios ¹⁸⁻²⁰. Este sistema hace mayor énfasis en los hospitales de asistencia pública a no derecho-habientes.

El descenso de la mortalidad por tumores en la infancia ha sido consecuencia de la investigación de nuevos y mejores procedimientos diagnósticos y terapéuticos, y el desarrollo de nuevas terapias de soporte²¹⁻²³. El cáncer infantil más frecuente en nuestro país es la leucemia aguda (23%), seguidas de los tumores del sistema nervioso central (18%), linfomas (13%), tumores óseos (8%) y tumores renales (6%). Otros tumores menos frecuentes son el retinoblastoma, los tumores hepáticos y los tumores germinales, entre otros²⁴⁻²⁶.

El Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE fue inaugurado en 1961, actualmente es el centro de una red hospitalaria pública con 6 hospitales de zona en la Ciudad de México y 48 clínicas en sus distintas delegaciones. Si bien, existen oncólogos pediatras en algunas instituciones del ISSSTE en el país, es el Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", el principal lugar de referencia a nivel nacional para los niños derecho-habientes con cáncer. En el Servicio de Oncología Pediátrica, se reciben al año aproximadamente 60 pacientes menores de 18 años con cáncer²⁷.

El diagnóstico oportuno es muy importante porque puede asociarse con un mejor pronóstico, puede permitir que los tratamientos sean menos intensos y el paciente pueda sufrir menos complicaciones y secuelas por el propio tumor y por el tratamiento aplicado. Por tal motivo, es indispensable la necesidad de utilizar el Primer Nivel de atención para la referencia oportuna del paciente con sospecha de cáncer a las unidades de alta especialidad²⁸⁻³¹. Las características geo-demográficas de México, la dispersión de la población, las diferencias entre las entidades federativas y las condiciones de comunicación y transporte, explican en parte la dinámica histórica de la disgregación de estos 3 niveles de atención^{32,33}.

El objetivo del presente artículo es conocer el tiempo transcurrido entre los primeros signos y síntomas del paciente pediátrico con sospecha de cáncer y el diagnóstico definitivo.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo, retrolectivo y descriptivo de 456 expedientes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico histopatológico de cáncer, entre enero del 2003 y enero del 2013. No se incluyeron pacientes con diagnóstico de leucemia, ya que estos son atendidos por el Servicio de Hematología Pediátrica. Realizamos estadística descriptiva con promedios, medianas, desviación estándar y mínimos y máximos. Asimismo, establecimos porcentajes en los diferentes subgrupos de diagnóstico. Se realizaron tablas y gráficas de caja y bigotes para representar la información.

34 Y. J. González-Paredes et al

Resultados

Se revisaron 456 expedientes de pacientes menores de 18 años con diagnóstico histopatológico de cáncer.

En la población estudiada, el género predominante fue el masculino con una frecuencia de 264 casos (57.9%), mientras en el género femenino se reportan 192 casos (42.1%), con una relación 1:1.3. Se observa un marcado predominio del género masculino sobre el femenino en todos los tipos de tumores, mostrando mayor ventaja en el linfoma de Hodgkin (86.7%) y linfoma no Hodgkin (75.0%), a excepción del neuroblastoma que muestra igualdad entre ambos géneros y los otros tumores, donde han sido incluidos el rabdomiosarcoma, meduloblastoma y osteosarcoma, donde existe predominio del género femenino con 66.7% (tabla 1).

La distribución de los pacientes según su grupo de edad fue la siguiente: lactante (1 a 24 meses) que correspondió al 3.2%, preescolar (2 a 6 años) 10.5%, escolares (de 7 a 12 años) 48.7% y adolescentes 37.9% (13 años a menor de 18 años). El paciente más joven fue de 9 meses y el mayor de 18 años (límite de edad para ser atendidos en el Servicio de Oncología).

Se evidencian diferencias marcadas en la distribución de los distintos tipos de neoplasias según el grupo etario, encontrándose en el linfoma de Hodgkin superioridad del grupo escolar y preescolar con 5.9% (N=27) y 2.9% (N=14), respectivamente, en el linfoma no Hodgkin el grupo predominante fue el escolar con 2.8% (N=13); mientras que en el resto de los tumores presentaron mayor diversidad, encontrando en el tumor de Wilms mayor frecuencia en el grupo de preescolares y lactantes con 6.59% (N=30) y 1.7.% (N=8), respectivamente; en el sarcoma de Ewing, los adolescentes presentaron mayor proporción con 22 pacientes (4.6%) y en

Tabla 1 Incidencia de tumores en base al género

		Sexo			
		Femenino	Masculino	Total	
	LNH	13	28	41	
	LH	21	31	52	
	SNC	81	79	140	
	GONADALES	17	15	32	
	RENALES	19	19	38	
DX	Hepáticos	4	4	8	
DΛ	HCL	7	13	20	
	RMS	16	22	38	
	OSM	12	12	24	
	TNEP	10	8	18	
	RTB	16	14	30	
	OTROS	7	8	15	
Total		192	264	456	

LNH: linfoma no Hodkin; LH: linfoma de Hodkin; SNC: sistema nervioso central; HCL: histiocitosis de células de Langerhans; RMS: rabdomiosarcoma; OSM: osteosarcoma; TNEP: tumor neuroectodérmicos primitivos; RTB: retinoblastoma.

el neuroblastoma prevaleció el grupo preescolar con 10 pacientes (2.1%).

Asociando la escolaridad de los padres y el diagnóstico de cáncer en edades pediátricas, observamos que el 93.6% cuentan con licenciatura observándose una correlación positiva (tabla 2). El ISSSTE atiende a trabajadores del gobierno con una probabilidad mayor de profesionistas en los diferentes puestos de trabajo, por lo que la gran mayoría cuenta con un nivel sociocultural alto, y esto le da cierto estrato además de acceso a la información, por lo que tienen mayor capacidad para detectar aquellos síntomas que no son normales. Por otro lado, no hay una correlación entre mayor nivel de estudios y mayor probabilidad de un hijo con cáncer.

En cuanto al lugar de procedencia de nuestros derechohabientes, el 25% provenían del Distrito Federal, seguido por el Estado de México 46 (10.1%) y en tercer lugar el estado de Hidalgo 32 (7%). La cuarta parte de los pacientes son originarios del Distrito Federal y el resto de la zona centro del país. Esto se debe a la cercanía geográfica, sin embargo, debemos recordar que es un hospital de referencia del país por tanto encontramos pacientes de los diferentes estados donde no hay un Servicio de Oncología Pediátrica (fig. 1).

La frecuencia de los tumores según el diagnóstico anatomopatológico convencional fue la siguiente: el 24.6% correspondió a tumores del sistema nervioso central (n=112), linfomas el 20.4% (n=93), de los cuales 41 (9%) fueron no Hodgkin y 52 (11.4%) Hodgkin, tumores neuroectodérmicos primitivos 10.1% (n=46), tumores renales 20.4% (n=93), rabdomiosarcoma 8.3% (n=38), tumores germinal 7% (n=32), retinoblastoma 6.6% (n=30), osteosarcoma 5.3% (n=24), histiocitosis de células de Lagerhans (4.4%), otros tumores menos frecuentes como son tumor papilar de tiroides, páncreas, entre otros fueron 3.3% (n=15) y tumores hepáticos 1.8% (n=8) (tabla 3).

El promedio de médicos a los que acudieron los niños antes de llegar al Tercer Nivel fue de 4, con una moda de 6 (fig. 2). Este valor tiene una asociación estadísticamente significativa con la escolaridad de los padres. Aunque no

Tabla 2 Escolaridad de los padres Escolaridad del padre Frecuencia Porcentaje **Bachillerato** 15 3.3 2 Desconoce 4 Válidos Licenciatura 439 96.3 Total 100.0 456 Escolaridad de la madre Frecuencia Porcentaje **Bachillerato** 17 3.7 Licenciatura 439 96.3 Válidos 96.3 Total 456 100.0

Tabla 3	Frecuencia de	presentación	de l	los tumores
---------	---------------	--------------	------	-------------

		Frecuencia	Porcentaje
	LNH	41	9.0
	LH	52	11.4
	SNC	112	24.6
	Gonadales	32	7.0
	Renales	38	8.3
	Hepáticos	8	1.8
Válidos	HCL	20	4.4
	RMS	38	8.3
	OSM	24	5.3
	TNEP	46	10.1
	RTB	30	6.6
	Otros	15	3.3
	Total	456	100.0

LNH: linfoma no Hodkin; LH: linfoma de Hodkin; SNC: sistema nervioso central; HCL: histiocitosis de células de Langerhans; RMS: rabdomiosarcoma; OSM: osteosarcoma; TNEP: tumor neuroectodérmicos primitivos; RTB: retinoblastoma.

contamos con una valoración por trabajo social para conocer las características sociodemográficas de los padres, el tener una licenciatura podemos inferir que cuentan con un nivel sociocultural, acceso a la información, lo cual se ve reflejado en el número de médicos buscados.

Observamos que el principal sitio de referencia a nuestro Centro Médico es el Distrito Federal, correspondiendo al 10% de la población general. En cuanto a los intervalos de tiempos, el 26.5% acudió en los primeros 5 días al médico a partir del primer síntoma (fig. 2); del primer médico hasta la atención en Tercer Nivel, encontramos un promedio 105 días (fig. 3). Mientras que el tiempo transcurrido del Tercer Nivel al diagnóstico anatomopatológico el promedio es de 9 días (fig. 4). El número de médicos que visitaron tenemos como mínimo 2 y máximo 20, con promedio de 3.8 y una moda de 6 médicos.

Los médicos que valoraron a los pacientes fueron médico de primer contacto (pediatras y médico generales), cuyos diagnósticos presuntivos fueron infecciones repetitivas que no cedían a tratamientos convencionales, otro porcentaje sin diagnóstico, entre otros. Los datos que se refieren en general previo al diagnóstico de un tumor maligno se desglosan en la discusión.

Discusión

El diagnóstico oportuno del cáncer es un objetivo fundamental en Oncología, porque permite realizar un tratamiento menos agresivo y con menos secuelas. En consecuencia, el pronóstico puede mejorar, y una cura puede ser alcanzada con mínimos efectos secundarios y secuelas. Uno de los aspectos más importantes del registro de los casos de cáncer en general y en particular de los niños y adolescentes, es la calidad de los datos registrados en los hospitales donde re-

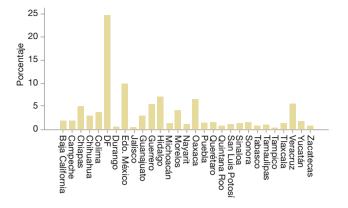


Figura 1 Estados de la República de origen de los pacientes.

ciben atención médica^{34,35}. Nuestro objetivo fue conocer el tiempo transcurrido entre la sospecha de cáncer y el diagnóstico final en la población infantil del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE, demostrando la existencia de un retraso significativo en el inicio de tratamiento va sea por el entorno del paciente o el ámbito médico, generando este retraso una repercusión directa en el inicio del tratamiento y por tanto en el pronóstico³⁶. Es muy difícil conocer todos los casos de cáncer que se presentan en una comunidad. Existe en el país un sistema de Registro Nacional que únicamente incluye a los pacientes atendidos por salubridad y cubiertos por el Seguro Popular; este registro no incluye al ISSSTE, Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS), y particulares (PEMEX, Naval y Ejército), por lo que es indispensable realizar un sistema de registro para conocer con veracidad el número de nuevos casos de niños y adolescentes con cáncer y poder tener datos epidemiológicos confiables^{37,38}.

El tiempo transcurrido entre el comienzo de las manifestaciones clínicas y el diagnóstico final de cáncer varía entre países. Esto es por el sistema de salud de cada nación. Por ejemplo, Mehta et al. sugiere que un sistema de salud como el de Canadá, pudiera retrasar el diagnóstico de cáncer, ya que existen médicos no especialistas que revisan a los pacientes en muchas más ocasiones (quizás por exceso de confianza de las familias) antes de ser llevados con un subespecialista, a diferencia de los estadounidenses, donde los pacientes asegurados pueden acceder a oncólogos directamente^{39,40}.

Una incorrecta interpretación de los signos o síntomas del cáncer dadas a conocer en forma ambigua por los pacientes y/o los padres aunada a la falta de conocimiento o sospecha de los médicos de primer contacto pueden llevar a un diagnóstico tardío. La relación entre los síntomas y el retraso en el diagnóstico es confundida por la asociación que los síntomas con otros factores. El retraso en el diagnóstico también puede ser influido por la edad del paciente, ya que algunas neoplasias pueden ser identificadas de forma más precoz porque los padres revisan diariamente a sus niños y lo detectan a tiempo (como es el caso del tumor de Wilms) a diferencia de aquellos pacientes en edad adolescente que por características propias de la edad como vergüenza, desconocimiento, falta de cultura médica, no acuden al médico

36 Y. J. González-Paredes et al

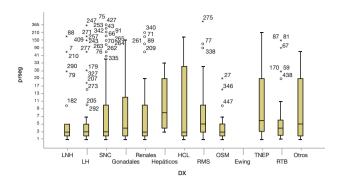


Figura 2 Tiempo desde el primer síntoma hasta acudir al primer médico.

regularmente y no son explorados por los padres^{28,41,42}.

El retraso en el diagnóstico puede estar influido en forma importante por el nivel socioeconómico y cultural de los padres y su acceso a los servicios de asistencia sanitaria^{43,44}. Una vez que los pacientes entran en el sistema de salud, el retraso puede estar influenciado por el trámite que debe de realizarse antes de que el paciente sea valorado por un subespecialista. Para esto, antes debe de sospecharse en algún proceso oncológico y ser enviado a los diferentes niveles de atención mencionados previamente, con los subsecuentes trámites administrativos que muchas veces retrasan el diagnóstico y/o tratamiento⁴¹. Sin embargo, debemos conocer los datos clínicos que nos orientan a poder sospechar y diferenciar un proceso benigno de uno maligno como son los siguientes:

Cefalea de predominio matutino y/o que despierta al niño por la noche, vómitos en escopetazo y papiledema. Sin embargo, la tríada clásica sólo aparece en un tercio de los niños afectos de tumor cerebral. Es importante conocer los datos clínicos específicamente la exploración neurológica que nos podría ayudar a orientarnos en un proceso benigno y uno maligno. La *fiebre* es un hallazgo frecuente en el niño con cáncer, especialmente leucemias y linfomas; es habitual que se asocie a otras manifestaciones como dolores músculo-esqueléticos, astenia, pérdida de peso o palidez. *Linfa*denopatías persistente durante más de 4 a 6 semanas o progresivas y sin respuesta a antibióticos. Ante la duda, se debe realizar biopsia del ganglio. Otro cuadro clínico es el secundario a masas. Las *masas mediastinales* que se manifiestan por obstrucción de la vía aérea superior ocasionando tos, disnea, estridor, afonía-disfonía, edema facial y cervical, derrame pleural o pericárdico maligno y en el mediastino posterior, compresión vertebral o de raíz nerviosa, disfagia. Las *masas abdominales* malignas pueden ser: en menores de un año neuroblastoma, hepatoblastoma y tumor de células germinales; entre uno y 4 años tumor de Wilms y neuroblastoma; y en niños mayores, linfomas, sobre todo tipo Burkitt v también rabdomiosarcomas. Las masas pélvicas se caracterizan por presentar: masa abdominal palpable, tumor accesible por tacto rectal, tumor que protruye por la vagina, hemorragia vaginal, disuria, retención de orina o estreñimiento persistente.

El dolor óseo o muscular en los procesos malignos se caracteriza por ser difuso o multifocal, asimétrico, puede ser

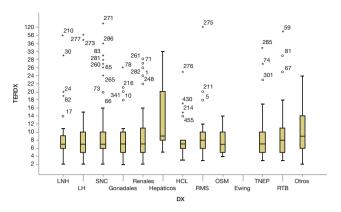


Figura 3 Tiempo desde el primer médico hasta el Tercer Nivel.

al inicio intermitente y luego hacerse persistente, interrumpe el sueño e incluso se intensifica por la noche.

Se cree que los retrasos en el diagnóstico llevarían a un peor pronóstico, sin embargo, pocos estudios han sido diseñados específicamente para investigar esta suposición. En un estudio realizado por Saha et al. en 1991, demostró que no se puede hacer una correlación positiva entre la longitud de tiempo de retraso y el resultado. Esto sugiere que la naturaleza y la epidemiología de la enfermedad son determinantes para el tiempo de retardo. Es probable que en algunos casos el papel del médico general, pueda afectar significativamente el tiempo de retardo⁴³. La detección precoz y la derivación oportuna son claves para mejorar la supervivencia en menores de 18 años. En México, uno de los principales obstáculos para el diagnóstico precoz es la falta de conocimiento de la enfermedad y esto se observa en un estudio realizado por Leal et al., quienes evaluaron a estudiantes en su último año de la escuela de medicina, aplicando un cuestionario a 791 estudiantes de 12 universidades. con la finalidad de saber sus conocimiento para realizar un diagnóstico oportuno de retinoblastoma. Sólo el 3.3% obtuvo una calificación de aptitud, concluyendo que los estudiantes de medicina evaluados no tienen los conocimientos necesarios para detectar la enfermedad44.

En 1984 se realizó una tesis en este Centro Médico, en el que se estudiaron las principales causas socioeconómicas y médicas que condicionaban retraso en el inicio de tratamiento de pacientes oncológicos pediátricos. Los datos epidemiológicos de la tesis mencionada son similares a los de este estudio. Un dato relevante entre ambos estudios fue el tiempo desde la primera manifestación clínica hasta el primer contacto con el médico. En 1984 el tiempo fue de 4 semanas en promedio comparado con este trabajo en que el promedio es de 5 días.

Con este estudio pudimos observar que hay un retraso en la referencia oportuna del médico de primer contacto al hospital de Tercer Nivel y esto puede ser secundario a 2 motivos: el primero, por la falta de sospecha de cáncer del médico de primer contacto y el segundo, por un retraso en el envío a hospital de Tercer Nivel. En cuanto al factor de retraso por falta de sospecha de los padres, podemos inferir que esto no fue la causa de la tardanza ya que puesto que la gran mayoría tiene nivel licenciatura, suponemos que los

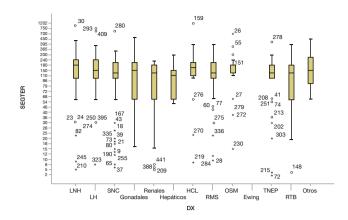


Figura 4 Tiempo desde Tercer Nivel al diagnóstico final.

padres son capaces de sospechar enfermedad en los hijos, además que el tiempo promedio para acudir al primer médico fue corto.

Nuestro próximo objetivo será a través de un estudio prospectivo detectar cuáles fueron los síntomas incipientes en los pacientes cuyos tiempos de diagnósticos fueron más largos. En un estudio retrospectivo de revisión de expedientes sabemos existe un sesgo para encontrar todos los datos de la historia clínica que por omisión no se anotan.

Conclusiones

Es importante capacitar a los médicos de primer contacto para la correcta sospecha de cáncer en la edad pediátrica, así como sensibilizar a las autoridades sanitarias para que tengan conciencia clara del problema y pongan las medidas adecuadas para un correcto y rápido envío. Con los cursos de capacitación de médicos de primer contacto, así como los nuevos métodos de diagnóstico existentes y la información globalizada es posible y debe ser una exigencia en un país con un desarrollo sanitario como el nuestro para que el retraso diagnóstico y terapéutico de pacientes con problemas oncológicos deje de ser un problema de salud. Asimismo, se deben de acelerar los trámites administrativos para referir a un paciente oncológico al Centro de Atención Especializada, en este caso al Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" del ISSSTE. Es evidente la necesidad de mejorar el sistema de salud para asegurar a todos el acceso a la atención de la salud pero no menos importante es la educación, por una parte de los médicos de primer contacto para detectar y diagnosticar el cáncer a fin de mejorar el pronóstico de los pacientes como a los administrativos para sensibilizarlos ante esta enfermedad altamente curable si se diagnostica en forma temprana.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este

Referencias

- Ferbeyre L, Salinas JC. Bases genéticas y moleculares del cáncer. GAMO 2005;4(3):76-81.
- Elliss-Brookes L, McPhail S, Ives A, et al. Routes to diagnosis for cancer - determining the patient journey using multiple routine data sets. British Journal of Cancer 2012;107(8):1220-1226.
- 3. Bottle A, Tsang C, Parsons C, et al. Association between patient and general practice characteristics and unplanned first-time admissions for cancer: observational study. Br J Cancer 2012;107(8):1213-1219.
- Brasme JF, Morfouace M, Grill J, et al. Chalumeau M. Delays in diagnosis of paediatric cancers: a systematic review and comparison with expert testimony in lawsuits. Lancet Oncol 2012;13(10):e445-59.
- Chittiboina P, Connor DE Jr, Caldito G, et al. Occult tumors presenting with negative imaging: analysis of the literature. J Neurosurg 2012;116(6):1195-1203.
- Markossian TW, Hines RB. Disparities in late stage diagnosis, treatment, and breast cancer-related death by race, age, and rural residence among women in Georgia. Women & Health 2012;52(4):317-335.
- Shay V, Fattal-Valevski A, Beni-Adani L, et al. Diagnostic delay of pediatric brain tumors in Israel: a retrospective risk factor analysis. Child Nerv System 2012;28(1):93-100.
- Brasme JF, Chalumeau M, Doz F, et al. Interval between onset of symptoms and diagnosis of medulloblastoma in children: distribution and determinants in a population-based study. Eur J Pediatr 2012;171(1):25-32.
- Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. Pediatr Hematol Oncol 2004;21:37-48.
- Schlis KD, Armstrong SA. Infant leukemias. En: Orkin SH, Fisher DE, Llok AT, et al, editors. Oncology of infancy and childhood. 1st edition. Philadelphia: Saunders; 2009. p. 403-416.
- Haimi M, Perez-Nahum M, Stein N, et al. The role of the doctor and the medical system in the diagnostic delay in pediatric malignancies. Cancer Epidemiol 2011;35:83-89.
- 12. Klein-Geltink J, Pogany L, Mery LS, et al. Impact of age and diagnosis on waiting times between important healthcare events among children 0 to 19 years cared for in pediatric units: the Canadian Childhood Cancer Surveillance and Control Program. J Pediatr Hematol Oncol 2006;28:433-439.
- Loh AH, Aung L, Ha C, et al. Diagnostic delay in pediatric solid tumors: a population based study on determinants and impact on outcomes. Pediatr Blood Cancer 2011;58:561-65.
- Carbonell M. Ley General de Salud. México: Editorial Porrua;
 Segunda Edición.
- Loh AH, Ha C, Chua JH, et al. Delays in diagnosis of pediatric solid tumors in Singapore. J Pediatr Hematol Oncol 2009:31:734-738.
- Cecen E, Gunes D, Mutafoglu K, et al. The time to diagnosis in childhood lymphomas and other solid tumors. Pediatr Blood Cancer 2011;57(3):392-397.
- 17. Klitbo DM, Nielsen R, Illum NO, et al. Symptoms and time to diagnosis in children with brain tumours. Danish Medical Bulletin 2011;58(7):A4285.
- Fern LA, Campbell C, Eden TO, et al. How frequently do young people with potential cancer symptoms present in primary care? Br J Gen Pract 2011;61(587):382.

38 Y. J. González-Paredes et al

 Larsen MB, Hansen RP, Olesen F, et al. Patients' confidence in their GP before and after being diagnosed with cancer. British Journal of General Practice 2011:61(586):e215-22.

- 20. Haimi M, Pérez-Nahum M, Stein N, et al. The role of the doctor and the medical system in the diagnostic delay in pediatric malignancies. Cancer Epidemiology 2011;35(1):83-89.
- 21. Brown BJ, Ajayi SO, Ogun OA, et al. Factors influencing time to diagnosis of childhood cancer in Ibadan, Nigeria. African Health Sciences 2009;9(4):247-253.
- Macleod U, Mitchell ED, Burgess C, et al. Risk factors for delayed presentation and referral of symptomatic cancer: evidence for common cancers. British Journal of Cancer 2009;101 Suppl 2:S92-S101.
- Armstrong GT, Liu Q, Yasui Y, et al. Late mortality among 5-year survivor of childhood cancer: A summary from the childhood cancer survivor study. J Clin Oncol 2009;27(14):2328-2338.
- Diller L, Chow EJ, Gurney JG, et al. Chronic Disease in the Childhood Cancer Survivor Study Cohort: A Review of Published Findings. J Clin Oncol 2009;27(14):2339-2355.
- Mejía JM, Flores H, Juárez I, et al. Edad de aparición de los diferentes tumores malignos en la infancia. Rev Med IMSS 2005;43(1):25-37.
- Nathan PC, Ford JS, Henderson TO, et al. Health behaviors, medical care, and interventions to promote healthy living in the childhood cancer survivor study cohort. J Clin Oncol 2009;27(14):2363-2373.
- 27. Najaf-Zadeh A, Dubos F, Pruvost I, et al. Epidemiology and aetiology of paediatric malpractice claims in France. Arch Dis Child 2010;96:127-130.
- 28. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. Cancer 2007;110:703-713.
- Consultado el 16 de marzo de 2012. http://www. york.ac.uk/ inst/crd/pdf/Systematic_Reviews.pdf
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. PLoS Med 2009;6:e1000097.
- 31. Boluyt N, Tjosvold L, Lefebvre C, et al. Usefulness of systematic review search strategies in fi nding child health systematic reviews in Medline. Arch Pediatr Adolesc Med 2008;162:111-116.

- 32. Consultado el 16 de marzo de 2012. http://www.imf.org/external/pubs/ft/weo/2010/01/weodata/groups.htm#oem
- 33. Dang-Tan T, Trottier H, Mery LS, et al. Delays in diagnosis and treatment among children and adolescents with cancer in Canada. Pediatr Blood Cancer 2008;51:468-74.
- Epstein JB, Sciubba JJ, Banasek TE, et al. Failure to Diagnose and Delayed Diagnosis of Cancer: Medicolegal Issues JADA December 2009;140(12):1494-1503.
- Whiting PF, Rutjes AW, Westwood ME, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. Ann Intern Med 2011;155:529-36
- Huyghe E, Muller A, Mieusset R, et al. Impact of diagnostic delay in testis cancer: results of a large population-based study. Euro Urol 2007;52:1710.
- 37. Consultado en septiembre de 2010. www.ncri.ie.
- Parkin DM, Kramárová E, Draper GJ, et al. International incidence of childhood cancer, vol. II. Lyon, France: IARC Scientific Publications; 1998.
- Mehta V, Chapman A, McNeely PD, et al. Latency between symptom onset and diagnosis of pediatric brain tumors: an Eastern Canadian geographic study. Neurosurgery 2002;51:365-372.
- Feltbower RG, Lewis IJ, Picton S, et al. Diagnosing childhood cancer in primary care-a realistic expectation? Br J Cancer 2004;90:1882-1884.
- 41. Rodrigues KE, de CB. Early diagnosis of childhood cancer: a team responsibility. Rev Assoc Med Bras 2003;49(1):29-34.
- Haimi M, Peretz Nahum M, Ben Arush MW. Delay in diagnosis of children with cancer: a retrospective study of 315 children. Pediatr Hematol Oncol 2004;21:37.
- 43. Saha V, Love S, Eden T, et al. Determinants of symptom interval in childhood cancer. Arch Dis Child 1993;68(6):771-774.
- Leal-Leal CA, Diliz-Nava H, Flores-Rojo M, et al. First contact physicians and retinoblastoma in Mexico. Pediatr Blood Cancer 2011;57(7):1109-1112.







ARTÍCULO DE REVISIÓN

Cáncer colorrectal metastásico, hacia un tratamiento personalizado

Francisco Javier Ochoa-Carrillo^{a,*}, Horacio Astudillo-de la Vega^b, Isabel Alvarado-Cabrero^c, Erika Ruiz-García^d, Laura Torrecillas-Torres^e y Abraham Ruiz-García^e

- ^a Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México
- ^b Laboratorio de Investigación Traslacional y Terapia Celular, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México D.F., México
- ^c Jefatura del Servicio de Patología, Departamento de Oncología, Centro Médico Nacional "Siglo XXI", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México D.F., México
- Oncología Médica y Laboratorio de Medicina Traslacional, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México
- ^e Oncología Médica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Colorrectal; Terapia blanco; Bevacizumab; Panitumumab; Cetuximab; Terapias de conversión; Biomarcadores; México.. **Resumen** El cáncer colorrectal es una de las neoplasias malignas más frecuentes en el mundo. El tratamiento de las etapas avanzadas ha sufrido un cambio profundo que se ha reflejado en un efecto directo en la supervivencia global media. Esto se debe, en parte, a la introducción de nuevos tratamientos farmacológicos conocidos como "terapias blanco".

Actualmente, se dispone de agentes novedosos que están dirigidos a bloquear el crecimiento tumoral mediante la inhibición de la angiogénesis (bevacizumab) o inhibición del receptor de factor de crecimiento epidérmico (cetuximab y panitumumab).

Estas terapias han demostrado un beneficio tanto en el tratamiento de pacientes con enfermedad sistémica irresecable, como en enfermedad oligometastásica, en donde el objetivo es ofrecer un tratamiento potencialmente curativo.

La evidencia actual ha llevado a la optimización de los recursos y al descubrimiento de factores predictivos de respuesta, como el caso de los genes de la familia RAS (K-, N-) y BRAF. Sin embargo, hay un grupo de pacientes, desde luego menor, en los que estos factores no nos ayudan a personalizar su tratamiento, ya que el crecimiento tumoral se expresa en diferentes alteraciones moleculares en cada paciente.

^{*} Autor para correspondencia: Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Teléfono: +52 (55) 5652 9395. *Correo electrónico*: ochoacarrillo@prodigy.net.mx (Francisco Javier Ochoa-Carrillo).

40 N. Chávez-Hernández et al

KEYWORDS

Colorectal; Targeted therapies; Bevacizumab; Panitumumab; Cetuximab; Conversion therapy; Biomarkers; Mexico.

Metastasic colorrectal cancer, towards a customized treatment

Abstract Colorectal cancer is one of the most frequent neoplasms in the world. The treatment of this disease, in the advance setting, has suffered a deep change with a direct impact on the median overall survival. This is due to, in part, the introduction of new pharmacologic treatments known as "targeted therapy".

Currently, novel agents targeted to block tumor growth by inhibiting angiogenesis (bevacizumab) or by inhibiting the epidermal growth factor receptor (cetuximab and panitumumab) are available.

These therapies have shown a benefit in patients with systemic unresectable disease, as in those patients with oligometastatic disease, where the endpoint is offering a potentially curative treatment.

The available evidence has driven us to the optimization of the resources with the discovery of predictive factors of response, such as the RAS (K-, N-) and BRAF gene family. Nevertheless, there are still some patients, admittedly a few, who cannot be identified by means of these factors, since tumor growth is driven by other molecular alterations.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El cáncer colorrectal es una de las neoplasias malignas más frecuentes en el mundo¹. En México, la mortalidad por esta enfermedad ha aumentado en los últimos 10 años².

Los avances en el conocimiento de la biología tumoral han llevado al descubrimiento de nuevos agentes terapéuticos dirigidos a un blanco específico, conocidos como "terapias blanco". Actualmente, se cuenta con 3 anticuerpos monoclonales para el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal metastásico. Bevacizumab (que inhibe la angiogénesis tumoral) y los anticuerpos anti-EGFR, como cetuximab y panitumumab, de utilidad únicamente en pacientes sin mutaciones en el gen de KRAS y NRAS, el cual se encuentra en aproximadamente 60% de los pacientes³.

Estas terapias pueden ser utilizadas tanto para el tratamiento paliativo de pacientes con enfermedad metastásica múltiple como para enfermedad oligometastásica, en los cuales la quimioterapia "neoadyuvante" y la conversión a enfermedad resecable pueden brindar un objetivo potencialmente curativo⁴.

En esta revisión abarcaremos de una manera breve, el papel de las terapias blanco como tratamientos efectivos en la primera línea de cáncer colorrectal y la evidencia disponible sobre su efectividad en la quimioterapia de conversión con un enfoque que se dirige hacia una terapia personalizada, de acuerdo con los diversos biomarcadores existentes hasta el momento.

Epidemiología

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia maligna más frecuente en hombres y la segunda en mujeres en el mundo. Las mayores tasas de incidencia se han reportado en Australia, Nueva Zelanda, Europa y Norteamérica. En algunos países asiáticos, como Japón, ha aumentado debido a cambios en los patrones dietéticos, obesidad e incremento en el consumo de tabaco¹. En México, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas reportó 3,626 casos diagnosticados, 2,827 muertes en 2003, y que la frecuencia es más alta en hombres que en mujeres⁵.

De acuerdo con datos provenientes del INEGI, la mortalidad por cáncer colorrectal en México ha aumentado en los últimos 10 años: 4,056 muertes en el año 2010, en comparación con 1998, cuando se reportaron 2,386 decesos. Ello representa la sexta causa de muerte por cáncer en ambos sexos². No es claro si esto se debe al aumento en la incidencia del cáncer colorrectal o a limitantes en el registro de las causas de muerte, por todas las causas en México.

Histopatología y factores pronósticos

El tipo histológico más común del cáncer de colon es el adenocarcinoma, que representa aproximadamente del 90%-95% de todos los tumores de colon; mientras que el adenocarcinoma mucinoso o coloide representa alrededor de 17% (estos adenocarcinomas se definen por la gran cantidad de mucina extracelular retenida dentro del tumor); y sólo del 2%-4% corresponde a adenocarcinoma con células en anillo de sello. Existen otras variantes poco comunes de tumores epiteliales que incluyen los carcinomas de células escamosas (epidermoides) y carcinomas adenoescamosos, a veces llamados también adenoacantomas. Asimismo, se encuentran los carcinomas indiferenciados, que no contienen estructuras glandulares u otras características como secreciones mucosas. Otros tipos de tumores que pueden aparecer en el colon incluyen los tumores carcinoides y tumores no epiteliales como leiomiosarcomas, neoplasias linfoides y hematopoyéticas y tumores del estroma gastrointestinal (GIST)6.

Pronóstico de la enfermedad avanzada o metastásica

De manera general, la supervivencia global (SG) media de los pacientes con cáncer colorrectal sin tratamiento es de aproximadamente 5-6 meses; con tratamiento a base de 5-FU alcanza los 10-12 meses. Con el uso de dobletes a base de 5-FU con oxaliplatino o irinotecán, las tasas de respuesta han incrementado cerca de 50% con SG de 18-24 meses. El pronóstico está determinado por diversos factores como etapa y biología del tumor y los relacionados con el paciente; los cuales pueden ser modificados por la intervención terapéutica. Sin embargo, existen factores predictivos que pueden ser de utilidad para decidir el mejor tratamiento, con respecto a la intensidad, selección de fármacos y combinación de tratamiento de primera línea.

- > Relacionados con el tumor:
 - Carcinomatosis peritoneal sintomática.
 - Múltiples sitios de metástasis/enfermedad extensa.
- Bioguímica
 - Eficacia después del inicio del tratamiento.
 - ACE elevación y/o descenso.
- Molecular
 - Mutación de KRAS/NRAS.

Intención del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico: primera línea

La selección del tratamiento dependerá siempre del objetivo. Se tomará en cuenta la presentación clínica, comportamiento de la enfermedad (sitios de metástasis, dinámica de la progresión, síntomas a paliar, marcadores moleculares o bioquímicos), factores relacionados con el paciente (comorbilidades, potencial de realizarse una resección) y los relacionados con los fármacos (toxicidades y disponibilidad de las terapias blanco).

Se ha propuesto una estratificación para los pacientes en primera línea de tratamiento, con la intención de orientar mejor el tratamiento. Se describen 4 grupos:

Grupo 0: Metástasis hepáticas o pulmonares resecables: pacientes en lo que claramente se puede realizar R0 incluso sin necesidad de QT preoperatoria.

Grupo 1: Metástasis hepáticas o pulmonares no resecables (R1 o R0). Busca la reducción tumoral con la quimioterapia de inducción, permitiendo realizar una cirugía.

Grupo 2: Tratamiento intermedio o intensivo. El objetivo es paliativo, no curativo. Sin embargo, es importante la disminución tumoral para paliación de síntomas o de complicaciones asociadas. Se utiliza un esquema de primera línea muy activo.

Grupo 3: Tratamiento no intensivo, secuencial, cuyo objetivo es el control de los síntomas, aumento en la supervivencia con la menor toxicidad posible.

Importancia del gen KRAS y otros biomarcadores

El cáncer colorrectal es una enfermedad heterogénea definida por diferentes mutaciones en diversos receptores de tirosin cinasa (RTC) o mutaciones de activación o de pérdida de la función en componentes corriente abajo de vías intracelulares activadas por RTCs. Por tanto, la eficacia de las terapias dirigidas está ligada a las alteraciones moleculares específicas de cada tumor⁷. El EGFR (o ERBB1/HER1) es un RTC que pertenece a la familia ERBB. Al activarse, se

activan vías de señalización corriente abajo, como son la del fosfatidil inositol 3-cinasa (PI3K)/AKT y RAS/MAP2K, también llamado ERK2/1 (fig. 1)8.

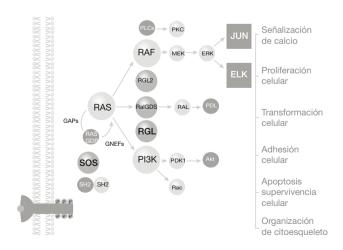
La mutación del KRAS fue identificada como un factor pronóstico negativo para recurrencia de la enfermedad hace ya más de una década en pacientes con cáncer colorrectal sometidos a cirugía. Los primeros indicios del efecto terapéutico de esta mutación fueron descritos en los últimos años, cuando las mutaciones en el proto-oncogén de KRAS fueron consideradas de pobre respuesta al tratamiento anti-EGFR para cáncer colorrectal metastásico⁹. Esto favoreció la práctica de determinar el estado del KRAS en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, en donde el uso de los anticuerpos anti-EGFR como panitumumab y cetuximab reflejó un beneficio en pacientes sin mutaciones del KRAS^{10,11}. Ello permitió el nacimiento de la terapia personalizada en el cáncer.

Sin embargo, en los últimos años se ha identificado que tanto el grupo de pacientes con *KRAS* mutado, como el grupo de pacientes con *KRAS* no mutado, son heterogéneos de acuerdo con su pronóstico clínico.

Por un lado, se ha observado que las mutaciones del gen *KRAS* se encuentran presentes en aproximadamente 40% de los pacientes con cáncer colorrectal. Las más frecuentes se hallan en el codón 12 y 13 del *KRAS* y se han identificado como un biomarcador pronóstico negativo. No obstante, las mutaciones en el codón 13 (G13D), presentes en alrededor de 8% al 20% de los tumores con *KRAS* mutado, se han relacionado -en estudios retrospectivos- con un beneficio del tratamiento con terapias anti-EGFR como cetuximab¹².

Por otro lado, se ha encontrado que mutaciones en otros genes distintos al *KRAS* pueden influir en la respuesta a anticuerpos anti-EGFR.

El *BRAF* es un miembro de la familia RAF (BRAF, ARAF1 y RAF 1), codificador de una proteína serina-treonina cinasa que es un efector corriente debajo de la proteína KRAS activado. Aproximadamente 15% de los cánceres colorrectales tiene mutaciones del *BRAF*. Éstas confieren mal pronóstico y el número de pacientes con tumores con *BRAF* mutado



Adaptado de Normanno, 20098.

Figura 1 Señalización RAS en cáncer de colon.

42 N. Chávez-Hernández et al

disminuye conforme incrementa el número de líneas de tratamiento. La mutación más frecuente es la V600E.

Las mutaciones de KRAS y BRAF son mutuamente excluyentes, lo cual sugiere que ocurren en diferentes tipos de tumores y pueden tener distintos pronósticos. Además, las mutaciones del BRAF están asociadas al fenotipo metilador de islas CpG y a inestabilidad microsatélite. Ello se traduce en peor pronóstico que el KRAS para el cáncer colorrectal. En muchos estudios no se mostró respuesta a cetuximab o panitumumab en pacientes con mutaciones en BRAF en el escenario de refractariedad a la quimioterapia⁷.

En un estudio retrospectivo que evaluó la asociación de mutaciones distintas a KRAS en pacientes con KRAS no mutado tratados con quimioterapia + panitumumab, 17% tenía mutaciones en los genes RAS distintas a las encontradas en el exón 2 (exón 3 o 4 de los genes KRAS y NRAS) y 8% tenía mutaciones del gen BRAF. Los pacientes tratados con FOLFOX4 + panitumumab (que tenían mutaciones de los genes RAS distintas a las del exón 2) tuvieron SG y supervivencia libre de progresión inferior, en comparación con los pacientes sin mutaciones de KRAS. Las mutaciones de BRAF fueron asociadas a peor pronóstico, pero no fueron identificadas como un factor predictivo negativo¹³.

Los PI3K son una familia de cinasas lipídicas agrupadas en tres clases, con diferente estructura y preferencia de sustrato. La activación de la clase IA de PI3K es iniciada cuando un factor de crecimiento se une a un RTC que incluye miembros de la familia ERBB, entre otros. Las moléculas de la clase IA son heterodímeros compuestos por una subunidad reguladora (p85) y una catalítica (p110). La isoforma p110 está mutada en alrededor de 15%-18% de los cánceres colorrectales. Éstas pueden coexistir con mutaciones de BRAF y KRAS. Las mutaciones en el exón 20 se han asociado a una pobre respuesta a cetuximab en pacientes con KRAS silvestre⁷.

La señalización de PI3K es inhibida por la fosfatasa y homólogo de tensina (PTEN). Se ha sugerido que la pérdida de la expresión de *PTEN*, medida por inmunohistoquímica, está asociada con pérdida del beneficio de cetuximab en cáncer colorrectal. Esta pérdida de expresión puede coexistir con mutaciones en *KRAS*, *BRAF* y *PI3K*. No obstante, la pérdida de expresión de *PTEN* varía desde 19% hasta 36% y el efecto en las tasas de respuesta y en la supervivencia es contradictorio entre estudios. Además, la pérdida de la expresión de *PTEN* no es concordante entre el tejido primario y el metastásico, por lo cual este marcador aún no puede considerarse de manera confiable para análisis pronóstico⁷.

Bevacizumab

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal IgG₁ recombinante, humanizado, que neutraliza VEGF-A y previene su unión al receptor de VEGF 2, su receptor primario. Esto resulta en la inhibición de la angiogénesis tumoral y reducción de la presión intersticial intratumoral, lo cual facilita la llegada de la quimioterapia citotóxica¹⁴.

Bevacizumab ha mostrado beneficio clínico en combinaciones con fluoropirimidinas solas y combinadas con oxaliplatino o irinotecán (tabla 1)¹⁴.

El estudio fase III, realizado por Hurwitz et al. (AVF2107g) llevó a la aprobación inicial de bevacizumab en primera

línea por la FDA. Este estudio comparó un esquema de irinotecán, 5-FU bolo y leucovorin (IFL) con o sin bevacizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico; y mostró beneficio tanto en SG como en SLP para el grupo de bevacizumab¹⁵.

En el estudio factorial NO16966 se aleatorizó a 1,401 pacientes para recibir FOLFOX04 contra el esquema con capecitabina y oxaliplatino (CAPEOX). Ambos grupos eran aleatorizados a su vez para recibir bevacizumab o placebo. El análisis unificado de los grupos de quimioterapia + placebo, contra los grupos con bevacizumab, demostró beneficio en el objetivo primario del estudio que fue la SLP; sin embargo, no mostró beneficio para las tasas de respuesta o la SG¹6. Hasta el momento no se han encontrado biomarcadores predictivos para el uso de bevacizumab.

Para los pacientes no candidatos a oxaliplatino o irinotecán, la combinación de 5-FU, leucovorin o capecitabina (en combinación con bevacizumab) ha mostrado beneficio consistente en SLP y, en algunos estudios, en SG¹⁴.

El bevacizumab está relacionado con mayores tasas de sangrado, eventos tromboembólicos arteriales (por ejemplo, evento vascular cerebral, infartos del miocardio, ataque isquémico transitorio y angina), perforación gastrointestinal, alteraciones en la cicatrización e hipertensión^{17,18}.

Cetuximab

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal IgG₁ quimérico dirigido contra el EGFR¹⁹. El estudio CRYSTAL²⁰ y el OPUS¹⁹ fueron los 2 primeros estudios aleatorizados que compararon la quimioterapia sola contra la quimioterapia con cetuximab en primera línea (tabla 1). En el estudio CRYSTAL, la combinación del esquema FOLFIRI con cetuximab resultó en SLP más prolongada y en mayores tasas de resección de metástasis. En un subanálisis se observó mayor beneficio para pacientes con *KRAS* silvestre tanto en tasas de respuesta como en SLP y SG. Sin embargo, el estudio OPUS que evaluó el esquema FOLFOXO4, en combinación con cetuximab, no logró demostrar beneficio en SLP, aunque si resultó en mejores tasas de respuesta y, al igual que en el estudio CRYSTAL, en un subanálisis, para pacientes con *KRAS* silvestre, hubo beneficio tanto en tasas de respuesta como en SLP.

El estudio COIN, de fase III, aleatorizó pacientes con cáncer colorrectal metastásico a esquema de quimioterapia basada en oxaliplatino (FOLFOX o CAPEOX), con o sin cetuximab^{21,22}. Este estudio se diseñó con una estratificación por estado del *KRAS* (silvestre o mutado) antes de la aleatorización. Se demostró beneficio del cetuximab en tasas de respuesta, pero no se cumplió el objetivo primario que era la SLP. Es por esto que se prefiere no utilizar la combinación de oxaliplatino con cetuximab.

El estudio FIRE- 3^{23} , primer estudio fase III que compara de manera directa terapias blanco en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en primera línea, incluyó a pacientes con la mutación *KRAS* no tratados y comparó a cetuximab + FOLFIRI con bevacizumab + FOLFIRI. Los resultados mostraron que la tasa de respuesta global favoreció el tratamiento con cetuximab en población con ITT; sin embargo, sólo alcanzó significancia estadística en pacientes evaluables para respuesta. Asimismo, la SG fue marcadamente superior (Δ =7.5 meses, HR=0.70) en todos los pacientes con RAS tipo silvestre y que recibieron terapia de primera línea con

Tabla 1	Estudios fase II	I que evalúan el	l papel de las terap	ias blanco en prime	era línea de cánce	r colorrectal metastásico
---------	------------------	------------------	----------------------	---------------------	--------------------	---------------------------

Estudio	Fase	QT	Terapia blanco	N (gpo exp)	Tasas respuesta (%)	SLP (m)	SG (m)
AVF2107g ¹⁴	III	IFL	Bevacizumab	402	44.8 vs. 34.8 (p=0.004)	10.6 vs. 6.2 (HR=0.54; p<0.001)	20.3 vs. 15.6 (HR=0.66; p<0.001)
E3200 ¹⁵	III	FOLFOX	Bevacizumab	286	22.7 vs. 8.6 p<0.001	7.3 vs. 4.7 (HR=0.61, p<0.001)	12.9 vs. 10.8 (HR=0.75; p=0.001)
N016966 ¹⁶	III	FOLFOX XELOX	Bevacizumab	699	47 vs. 49 (NS)	9.4 vs. 8 (HR=0.83; p=0.002)	21.3 vs. 19.9 (HR=0.89; p=0.07)
CRYSTAL ¹⁰	III	FOLFIRI	Cetuximab	599	46.9 vs. 38.7 (p=0.004) WT 59.3 vs. 43.2, p=0.03	8.9 vs. 8 (HR=0.85, p=0.04) WT 9.9 vs. 8.7	19.9 vs. 18.6 (HR=0.93; p=0.31) WT 24.9 vs. 21
OPUS ¹⁹	III	FOLFOX	Cetuximab	169 61 (WT)	46 vs. 36 (OR=1.5; p=0.06) WT 61 vs. 37 (OR=2.5, p=0.01)	7.2 vs. 7.2 (NS) WT 7.7 vs. 7.2 (HR=0.57; p=0.01)	NR
COIN ²²	III	FOLFOX XELOX	Cetuximab	WT 362	64 vs. 57 (OR=1.35, p=0.06)	8.6 vs. 8.6 (NS)	17.9 vs.17 (NS)
PRIME ⁹	III	FOLFOX	Panitumumab	WT 325	55 vs. 48 (OR=1.35; p=0.06)	9.6 vs. 8 (HR=0.8; p=0.02)	23.9 vs. 19.7 (HR=0.83; p=0.07
FIRE-3 ²³	III	FOLFIRI	Cetuximab	592	62.0 (OR=1.18; p=0.183)	10.0 (HR=1.06; p=0.547)	33.1 (HR=0.70; p=0.011)
			Bevacizumab	526	58.1	10.3	25.6

Gpo exp: grupo experimental; QT: quimioterapia; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; NS: no significativo; NR: no reportado; WT: wild type; HR: Hazard ratio (coeficiente de riesgo); OR: Odds ratio (razón de momios).

cetuximab. No se observó beneficio cuando se trató a los pacientes con tumores con *RAS* mutado con FOLFIRI + cetuximab, en comparación con FOLFIRI + bevacizumab.

Panitumumab

El panitumumab es un anticuerpo monoclonal $\lg G_2$ humano dirigido contra el EGFR¹⁹. El estudio PRIME evaluó la eficacia de panitumumab en primera línea de cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia a base del esquema FOLFOX, demostrando superioridad en SLP en comparación con la quimioterapia sola¹⁰. En 2013, hubo una actualización del estudio, se hizo un análisis de los biomarcadores *KRAS* (exones 3 y 4) *NRAS* (exones 2, 3 y 4) y *BRAF* (exón 15), en cada grupo de tratamiento. Se evidenció un incremento en la SG de los pacientes con *RAS* no mutado de 5.8 meses²⁴, con IC del 95% del 0.78 (0.62-0.99; p=0.04) y, por otro lado, se observó que las mutaciones de *BRAF* no tienen un valor predictivo sobre los inhibidores de EGFR.

Terapias de conversión

La resección ofrece posibilidad de cura en pacientes con cáncer colorrectal avanzado con metástasis aisladas hepáticas. Hay series que reportan SG a 5 años, después de la resección de entre el 24% al 58% (media de 40%)²⁵, con tasas de mortalidad generalmente menores al 5%. Mientras que con el empleo únicamente de regímenes de quimioterapia activos, a 5 años se reporta una SG del 11%²⁶.

En el pasado, la presencia de 4 o más lesiones intrahepáticas y de enfermedad bilobar se consideraban contraindicaciones para una resección hepática. Actualmente, las únicas contraindicaciones universalmente aceptadas son:

- Imposibilidad para realizar una resección RO.
- Imposibilidad para preservar un volumen hepático remanente adecuado para la vida y la función.

La quimioterapia de conversión se ha propuesto para designar el uso de quimioterapia de inducción en pacientes con metástasis hepáticas que inicialmente son irresecables. 44 N. Chávez-Hernández et al

Los reportes muestran que entre el 12%-33% de estos pacientes pueden tener respuestas objetivas suficientes para permitir una resección completa (R0). Incluso la supervivencia a 5 años, posterior al tratamiento con quimioterapia más metastasectomía R0 de lesiones hepáticas, es similar a la obtenida cuando las lesiones hepáticas son inicialmente resecables (supervivencia a 5 años de 33%-50%)²⁷.

La primera experiencia sobre la quimioterapia de conversión en lesiones hepáticas fue presentada por Bismuth hace más de 10 años²⁸, en la que se obtuvo una tasa de conversión de lesiones hepáticas del 16% con quimioterapia basada en infusión de 5-FU/leucovorin y oxaliplatino. Asimismo, la SG a 5 años en los pacientes con lesiones hepáticas resecadas fue de 50%²⁸.

De manera general, los esquemas de combinación de 2 fármacos como FOLFOX y FOLFIRI, ofrecen elevadas tasas de respuesta como primera línea de tratamiento en CRCm: tasa de respuesta global de 54%-58%4.

Los tripletes (oxaliplatino/irinotecán y 5-FU) como FOL-FOXIRI también han demostrado un importante aumento en las tasas de respuesta (70%); convertir lesiones hepáticas irresecables en resecables con tasas de resección de 19% y supervivencia global a 8 años de 33%. El estudio del *Gruppo Oncologio Nord Ovest* (GONO) que comparó FOLFOXIRI con FOLFIRI, demostró aumento en las resecciones R0 de las lesiones hepáticas en el grupo de FOLFOXIRI (36% vs. 12%). En el análisis multivariado, el uso de FOLFOXIRI fue un factor independiente predictivo de resección R0²⁷.

Evidencia reciente, tanto del SEER como de series multiinstitucionales retrospectivas, con un total de 51,000 pacientes en 16 años (1990-2006), ha demostrado que el uso secuencial de quimioterapia y resección de lesiones hepáticas mejoran el panorama global en el CRCm²⁷.

Papel de los anticuerpos para incremento de las tasas de resección

Bevacizumab

Dos estudios son los que han dado más información sobre bevacizumab en este contexto. El estudio *first BEAT*, observacional y fase IV, donde bevacizumab fue añadido a la mejor quimioterapia escogida por el médico. En este estudio, la información quirúrgica se recolectó de manera prospectiva⁴. De 1,914 pacientes elegibles, 225 (11.2%) fueron llevados a cirugía con intento curativo y 173 (9.0%) lograron una resección. Setecientos cuatro pacientes tenían sólo lesiones hepáticas, 107 (15.2%) fueron llevados a resección y 85 (12.1%) lograron resecciones R0.

En el estudio aleatorizado más grande de bevacizumab NO16966 (n=1,400 pacientes) donde FOLFOX o XELOX + bevacizumab se compararon contra FOLFOX o XELOX sin bevacizumab, las tasas de respuesta fueron de 37%-38% vs. 36%-38% y la tasa de resección en toda la cohorte solamente incrementó 1.4% (4.9 vs. 6.3% con bevacizumab), no se logró mostrar beneficio en el subgrupo de pacientes sólo con lesiones hepáticas (11.6 vs. 12.3% con bevacizumab)^{4,29}. Pareciera que añadir bevacizumab a un esquema de quimioterapia no mejora las tasas de resección de lesiones hepáticas más que las obtenidas por la quimioterapia convencional²⁹.

Anti-EGFR

En el estudio CRYSTAL, la adición de cetuximab a FOLFIRI (pacientes con *KRAS* no mutado), demostró aumento en las tasas de respuesta de manera global (43 vs. 59%), así como aumento en las tasas de resección de las lesiones hepáticas en 7.6% (4.5 vs. 9.8%)^{29,30}. También se observó en el estudio CRYSTAL y OPUS que la reducción tumoral temprana igual o más del 20% (reducción radiológica del tamaño tumoral a las 8 semanas) en los pacientes con *KRAS* silvestre tratados con quimioterapia + cetuximab, tuvieron SLP (14.1 vs. 7.3 meses; HR=0.32; p<0.001; y 11.9 vs. 5.7 meses; HR=0.22; p<0.001) y SG (30 vs. 18.6 meses; HR=0.53; p<0.001; y 26 vs. 15.7 meses; HR=0.43; p=0.006) más largas³¹.

El estudio CELIM, fase II, evaluó el papel de cetuximab junto con FOLFOX06 o FOLFIRI en el contexto neoadyuvante³² y en 106 pacientes con lesiones hepáticas que eran irresecables. Cetuximab/FOLFOX06 o FOLFIRI lograron una tasa de respuestas de 68% y 57%, respectivamente (sin diferencia significativa) y la resección R0 se logró en 38% y 30%, respectivamente.

En el estudio PRIME, la adición de panitumumab al esquema FOLFOX demostró una mejoría en la SLP (9.6 vs. 8.0 meses; HR=0.80; p=0.02), pero no se reportó el porcentaje de pacientes llevados a resecciones R0⁴.

Pacientes resecados

Los estudios realizados en la actualidad no han demostrado beneficio en el empleo de las terapias blanco, posterior a la metastasectomía. Asimismo, se ha observado falta de efectividad de éstas en la adyuvancia para pacientes con cáncer colorrectal estadios clínicos II y III³³.

Hacia dónde van las terapia blanco

Actualmente, la investigación en terapias blanco en cáncer colorrectal metastásico se dirige hacia el desarrollo de nuevos agentes que inhiban la angiogénesis y que venzan la resistencia a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR.

El aflibercept es un agente antiangiogénico que bloquea la actividad de VEGFA, VEGFB y el factor de crecimiento placentario (PIGF); además previene la unión de estos ligandos a sus receptores. Este fármaco ya ha sido probado en un estudio fase III con pacientes previamente tratados con quimioterapia y terapias blanco, y ha demostrado beneficio en la SG³⁴. El estudio OPTIMOX es un estudio fase II que valorará la eficacia de aflibercept en primera línea de tratamiento para cáncer colorrectal metastásico, que hoy en día está en fase de reclutamiento³⁵.

El regorafenib es un inhibidor multicinasa que bloquea la actividad de varias tirosin cinasas incluidas las involucradas en la angiogénesis (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2), oncogénesis (KIT, RET, RAF1, BRAF) y el microambiente tumoral (PDGFR y FGFR). En el estudio CORRECT demostró beneficio en SG en pacientes con cáncer de colon metastásico ya tratado con quimioterapia y terapia blanco³⁶. Se encuentran pendientes los resultados de un estudio fase III en primera línea de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratado con quimioterapia + regorafenib³⁷.

Uno de los puntos de mayor interés en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico es el desarrollo de terapias blanco en pacientes que desarrollan resistencia a los anticuerpos anti-EGFR. Hay diversos mecanismos moleculares que podrían estar involucrados en la resistencia a los anticuerpos monoclonales anti-EGFR, entre los cuales se han identificado cambios en el EGFR de las células tumorales (mutaciones genéticas, regulación a la baja del receptor, localización subcelular alterada) o mecanismos dependientes de EGFR (activación de vías de señalización corriente abajo: PI3K/AKT, RAS/MAP2K/MAPK, producción y expresión de VEGF). Algunas de las terapias blanco que están siendo probadas en el contexto preclínico son los inhibidores de MAP2K, BRAF, PI3K y mTOR⁷.

Debido al entrecruzamiento entre muchas de las vías de los RTC, no se espera dependencia de un gen único. Además, cuando las células del cáncer son tratadas con fármacos que bloquean una sola vía, son capaces de activar vías alternas como mecanismos de escape para vencer el bloqueo y, por tanto, la efectividad de estos fármacos. Las combinaciones de terapias blanco pueden revertir o incluso vencer la resistencia. Algunas combinaciones que están siendo probadas en investigaciones preclínicas se mencionan en la tabla 2⁷.

Conclusiones

Las terapias blanco han revolucionado el panorama global del tratamiento del cáncer colorrectal. En los últimos años, el tratamiento de la enfermedad ha sufrido grandes cambios y requiere de un grupo multidisciplinario, formado por cirujanos oncólogos, oncólogos médicos, radiólogos intervencionistas, radiooncólogos y enfermeras, para lograr un tratamiento óptimo y para que el número de pacientes con tratamientos potencialmente curables aumente³⁸.

Los avances en el tratamiento sistémico han conseguido, de manera general, una mejoría en la SG, con incremento de las medianas de supervivencia de 8 a 24 meses en los

Tabla 2 Opciones de tratamiento para tumores que albergan mutaciones genéticas específicas⁷

Posible tratamiento

KRAS MAP2Ki+PI3Ki o mTORi, EGFRi+MAP2Ki

BRAF MAP2Ki, BRAFi

PIK3CA PI3Ki o mTORi

PTEN PI3Ki o mTORi, EGFRi

KRAS y PIK3CA MAP2Ki+PI3Ki o mTORi

KRAS y PTEN MAP2Ki+PI3Ki o mTORi

BRAF y PIK3CA MAP2Ki+PI3Ki o mTORi

BRAF y PTEN MAP2Ki+PI3Ki o mTORi;BRAFi+Pi3Ki o mTORi

PIK3CA y PTEN PI3Ki o mTORi

I: inhibidor; PI3K: fosfatidilinositol 3 cinasa; mTOR: blanco mamario de rapamicina; EGFR: receptor del factor de crecimiento epitelial; *PTEN*: homólogo de fosfatasa y tensina; mutaciones específicas: *KRAS*, codones 12, 13, 61; *BRAF*, V600E y *PIK3CA*, exón 20.

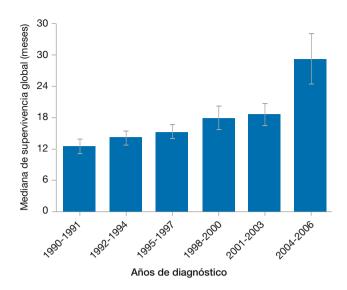


Figura 2 Supervivencia global en pacientes con cáncer color-rectal metastásico³⁸.

últimos 20 años (fig. 2). La disposición de nuevos agentes citotóxicos, el advenimiento de terapias blanco y la implementación de la medicina personalizada han sido parte imprescindible durante este proceso³⁸.

El uso de estos novedosos fármacos es una posibilidad en nuestro país; sin embargo, la universalidad de su uso aún se encuentra lejos de lo deseado, debido principalmente a su alto costo, entre otros.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. Ca Cancer J Clin 2011;61:69-90.
- Aldaco-Saarvide F, Pérez-Pérez P, Cervantes-Sánchez G, et al. Mortalidad por cáncer en México 2000-2010: El recuento de los daños. GAMO 2012;11(6):371-379.
- Consultado en enero de 2014. http://www.tri-kobe.org/nccn/ guideline/colorectal/english/colon.pdf
- Alberts S. Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2012;84:59-70.
- Dirección General de Epidemiología, Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas. Secretaría de Salud, 2003.
- Labianca R, Beretta GD, Kildani B, et al. Colon Cancer. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2010;74:106-133.
- De Roock W, De Vriendt V, Normanno N, et al. KRAS, BRAF, PIK3CA and PTEN mutations: implications for targeted therapies in metastatic colorectal cancer. Lancet Oncol 2011;12:594-603.

46 N. Chávez-Hernández et al

 Normanno N, Tejpar S, Morgillo F, et al. implications for KRAS status and EgFR-targeted therapies in metastatic cRc. Nat Rev Clin Oncol 2009:6:519-527.

- Modest DP, Stintzing S, Laubender RP, et al. Clinical characterization of patients with metastatic colorectal cancer depending on the KRAS status. Anticancer Drugs 2011;22:913-918.
- Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional flourouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. J Clin Oncol 2010;28:4697-4705.
- Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408-1417.
- Tejpar S, Celik I, Schlichting M, et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. Clin Oncol 2012;30(29):3570-3577.
- Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013;369:1023-1034.
- Strickler JH, Hurwitz HI. Bevacizumab-based therapies in the first-line treatment of metastasic colorectal cancer. The Oncologist 2012;17:513-524.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004;350:2335-2342.
- Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2008;26:2013-2019.
- 17. Hurwitz HI, Yi J, Ince W, et al. The clinical benefit of bevacizumab in metastatic colorectal cancer is independent of K-RAS mutation status: analysis of a phase III study of bevacizumab with chemotherapy in previously untreated metastasic colorectal cancer. The Oncologist 2009;14:22-28.
- Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;14:1077-1085.
- Consultado en enero de 2014. http://www.clinicaloptions. com/Oncology/Live%20Events/Meeting%20Series/mCRC%20 Local%20Live/Tabs/Agenda.aspx
- Eng C. The evolving role of monoclonal antibodies in colorectal cancer: early presumptions and impact in clinical trial development. The Oncologist 2010;15:73-84.
- Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Flourouracil, leucovorin and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2009;27:663-671.
- 22. Heinemann V, Stintzing S, Jung A, et al. A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer patients. ASCO 2013 (Abstract No. LBA3506)

- Maughan TS, Adams RA, Smith CG, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet 2011;377(9783):2103-2014.
- 24. Consultado en enero de 2014. http://meetinglibrary.asco.org/content/115136-132
- Wei AC, Greig PD, Grant D, et al. Survival after hepatic resection for colorectal metastases: a 10-year experience. Ann Surg Oncol 2006;13(5):668.
- 26. Ferrarotto R, Pathak P, Maru D, et al. Durable complete responses in metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy alone. Clin Colorectal Cancer 2011;10(3):178-182.
- Power D, Kemeny N. Chemotherapy for the conversion of unresectable colorectal cancer liver metastases to resection. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2011;79:251-264.
- 28. Bismuth H, Adam R, Lévi F, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. Ann Surg 1996;224(4):509-520.
- Denstman F. An approach to the newly diagnosed colorectal cancer patient with synchronous stage 4 disease. Surg Oncol Clin N Am 2014;23:151-160.
- Wagman LD. Importance of response to neoadjuvant therapy in patients with liver-limited mCRC when the intent is resection and/or ablation. Clinical Colorectal Cancer 2013;(12)4;223-232
- Piessevaux H, Buyse M, Schlichting M, et al. Use of early shrinkage to predict long-term outcome in metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. J Clin Oncol 2013;31:3764-3775
- 32. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, et al. Tumor response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomized phase 2 trial. Lancet Oncol 2010;11:38-47.
- Power D, Kemeny NE. Role of adjuvant therapy after resection of colorectal cancer liver metastases. J Clin Oncol 2010;28:2300-2309.
- 34. Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with flourouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analysis from the VELOUR trial. Eur J Cancer 2013; ahead of print.
- OPTIMOX-aflibercept as first-line therapy in 49 patients with unresectable metastatic colorectal cancer. A GERCOR feasibility single-arm phase II study. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01802684. Clinicaltrials.gov. Actualizado 9 de diciembre, 2013.
- 36. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, place-bo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013;381:303-312.
- Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy. Clinical-Trials.gov Identifier: NCT01103323. . Clinicaltrials.gov. Actualizado 9 de diciembre, 2013.
- Heinemann V, Doulliard J, Ducreux M, et al. Targeted therapy in metastatic colorectal cancer- An example of personalized medicine in action. Cancer Treatment Reviews 2013;39:592-601.







ARTÍCULO DE REVISIÓN

Impacto psicológico en la pareja de la paciente con cáncer de mama

Sara Lizzette Moreno-Lópeza,*, Fernando U. Lara-Medinaby Salvador Alvarado-Aguilara

- ^a Servicio de Psicooncología, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México
- ^b Servicio de Oncología Médica de Tumores Mamarios, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Impacto psicológico; Cáncer de mama; Pareja del paciente; Pareja; Familia; México. **Resumen** El cáncer de mama es una enfermedad crónica degenerativa, que implica muchos cambios en las áreas: social, afectivo, laboral y físico en la pareja de la mujer con cáncer de mama; quien a lo largo del proceso puede ir presentando diversos sentimientos, pensamientos y conductas; que varían de acuerdo a la gravedad del cáncer. El impacto psicológico en el cónyuge se manifiesta en estrés, aislamiento social y emocional; se encuentra confundido, angustiado, además de sentirse inútil por no saber cómo ayudar a su compañera, llevándolo a apreciarse impotente, con presencia de miedos y culpas; llega a presentar agotamiento físico y emocional, actitudes negativas, depresión, autodescuido en todas sus áreas personales, que a la larga lo llevarán a enfermarse.

Es necesario que se trate en psicooncología, un espacio profesional en el cual trabajar las emociones y pensamientos que lo están llevando a una desadaptación personal, familiar, social, así como laboral.

KEYWORDS

Psychological impact; Breast cancer; Couple of the patient; Pair; Family; Mexico.

Psychological impact in the patient's couple with breast cancer

Abstract The cancer of breast is a chronic degenerative disease, which involves many changes: social, affective, in labor and physical deterioration in the husband of the woman with cancer of breast; the one who along the process can be presenting diverse feelings, thoughts and conducts; that change in agreement to the gravity of the cancer. The psychological impact in the spouse demonstrates in stress, social and emotional isolation; he is confused, distressed, beside feeling useless for not being able help like his companion, leading it to being estimated impotent, with presence of fears and faults; could be to present physical and emotional depletion, negative attitudes, depression, auto-carelessness in all his personal areas that eventually will starts it to his heald fallings down.

^{*} Autor para correspondencia: Av. El Copal N° 121, Lomas de Lindavista el Copal, C.P. 54198, Tlalnepantla, Méx., México. Teléfono: 8283 4810, Celular: (04455) 34159499. Correo electrónico: lizzette0505@yahoo.com.mx (Sara Lizzette Moreno-López).

48 S. L. Moreno-López et al



Must be necessary that it treats itself in psico-oncology, a professional space at which to be employed the emotions and thoughts that are directing and inadaptation personal, familiar, social and laboral.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El cáncer de mama es en la actualidad un problema de salud mundial. Socioculturalmente este cáncer con frecuencia es asociado con cambios físicos, mutilación, dolor y muerte. Esta no es la regla general para todos los pacientes, tampoco es sinónimo de desesperanza; dolor físico ni espiritual. Lo que es indudable es que lleva a un cambio en el estilo de vida de quienes lo padecen y de sus familiares; principalmente se verán más afectados quienes conviven e interactúan de manera más cercana y directa con la paciente de cáncer de mama, por ejemplo su pareja (referente a esposo, compañero).

El presente trabajo tiene por objeto hacer una revisión de la literatura sobre el impacto psicológico que padece la pareja ante el cáncer de mama de su esposa. Para valorar las repercusiones que tiene en él, se abordarán los aspectos cotidianos que pueden verse alterados en la pareja de la mujer con cáncer de mama, partiendo desde los aspectos psicológicos, hasta las alteraciones en la sexualidad; lo cual produce modificaciones en la calidad de vida, afectando su salud mental y física; tomando en cuenta el contexto en el que se encuentra él. Finalmente, se abordará la función de la Psicooncología.

Desarrollo

El cáncer es una enfermedad crónica degenerativa maligna a nivel celular, con una reproducción celular anormal; al no ser atendida es letal para el humano que lo padece.

En nuestro país el cáncer de mama se encuentra dentro de las primeras causas de muerte en mujeres, según las cifras presentadas por el Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) en el 2008¹; hubo 4,818 decesos por cáncer de mama, ocupando así el 10° lugar. La Organización Mundial de la Salud (OMS) (febrero de 2011)², expone que el cáncer ocupa el primer lugar de mortandad a nivel mundial; las cifras que muestran son las registradas en el 2008, año en el que se presentaron 7,6 millones de defunciones, el cáncer de mama ocupó el 5° lugar con una cifra de 460,000 defunciones; permaneciendo debajo del cáncer pulmonar que quedó en primer lugar con 1,4 millones de defunciones; le siguió el gástrico con 740,000 defunciones; hepático con 700,000 defunciones y el colorrectal con 610,000 defunciones.

De acuerdo la literatura existen estudios que demuestran las implicaciones psicológicas en las pacientes con cáncer de mama; Spiegel D. (1990)³ expone que el trauma ante el diagnóstico y el tratamiento, provoca en la paciente: ansiedad, tristeza, indefensión y desesperanza. Mientras que Jimmie Holland y Sheldon Lewis (2003)⁴ argumentan, cuando una persona es diagnosticada con cáncer, la simple palabra

despierta sentimientos como tristeza, preocupación, ansiedad, así como depresión; y de acuerdo a la gravedad en la que se manifiestan dependerá que la paciente necesite o no ser medicada. Así como recibir intervención psicológica (fig. 1).

Como se mencionó al inicio del presente estudio, la mujer con esta enfermedad no es la única que se ve afectada, finalmente también sufren las personas que conviven día a día con ella, básicamente su núcleo familiar. Es menos común encontrar información dirigida a los efectos emocionales que viven las parejas de las pacientes con cáncer de mama; pues son hombres los que experimentan al lado de sus esposas el impacto emocional que tienen ante el diagnóstico de cáncer de mama, desde ese momento es probable que la esposa busque en él, principalmente el apoyo emocional durante el proceso del tratamiento. Ante ello surgen una serie de preguntas como: ¿qué sucede con la pareja de la mujer con cáncer de mama?, ¿cómo vive la pareja el diagnóstico de su mujer enferma?, ¿cuáles son los afectos que él presenta? Definitivamente se requieren investigaciones al respecto, dado que es un soporte fundamental para la paciente, desde lo emocional, social y económico.

Según la Clínica Mayo (2005)⁵, las parejas de las pacientes con cáncer de mama presentan modificaciones en las rutinas que tenían en su vida diaria. En sí los cambios se dan en gran parte de la estructura familiar, por tanto, es probable que el compañero tenga la necesidad de tomar roles que antes tenía su esposa y ahora no puede desempeñar. Entonces él tendrá que tomar responsabilidades adicionales que llevaba a cabo su esposa, como cocinar, cuidar a los niños, o en otros casos buscar un trabajo extra.

Las rutinas que tendrá que desempeñar dependerán de la etapa de vida en la que se encuentren en la relación de pareja. Campuzano (2001)⁶ expone el siguiente proceso por el que pasan normalmente las parejas, referente a la población general, son: flechazo, luna de miel; acomodo de los hijos (pequeños, adolescentes, adultos); y el nido vacío. A groso modo se expondrá en el presente apartado la definición de cada uno:

- Flechazo: es el encuentro, en el que se ven principalmente inmiscuidos los sentidos y el deseo; por tanto la atracción es física. Después le sigue la elección, que sería equivalente al enamoramiento, ya se empieza a involucrar el afecto.
- Luna de miel: aquí se formaliza la relación y surge el compromiso entre los integrantes de la pareja. Aún en los primeros años se encuentran idealizando algunos aspectos de su compañero(a), pero en menor grado que la etapa anterior. Hay una simbiosis (no dependiente) en la pareja que finalmente es considerada como sana, pues da bases para la unión de la pareja. Lo que empieza a hacer que se



Figura 1 Aunque a la manzana le falte un pedazo de sí misma su esencia no se modifica: sigue siendo manzana. Según observamos esta imagen, todos de alguna manera en el transcurso de la vida tenemos cambios, hay veces que se requerirá del apoyo del medio para adaptarse y encontrar que la esencia sigue siendo la misma. Psic. Sara Lizzetter Moreno López, 2012.

dé la separación en esta simbiosis son las actividades cotidianas que por obligación deben cumplir, como el ir a trabajar. Por lo que requieren adaptarse, formando lazos afectivos.

- Hijos pequeños: la llegada de los hijos alcanza a desequilibrar la homeostasis de la pareja, pues necesitan reorganizarse para hacerle al hijo un espacio en sus vidas. El hacerse cargo del sustento, convivencia y educación moral al igual que escolar.
- Adolescentes: al estar los hijos en crisis, repercute en los padres.
- Adultos: los hijos ya no están tan presentes en su hogar; están abocados a hacer su vida (amistades, noviazgo, intereses personales, trabajo, estudio); por lo que la dinámica familiar se está viendo alterada, en ello la que tienen como pareja.
- Nido vacío: la pareja se queda sola; pues los hijos se han casado o se han independizado de los lazos familiares. La pareja necesita readaptarse y buscar nuevas actividades que les ayuden a cubrir los tiempos que ya tenían establecidos para la convivencia con sus retoños.

Las etapas correspondientes al matrimonio parten desde la luna de miel. Al detectarse la fase por la que están transcurriendo como pareja, ante el diagnóstico de cáncer de mama; es una vía para abrir el horizonte respecto a la madurez que tengan como pareja y que tan vinculado puede estarse encontrando él con la paciente en lo emocional y en su compromiso (y viceversa); tomando en cuenta que estos aspectos van acordes a la antigüedad que tienen. Entonces, es importante considerar la edad de los hijos cuando se tienen, ya que no es lo mismo el que sean niños (lo cual implica un mayor grado de dependencia y cuidados) o un adolescente (que puede apoyar más en el momento de la repartición de los roles) o una persona adulta; sin olvidar el

tomar en cuenta el tipo de relación que hay entre los miembros de la familia. Será equivalente, de alguna manera, al auxilio, así como apoyo que recibirá el compañero en la realización de las nuevas tareas que no puede llevar a cabo la paciente oncológica. De acuerdo a lo ya mencionado, Robles de Fabre et al. (1987)⁷ hace referencia a cuando alguno de los padres es el enfermo crónico (en este caso a la mujer), su función queda delegada y torna a un rol de hijo(a) ya sea del cónyuge, de los hijos mayores o la familia de origen.

La vida sexual se ve alterada. Ya sea que la mujer no tenga el deseo de estar en intimidad con su pareja por el cambio físico al que se le sometió como parte del tratamiento en la que se encuentre afectada la autoestima y/o la seguridad en sí misma; en otras ocasiones hay mujeres que prefieren no ser vistas por sus esposos, para no serles desagradables y a la vez pueden estar evitando sentir un posible rechazo por parte de sus parejas; o simplemente no tengan el deseo de tener relaciones porque su libido lo están poniendo en su supervivencia. Otro factor es la posibilidad de que se presenten disfunciones sexuales. Ahora bien, pueden darse casos en los que la mujer sea la que desee el acercamiento sexual y el compañero no acceda, por diferentes razones como el temor a lastimarla.

Los planes de vida, el futuro que como pareja de alguna manera dilucidaban o se habían planteado, se ven modificados. Al estar ante la enfermedad del cáncer, se deshace la ilusión de envejecer juntos, quedando más presente aquella esperanza colgada de un péndulo; es decir, él siente que esa perspectiva se tambalea. Por ejemplo: en la vida cotidiana, se llegan a conocer matrimonios en los que muchas veces se escucha decir a la pareja que desea morir antes que su esposa; entonces es de pensarse: ¿qué sucede cuando a uno de ellos le diagnostican a su mujer con cáncer?, el shock que sufre puede ser muy fuerte al encontrarse con la posibilidad de que bajen altamente las probabilidades de que suceda lo que él había ideado.

Austrich y González (2007)⁸ tratan directamente; como la pareja de la paciente con cáncer de mama, ve mermada su vida en las áreas: emocional, social, laboral y físico; durante el periodo de la enfermedad. Plantean que es común que el cónyuge presente una variedad de sentimientos como:

 "Aislamiento y soledad", pues al hombre le será difícil conversar con la paciente respecto a sus actividades, sentimientos y pensamientos. Más aún cuando el ambiente familiar, social y laboral se concentran en saber cómo se encuentra ella y lo dejan a un lado; como si no se preocuparan por él; razón por la que busca aislarse.

Asimismo recomiendan que la pareja mantenga la comunicación con su mujer al igual que con sus demás vínculos de apoyo; logrando así tener vías para expresar sus puntos de vista, así como deseos y temores.

2. "Confusión y sensación de inutilidad", el hombre se encuentra con la obligación de hacerse cargo del hogar como de sus hijos, más a parte el convivir con el ámbito médico; el no saber cómo atender a su paciente, al cómo llevará cabo la toma de decisiones y buscar solución de los problemas (en su mayor parte él solo) son aspectos que le hacen presentar estas sensaciones. 50 S. L. Moreno-López et al

 "Impotencia y frustración", la pareja se siente de esta manera cuando no sabe manejar sus emociones, el comunicarse o ayudarle a su mujer a sentirse mejor.

- 4. "Ambivalencia y culpa", los planes de vida de la relación dejan de ser claros o son interrumpidos; toma conciencia que de él no depende la salud de su mujer, le provoca el no saber cómo reaccionar o hacer algo; lo lleva a sentirse culpable. Aunque se encuentra el otro lado de la moneda; referente a que hay ocasiones en que la pareja se cansa, se desespera y añora su vida de antes.
- 5. "Miedo" frente a la evolución del tratamiento y tener presente la posibilidad de muerte de su mujer. Asimismo, en Heber (2000) exponen algunos aspectos a los que se enfrenta la pareja de la mujer, con cáncer de mama, entre éstas el aspecto emocional:
- 6. "Estrés", ante las dificultades al enfrentarse a la enfermedad de aquella persona con la que comparten su vida, su "confidente".
- 7. "Aislamiento emocional" al depositar, generalmente, en su esposa la tarea de socializar, así como sus necesidades emocionales. Llegando a encontrar reacciones ante ese aislamiento pueden presentar síntomas físicos como ansiedad, fatiga, así como dificultades en concentración y sueño.
- 8. "Inversión de papeles" al cumplir con su rol y tomar algunas o muchas de las tareas, así como el procurarle cuidados a su mujer, llevándolo a cambios en el ritmo de su vida cotidiana. Este cúmulo de exigencias lo llevan a sentirse incompetente, irritado o abrumado.
- "Indiferencia emocional", puede sentirse incapaz de hacerle frente a cómo reacciona emocionalmente su mujer; pero no busca ayuda profesional para sí mismo, pues no cree obtener beneficios para él.
- 10. "Tipo de comunicación", la pareja puede lograr organizarse respecto a sus afectos, para hacerles caso en ciertos momentos. Él podría presentar miedo respecto a que los pensamientos negativos tengan repercusiones insanas en la salud de su esposa.
- 11. "Fantasías sobre la muerte", ante lo desagradable que pueden llegar a ser el cuidado y los trastornos que conlleva la enfermedad, la pareja puede presentar el deseo de que todo acabe y volver a su estilo de vida anterior; ya sea curándose o muriendo su esposa; razón por la que puede sentirse mal por estos pensamientos.

Como se observa, Austrich y González coinciden con lo que expone Heber; respecto a lo que vivencia la pareja: impotencia, el no saber qué hacer, el aislamiento, el cómo acercarse a su mujer, también lo importante de la comunicación dentro de la relación.

En México, DiGirolamo y Salgado de Snyder (2008)⁹, señalan el tomar en cuenta que la mujer, como madre es una pieza muy importante en la familia mexicana, por el papel que desempeña en la educación, cuidados, bienestar social y físico de cada uno de los integrantes (esta situación se agudiza en una vida rural, porque aquí la mujer también está con la responsabilidad de proveer económicamente su familia y casa). En cambio el papel de la pareja es

principalmente ser el sustento económico del hogar, habiendo poca interacción entre él y su familia.

Además la pareja puede encontrarse con problemas en la comunicación, o si ya existían, se verán más pronunciados. Al no hablar la ambos su miedos (como puede ser: el futuro, lo que creen que les espera), necesidades (como de compañía o de independencia), preocupaciones, esperanzas, etc. El dar por sentado las cosas puede ser causa de malentendidos; cuando se den los momentos de apertura ambos deben tener en mente lo siguiente para entablar una charla abierta, en la que se recomienda respetar los tiempos en el rol como emisor, asimismo, el tomar en cuenta que los 2 estén en disposición, principalmente la enferma, quien es la principal afectada; esto es, preguntándole si le gustaría hablar de algo (sentimientos, miedos, etc.).

Clínica Mayo (2005) aconseja para la comunicación con la esposa que está diagnosticada con cáncer:

- 1. "Respetar": los sentimientos de la compañera, así como que algún día quiera hablar del tema y al otro día no mencionar nada. Y si ella no da pauta para hablarlo, entonces el compañero puede llegarlo a hacer de vez en cuando (no de manera persistente, es decir, todos los días) para dar tiempo a que ella procese a su ritmo afectos, pensamientos, así como las nuevas experiencias. Otros puntos en los que hacen énfasis son los siguientes:
- "Ser un buen escucha": estar atento de lo que dice y como lo hace, para así percatarse del estado de ánimo que tiene su compañera.
- "Ser paciente": pues habrá periodos en que la mujer con cáncer de mama, estará en silencio y en otros momentos serán de llanto; para lo cual el compañero necesita prepararse.
- 4. "Hablar con el corazón": puede haber momentos en los que ella le haga preguntas a la pareja y éste no sepa qué contestar. Lo mejor es que sea honesto y le diga que no lo sabe, pero que lo pensará. Es útil hacer uso de la comunicación preverbal, un gesto agradable, un abrazo, caricia o sonrisa puede demostrar de manera tangible lo que siente por
- 5. "Hacer preguntas": va a haber momentos en que ella quiera que sólo la escuche su pareja y otros en los que quiera que le pregunte; lo cual puede variar desde aspectos correspondientes a la enfermedad o cambiar de canal y recordar momentos felices y hasta bromear para provocar risas.
- 6. "Estar preparado": es recomendable que el cónyuge esté alerta para cuando su esposa esté lista para hablar y tomar decisiones acerca de su tratamiento. De esta forma se busca que la pareja pueda sobrellevar sus propios miedos, para ello podría encontrar apoyo con el psicooncólogo.

Los puntos anteriores, específicamente: 1. respeto; 2. buena escucha, 4. hablar con el corazón, 5. hacer preguntas; también podrían aplicarse para ambas partes. Aunque lo idóneo es que el compañero tenga un espacio para hablar y trabajar tanto sus sentimientos como pensamientos en un ambiente profesional como lo es el área de Psicooncología.

Un dato interesante fue el que encontró Lichman (1982; en Heber, 2000)¹⁰, quien plantea ante el cáncer de mama se presenta una baja tasa de divorcios después del diagnóstico.

Siendo los esposos los que se esfuerzan y sobrellevan la situación como una manera de apoyar a la paciente (Lichman dice que si se llega a dar una separación, generalmente es porque la mujer fue la que tomó la decisión, basada en su estado de salud y el si su acompañante es perjudicial para ello). Del mismo modo expone que al contar con mayor información, es probable que el esposo logre tener mayor disposición y flexibilidad con su mujer; en el sentido de haber mayor conciencia de seguir las indicaciones de tratamiento, además de reconocer las reacciones secundarias y colaterales de los diferentes medicamentos los cuales pueden provocar alteraciones en el estado de ánimo en las pacientes con cáncer de mama; por ejemplo, al percibirlas deprimidas o irritables; entonces los esposos con mayor información podrán diferenciar las emociones y conductas relacionadas con la enfermedad, por el tratamiento o como rasgos previos al proceso de enfermedad de la paciente, según este autor, el esposo puede ser más comprensivo con su pareja enferma.

Es de señalarse que la pareja de la mujer con cáncer de mama requiere el apoyo psicológico ya que se ve alterado a nivel emocional, lo cual disminuye su potencial a nivel de vida personal, además de presentar estrés que al ser elevado, su organismo se debilita, aumentando entonces la probabilidad de que enferme por la baja de defensas; adicionalmente se ha encontrado que también hay cambios hormonales, se libera glucosa en la sangre y hay muerte de las células Natural Killers (NK) (o asesinas naturales)11. Entonces los cónyuges que tienen a sus esposas diagnosticadas con cáncer de mama, es importante que reciban apoyo psicológico, de esa manera aumentan la posibilidad de fortalecer y/o mejorar la relación; así como reforzar al familiar en su salud mental, pues como, se ha encontrado que el estrés repercute en el organismo al igual que en el de la paciente, tomando en cuenta la convivencia que hay entre ambos. En la Universidad de Pittsburgh hicieron un estudio en mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, con estadio inicial; ellas se encontraban apoyadas en lo emocional por su cónyuge o de personas que sentían afectivamente cercanas; en la investigación resultó que estas mujeres presentaban mayor actividad en las células NK en comparación con la muestra que no contaba con el apoyo (en López Martínez, 2003). Además López Martínez menciona que la paciente al sentirse valorada, guerida, aceptada, apreciada y útil tiene repercusiones importantes en su salud mental y física. He aguí el porqué se recomienda que la pareja cuente con apoyo psicológico, para auxiliarlo en encontrar cierta adaptación ante lo que le está correspondiendo vivenciar y pueda encontrar áreas libres de conflicto que le den estabilidad emocional.

La pareja como cuidador primario

El cuidador primario según Barrón y Alvarado (2009)¹² sustentan, el agotamiento físico como emocional al que se enfrenta el cuidador primario al estar como encargado de estar al pendiente de las necesidades físicas y afectivas del enfermo, se enfrenta a un autodescuido, lo cual puede llevar a esta persona a un desgaste que pone en riesgo su salud física y como: alteraciones del sueño, cansancio, dolores de cabeza, entre otras y emocional (como ya se ha visto

algunas son depresión, irritabilidad, aislamiento, ansiedad), quedando latente la posibilidad de que se torne en enfermo secundario; se desencadena el síndrome del desgaste del cuidador primario, que implica: "agotamiento emocional", "cambio negativo de actitudes hacia otras personas", "baja realización personal".

Las áreas afectadas en la vida de la pareja de la mujer con cáncer de mama destacan las siguientes áreas: personal (referente a su salud integral), familiar, social, sexual, laboral.

Conclusiones

Se tiene la necesidad de dar atención psicológica a la pareja de la mujer con cáncer de mama, porque a través de este apoyo se está beneficiando la salud mental de la relación y del núcleo familiar, pues finalmente lo que se busca es que encuentren estabilidad emocional para enfrentar con mayor fortaleza los momentos difíciles que están presentándoseles, como la pérdida de la salud, el adaptarse a un nuevo estilo de vida, y adoptar nuevos roles que pueden ser permanentes o pasajeros. Derivado de lo anterior se trabajaría con el compañero, los afectos que esté presentando, el que entienda el proceso por el que está pasando su cónyuge, el efecto que puede presentar el tratamiento sobre la conducta de su mujer, así como los medios por los cuales puede establecer comunicación para un mayor entendimiento en la pareja; y que su vínculo no se vea desgastado.

Ante el cúmulo de emociones y pensamientos negativos que tiene la pareja, requiere de un espacio en el que pueda explayarse, tener tiempos establecidos para voltearse a ver, descargar, al igual que trabajar los afectos y pensamientos que está manifestando e irles dando un orden. De esta manera es posible auxiliarle en la comprensión de lo que le está sucediendo, el modificar patrones de pensamiento y conducta; con la finalidad de ayudarle a irse adaptando a los cambios abruptos que se presentaron en su vida.

Sabemos, según la literatura y la experiencia clínica en el Instituto Nacional de Cancerología de México; sabemos que la pareja ha sido poco estudiada, encontrando lagunas como: los factores por los que no se les ha estudiado, la manera en la que les afecta, factores que determinan su búsqueda de ayuda y su nivel de necesidad, las diferentes alternativas que se les puede brindar a esta población. Por lo que se sugiere la realización de proyectos de investigación respecto al tema.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- Consultado el 09 de abril de 2011. http://www.sinais.salud. gob.mx/mortalidad/ consultado abril 9, 2011.
- Consultado el 21 de marzo de 2011. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html

52 S. L. Moreno-López et al

 Consultado el 25 de marzo de 2011. http://psy.psychiatryonline.org/cgi/reprint/31/4/361.pdf

- Holland J, Lewis S. La cara Humana del Cáncer. Vivir con la esperanza, afrontar la incertidumbre. España: Ed. Herder; 2003. p. 115.
- 5. Clínica Mayo. Guías del Cáncer en la Mujer: como vivir con cáncer. México. Ed: Intersistema; 2005. p. 46.
- Campuzano Montoya M. La pareja humana: su psicología, sus conflictos, su tratamiento. México. Ed. Plaza y Valdés; 2001. p. 42.
- Robles T, Eustace R, Fernández M. El enfermo crónico y su familia: Propuestas terapéuticas. Capítulo: La Familia del Enfermo Crónico, Teresa Robles de Fabre. México. Ed. Nuevomar S.A. de C.V.; 1987. p. 75-77.

- 8. Austrich Senosiain E, González Maraña MC. Una Oportunidad de Vida. México: Ed. Norma; 2007. p. 92-94.
- 9. Consultado el 27 de abril de 2011. http://redalyc.uaemex.mx/src/inicio/ArtPdfRed.jsp?iCve=10611162011
- 10. Haber S. Cáncer de mama: Manual de Tratamiento Psicológico. España: Ed. Paidós; 2000. p. 144.
- 11. López Martínez AE. Hacer Frente al Cáncer. Málaga: Ed. Aljibe; 2003. p. 77-79.
- 12. Barrón BS, Alvarado S. Desgaste Físico y Emocional del Cuidador Primario en Cáncer. Rev Cancerología 2009;4(1):39-46.







ARTÍCULO DE REVISIÓN

Impacto psicológico del cáncer de mama y la mastectomía

Aime Edith Martínez-Basurto^{a,*}, Andrea Lozano-Arrazola^a, Ana Laura Rodríguez-Velázquez^b, Óscar Galindo-Vázquez^a y Salvador Alvarado-Aguilar^c

- ^a Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México
- ^b Universidad del Valle de México, México D.F., México
- ^cInstituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Impacto psicológico; Cáncer de mama; Mastectomía; México. **Resumen** El cáncer de mama implica para muchas mujeres una situación que afecta física y psicológicamente su calidad de vida. Una de las fases en las que se presenta un mayor deterioro emocional es durante el tratamiento, debido a los efectos secundarios, colaterales y secuelas del mismo, como la cirugía. La presente revisión tiene como objetivo describir los aspectos psicológicos derivados del cáncer de mama y la mastectomía principalmente. Encontrando que dicho procedimiento afecta de manera importante la percepción de la imagen corporal de la mujer, en sus relaciones sociales y de pareja.

KEYWORDS

Psychological impact; Mastectomy; Breast cancer; Mexico.

Breast cancer and mastectomy's psychological impact

Abstract Breast cancer for many women involves a situation that affects their physical and psychological quality of life. One of the phases in which presents a greater emotional deterioration is during treatment due to side effects of treatments such as surgery. That's why this review aims to describe those psychological aspects that are derived from breast cancer and mastectomy mainly. Finding such a procedure significantly affects the perception of body image in their social relationships and dating.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

^{*} Autor para correspondencia: Cerrada de Fco, Moreno N° 5, Colonia Vallejo Poniente, Delegación Gustavo A. Madero, C.P. 07790, México D.F., México. Teléfonos: 55 2631 6247, 55 3268 7915. Correo electrónico: aimedith@yahoo.com.mx (Aime Edith Martínez-Basurto).

54 A. E. Martínez-Basurto et al

Introducción

En la actualidad, la aparición de nuevas enfermedades crónicas ha impactado a muchas personas alrededor del mundo, además de que los métodos que se han empleado para combatirlas cada vez son más agresivos para las personas.

Se ha puesto importante interés en desarrollar tecnologías que disminuyan la incidencia y progresión de diferentes enfermedades, sin embargo, también es importante desarrollar y proveer a las poblaciones de habilidades que fomenten un mejor cuidado de la salud, no sólo para prevenirla, sino también para llevar un mejor control sobre éstas.

De entre las enfermedades crónicas que existen, estudiar el cáncer se ha vuelto de suma importancia, debido a que desde ya hace varias décadas, es una enfermedad que a nivel mundial es un problema de Salud Pública (Organización Mundial de la Salud, 2008)¹.

En México, específicamente el cáncer de mama ha logrado impactar de manera epidemiológica, pues es considerada como la segunda causa de muerte entre las mujeres.

No obstante, el mismo curso de la enfermedad trae consigo diversas complicaciones que se presentan de manera novedosa en la vida de quien lo padece, lo cual implica un cambio en los estilos de vida, y la mayoría de las veces dicho cambio trae consigo diversos conflictos psicológicos que afectan tanto su desarrollo personal como su calidad de vida y posición frente a la enfermedad.

Sobre todo, si los procedimientos oncológicos, como la cirugía conlleva secuelas que limitan y potencializan el desgaste cognitivo, emocional y conductual de las pacientes. Por lo anterior, resulta relevante analizar dichas temáticas.

Es por eso, que el presente artículo hace una revisión de la literatura e indaga en los principales aspectos psicológicos que se derivan del cáncer de mama y la mastectomía, así como las principales alternativas de tratamiento psicooncológico que merman el impacto de la enfermedad.

Desarrollo

El cáncer es un grupo de enfermedades caracterizado por un crecimiento anormal y desordenado de las células, causado tanto por factores externos (tabaco, químicos, radiaciones, organismos infecciosos) como de factores internos (hormonas, condiciones inmunes y mutaciones que ocurren a causa del metabolismo). Estos factores pueden actuar juntos o en secuencia para iniciar o promover la carcinogénesis².

Dentro del panorama mundial, el cáncer ha destacado de entre las enfermedades crónico-degenerativas por sus altos índices de morbilidad y mortalidad, lo que ha provocado entre otros factores que se convierta en un problema de salud pública³.

De acuerdo con la OMS (2008)¹, se prevé que entre 2007 y 2030 el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11.3 millones a 15.5 millones, asimismo el número de muertes durante este periodo, aumentará un 45% a nivel mundial.

Por otra parte, las cifras de la American Cancer Society (2008)⁴ muestran que en Estados Unidos el número estimado de muertes por cáncer varía entre hombres y mujeres; en el caso de la población masculina se tienen estimados 294,120 casos, de éstos, los tipos de cáncer que más se presentan son el de pulmón, próstata y colon y recto.

Para las mujeres se estimaron 271,530 casos de muerte presentadas y de éstos, los de mayor mortalidad son el cáncer de pulmón, de mama y, colon y recto. Con base en estas cifras, se estima que alrededor de 1.4 millones de nuevos casos serán diagnosticados en el 2008, además de que el cáncer de próstata y el de mama serán los más diagnosticados en hombres y mujeres, respectivamente.

En México, de acuerdo con el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (2003)³ se registraron 110,094 casos de cáncer, de éstos 38,193 fueron en hombres y 71,091 para mujeres. El cáncer que tiene mayor incidencia es el de piel con 14,317 casos, seguido por el de mama con 12,488 y el de cuello uterino con 9,227 casos presentados. Los tipos de cáncer que resultan ser más agresivos y mortales son el de pulmón, el cual generó 6,754 muertes, estómago con 5,201 e hígado con 4,764 muertes.

De manera más específica, en el caso de la población femenina se observa que el cáncer de mama tiene una mayor incidencia, presentando 12,433 casos. En 2007 se estimaron cerca de 178,480 nuevos casos diagnosticados de cáncer de mama y el número de muertes estimado fue de 40,460 casos¹.

La prevalencia estimada es de 2.4 millones de casos, tomando en cuenta a mujeres que se encuentran libres de enfermedad, y otras que están bajo tratamiento⁵. En México, el cáncer mamario es el más frecuente entre la población femenina, en el año 2003 hubo 12,433 nuevos casos³.

Cáncer de mama

El cáncer de mama consiste en un crecimiento anormal y desordenado de las células de este tejido y algunas veces forman un bulto, también llamado tumor. Los tumores pueden ser benignos o malignos; la diferencia estriba en que los primeros están formados por células de aspecto normal, y carecen de la capacidad de invadir tejidos circundantes y difundirse a otras partes del cuerpo; en cambio los tumores malignos están conformados por células de aspecto anormal, capaces de invadir tejidos cercanos y difundirse a otras partes del cuerpo.

Es importante mencionar que no todos los casos de cáncer de mama son iguales, se diferencian tanto por las células anormales que les dieron origen como por la ubicación dentro del seno, sin embargo una de las diferencias más importantes que se debe detectar a tiempo, es el estadio en el que se encuentra, es decir, se debe describir cuál es su tamaño y si existen o no células cancerosas en los ganglios linfáticos y otros sitios del cuerpo⁷.

Aún no se conoce cuáles son las causas por las que se origina el cáncer mamario, sin embargo, se sabe que es un problema multifactorial, en el caso de este tipo de cáncer hay algo que parece cierto y es que el estrógeno desempeña una función importante en la aparición de este cáncer al inducir el crecimiento de las células mamarias, lo que aumenta el potencial de errores genéticos y por lo tanto, la aparición del cáncer⁸.

Otros factores que se han relacionado con la aparición del cáncer de mama son presentados en la tabla 19.

Por otro lado, Austrich y González (2007)⁷ refieren los factores de riesgo que están relacionados con los estilos de vida de las personas, entre los más frecuentes encontramos los expuestos en la tabla 2.

Tabla 1 Factores biológicos del cáncer de mama

- Edad mayor a 40 años.
- Antecedentes familiares de cáncer de mama.
- · Cáncer de mama previo.
- Antecedentes reproductivos: mujeres que nunca dieron a luz o tuvieron a su primer hijo después de los 30 años de edad.
- Menarca antes de los 12 años.
- Menopausia tardía, después de los 52 años.
- Enfermedades benignas de mama como quistes y tumores cancerosos.

Tomado de Cárdenas y Sandoval9.

Es importante remarcar que todos estos factores potencializan la aparición del cáncer, más no son las causas directas que lo generan.

Con respecto al tratamiento del cáncer de mama, la American Cancer Society y National Comprehensive Network (2007)¹⁰, mencionan que el tratamiento al que se somete cada mujer es diferente y esto va a depender del avance de la enfermedad, las principales formas de tratamiento conocidas son:

- La radioterapia: es la aplicación de energía producida por un aparato de rayos X que ataca directamente a las células malignas.
- La quimioterapia: se basa en el uso de medicamentos que destruyen las células malignas que podrían reproducirse y formar otro cáncer.
- Los tratamientos hormonales: consiguen que las células cancerosas no puedan reproducirse más, este tratamiento al igual que la quimioterapia es en forma de medicamentos.
- La cirugía: se ofrece como primera opción para aquellas mujeres que presentan tumores pequeños, sin embargo también es una opción de tratamiento adyuvante.

En especial, de los tratamientos mencionados anteriormente, la cirugía impacta fuertemente en la estructura física y funcional de las mujeres, sobre todo cuando se trata de una mastectomía radical, pues resulta ser una intervención que visualmente no es agradable.

Mastectomía

La cirugía, es considerada como un procedimiento estándar en el tratamiento del cáncer de mama, es indicada para la enfermedad multicéntrica y algunos carcinomas ductales *in situ*¹¹.

Siguiendo esta misma línea, la mastectomía consiste en la extirpación de la mama, gran parte de piel de la pared torácica y nódulos¹². Se puede hablar de una mastectomía uni o bilateral, cuya secuela física inmediata y permanente en muchos casos es una mutilación⁶.

Dicha mutilación, desemboca diferente conflictos, ya que culturalmente los senos son concebidos como símbolo de mujer, femineidad y capacidad reproductora, entre otros¹³; sin embargo, por medio de relatos de pacientes

Tabla 2 Factores de riesgo y estilos de vida relacionados con el cáncer de mama

- Dieta rica en grasas.
- Ingesta de alcohol.
- · Obesidad.
- Tabaquismo.
- · Uso de hormonas por más de 10 años.

Tomado de Austrich y González7.

mastectomizadas, Pires y Norbe (2003)¹⁴ encontraron que los senos también expresan erotismo, sensualidad y sexualidad.

Esta concepción es valorada por las mujeres de manera significativa, es por eso que ante la pérdida de un seno, las consecuencias a nivel psicológico repercuten de manera drástica en la autoimagen, puesto que física y visualmente constituye una deformidad importante sobre el cuerpo de la mujer y se ha comprobado que mientras una paciente presente mayor deformidad y disfunción, la probabilidad de que desarrolle un mayor número de problemas psicológicos y sociales es alta¹⁵.

Además de que la manera en la cual las pacientes enfrenten dicho impacto va a ser mediado por lo que hagan o dejen hacer con respecto a su salud. Es por eso, que el comportamiento humano es parte esencial en la calidad de vida ya sea en la salud como en la enfermedad¹⁶.

El término de comportamiento humano incluye emociones, cogniciones y conductas y son estas 3 esferas las que se ven afectadas de manera drástica, tal como se ejemplifica a continuación.

A nivel emocional

Sánchez Sosa (2002)¹⁶ plantea que las emociones, pueden ser vistas de 2 maneras. La primera, "son la expresión interpersonal o social de las emociones y sentimientos, tales como el miedo, rabia, placer, tristeza, etc.".

La segunda, "las emociones también involucran reacciones psicofisiológicas, por ejemplo el miedo y la ansiedad son asociados con el incremento de la taza cardiaca, presión arterial sistólica, circulación sanguínea en músculos o decremento de la irrigación sanguínea en la piel".

De lo anterior, se puede observar el impacto que causa la mastectomía sobre la mujer, produciendo diferentes emociones, y la intensidad con la que se presenten éstas, va a estar mediada por los estilos de afrontamiento con los que se cuenten.

Diferentes autores han recopilado datos de las emociones que más se presentan como consecuencia de la mastectomía. Por su parte, Amayra, Exteberria y Valdoseda (2001)¹⁷ mencionan que ante la mastectomía se producen sentimientos de pérdida, mutilación y desvalorización de la imagen corporal, entre otros.

La pérdida de un seno, también está asociada a diversas emociones, como frustración, tristeza, enojo, etc. Sin embargo, diversos autores Fernández, 2004¹⁵; Gil y Costa, 2005¹⁸; Deanna, 2004¹⁹ y Lentz, 2005²⁰ coinciden en que las pacientes mastectomizadas presentan con mayor regularidad trastornos de ansiedad y depresión.

56 A. E. Martínez-Basurto et al

En un estudio realizado por Engel, Kerr, Schlesinger, Sauer y Hölzel durante el 2004²¹, se encontró que las mujeres después de la cirugía reportan haber experimentado síntomas depresivos y estos se correlacionaron con el estrés, pues existían percepciones del cáncer como un evento estresante con pensamientos intrusivos y eventos estresantes como el nivel socioeconómico.

Otro aspecto importante, mencionado en el estudio de Engel et al.²¹ es en el aspecto emocional, pues es conveniente considerar que la edad es un factor determinante, pues se ha visto que las pacientes jóvenes se preocupan más por las cuestiones financieras y sobre su salud en el futuro, también tienden a tensarse y deprimirse con mayor frecuencia.

Con base en la literatura, se puede plantear que la cirugía no es la única causa de todas las emociones que experimenta una paciente, también existen otras circunstancias en la vida de las personas como los problemas económicos, pérdidas recientes (como un ser querido, un divorcio, etc.), las cuales favorecen la presencia de otras emociones y las ya existentes se intensifiquen.

En este sentido, se puede deducir, aquellas mujeres que poseen altos niveles de autoestima, apoyo social y mejores estilos de afrontamiento, tendrán un mayor bienestar psicológico, según García y González (2007)²².

A nivel cognitivo

Las cogniciones, mejor conocidas como creencias, ideas y pensamientos, son otro componente psicológico a considerar; éstas regulan las emociones y por ende las conductas. Según (Ellis, 1975)²³ las cogniciones son la interpretación de la realidad, inferencias o evaluaciones que se hacen las personas sobre sí mismos, sobre los demás y el mundo que los rodea.

Es importante aclarar, el sufrimiento emocional de las pacientes se debe principalmente, no sólo a las circunstancias o eventos de la cirugía, sino más bien al significado que las personas le atribuyen a estos sucesos, la valoración está mediada por las creencias que cada individuo tiene con respecto a la imagen corporal y de sí mismo; y la intensidad con la que se vivan éstas va a depender de las habilidades de afrontamiento y características de personalidad de cada paciente¹⁵.

Si las cogniciones son irracionales, es decir, interpretaciones poco funcionales, ilógicas, poco empíricas, inconsistentes con la realidad empírica, dificultan la obtención de las metas establecidas por el individuo Ellis (2002)²³, en el caso de la salud pueden llegan a afectar las oportunidades de mantener un estado físico saludable, así como también llegan a producir emociones poco funcionales para las pacientes.

Una de las distorsiones cognitivas que presentan estas pacientes, se da principalmente por la atención selectiva que se tiene sobre la zona afectada (seno o senos mutilados), la alteración de la simetría corporal es entendida por la mayoría de las pacientes como una deformidad" según Rojas (2006)²⁴, de igual manera, suelen magnificar el tamaño de las cicatrices, y esto a su vez, provoca creencias disfuncionales relacionadas con la pérdida del atractivo personal, de su valor como persona y de la identidad sexual¹⁵.

Flórez (1994)²⁵, Die T y Die G (2003)²⁶, señalan que el pensarse deformada impide en muchas ocasiones mantener relaciones sociales adecuadas (la mujer evita determinadas situaciones, como la interacción con otras personas) y puede producir un estado de alerta continuo acerca del propio aspecto, aún cuando la deformidad no sea obvia para los demás

También es importante identificar que la percepción del impacto ante la pérdida o deformidad de los senos varía dependiendo de la edad de la paciente, pues se ha visto que la amenaza al autoconcepto de femineidad sería más intensa en las mujeres jóvenes cuyo atractivo y fertilidad está en auge, especialmente en aquellas que son solteras y no disponen de pareja¹⁷.

Aunado a lo anterior, Olivares, Naranjo y Alvarado (2007)²⁷, mencionan que existen mujeres que se consideran más bellas, atractivas y en general mejores personas siempre, cuando tienen unas mamas intactas, sin embargo ante la mutilación se genera un importante deterioro en la autoestima.

Como se puede observar, el aspecto cognitivo hace referencia principalmente a la percepción corporal y a la valoración que se tiene del autoconcepto de mujer; en otras pacientes es interesante señalar que existen factores (como la edad y el estado civil) que influyen en la magnificación o adaptación de dichas creencias.

A nivel conductual

Las conductas o el comportamiento consisten en toda actividad que "sirve como instrumento para afectar el ambiente (interno o externo) dejando consecuencias relativamente específicas", es decir hace referencia a todo lo que hacemos y decimos¹⁶.

La conducta de un individuo se ve afectada por las emociones, creencias, ideas y pensamientos que se tengan. Las creencias funcionales pueden provocar conductas como la adherencia terapéutica, la adaptación y reconocimiento de la enfermedad, que permiten mejorar el bienestar físico y psicológico; o de manera contraria, las creencias irracionales pueden generar conductas desadaptativas, como la inconsistencia al seguir el tratamiento médico, no acudir a las citas, etc. Las cuales conllevan diversas complicaciones físicas y psicológicas¹6.

En el caso de las mujeres mastectomizadas se pueden identificar ciertas conductas desadaptativas, tales como las refiere Fernández (2004)¹⁵:

- Comportamientos de evitación de las relaciones sociales y aislamiento: debido a la vergüenza y temor al rechazo por parte de las personas del entorno.
- Evitar mirarse al espejo o mirar directamente la zona afectada: a menudo tienden a magnificar la percepción y tamaño de las cicatrices, así como ver de deformidad en su cuerpo.
- Cambio en el estilo de ropa: sobre todo para ocultar la parte operada.
- Problemas sexuales: dado que los senos tienen un valor cultural importante sobre la sexualidad y la percepción corporal.

Por ejemplo, la aparición del cáncer de mama en una mujer en edad reproductiva que oscila entre los 29 y los 39 años, resulta más difícil, debido a que este periodo se caracteriza por la búsqueda de pareja y la procreación para muchas mujeres se vuelve un tema relevante¹⁰.

Henson, 2002²⁸ plantea que un significante número de mujeres llegan a experimentar diversas dificultades sexuales, por ejemplo, la disminución en frecuencia de la actividad coital y anorgasmia, ya sea por recibir el diagnóstico de cáncer o por los efectos de los tratamientos oncológicos.

Entonces, la sexualidad se vuelve un tópico difícil de sobrellevar, debido a los cambios en la imagen corporal y las creencias disfuncionales sobre la reproducción en la mujer, lo cual entorpece el disfrute de las relaciones sexuales y la relación de pareja en general.

Gil y Costa (2005)¹⁸, encontraron que la deformidad física altera el establecimiento de relaciones íntimas, sobre todo en mujeres jóvenes sin parejas estables, o en aquellas que mantienen relaciones que ya eran conflictivas.

Además evitan o se sienten evitadas en estas relaciones íntimas¹⁴, y el creer que han dejado de ser sexualmente atractivas, trae como consecuencia que "no vuelvan a ser capaces de sentir ni dar placer, e incluso su capacidad de amar y ser amadas está mermada definitivamente". Rojas (2006)²⁴ es por eso que la aparición de trastornos sexuales y los conflictos maritales se dan de manera regular.

De las mujeres mayores, se piensa que en el aspecto sexual, el impacto de la mastectomía pudiera ser "menor", dado que en diversas ocasiones, las relaciones íntimas han disminuido o desaparecen, tal vez porque ya no tienen una pareja.

Sin embargo, de acuerdo con un estudio realizado por Mandelblatt, Figueiredo y Cullen²⁹ en el 2003, se encontró que 15.1% mujeres de su muestra habían sido sexualmente activas antes de padecer cáncer, y posterior al diagnóstico reconocían un impacto negativo sobre sus intereses sexuales.

La mayoría de las problemáticas sexuales relacionadas al cáncer, suelen tener un origen psicológico, puesto que "la cirugía *per se* no debe producir alteraciones en el deseo sexual, ni reducir su capacidad para lubricar, tener sensaciones genitales placenteras o alcanzar un orgasmo" según Die Trill (2006)³⁰, más bien la depresión y la ansiedad que experimentan estas mujeres repercuten en su actividad sexual, así como también los efectos colaterales de la quimioterapia y hormonoterapia²⁸.

De aquí la importancia de trabajar estos aspectos psicológicos, para mejorar las relaciones de pareja y para impedir la aparición de otros trastornos que afecten la calidad de vida de las pacientes.

Alternativas de tratamiento psicooncológico

El impacto del cáncer y sus tratamientos oncológicos, limitan la vida social, familiar y personal de las pacientes, de ahí la importancia de intervenir en estas problemáticas con el fin de lograr un reconocimiento de la nueva imagen corporal y por ende, mejorar la calidad de vida las pacientes mastectomizadas y disminuir el sufrimiento emocional que presentan.

El apoyo psicooncológico es importante para que las pacientes aprendan nuevas habilidades de autorregulación emocional, cognitivas y conductuales que les permitan disminuir los efectos de estos cambios corporales y así facilitar que la persona se pueda sentir más cómoda consigo misma y menos limitada. Estas alternativas de apoyo psicooncológico deben responder a las necesidades de las pacientes en las diferentes fases de la enfermedad como del tratamiento oncológico, de acuerdo a Font-Guiteras (2006)³¹.

Las intervenciones deben enfocarse en la modificación de uno o más aspectos de los componentes de la conducta humana (emociones, cogniciones y conductas)¹⁶.

A pesar de que cada uno de estos componentes pueda contribuir a cambios relativos dentro de un contexto de salud-enfermedad, estos trabajan juntos y afectan unos a otros en todo momento a lo largo de la vida.

Se propone algunas estrategias para las pacientes mastectomizadas como:

- Reestructuración de ideas disfuncionales, principalmente aquellas relacionadas con la imagen corporal, la aceptación de la nueva imagen y el cambio de ideas relacionadas con el concepto de mujer, según Ellis (2002)²³.
- 2. Autorregulación emocional Lazarus y Folkman (1991)³², en combinación con técnicas cognitivas (imaginería) pueden extinguir respuestas emocionales condicionadas a una situación, y re-condicionar sus respuestas a pensamientos, emociones y comportamientos racionales ante la misma situación, por ejemplo, la técnica de Imágenes Racional Emotivas (IRE) propuesta por Ellis (2002)²³.
- 3. Cambios conductuales, Fernández (2004)¹⁵ propone que se deben emplear los mismos recursos con los que cuenta cada paciente y así escoger algunas estrategias que se adapten a sus necesidades como el uso de prótesis adecuadas a su cuerpo, brindar diversas formas de arreglarse físicamente y la búsqueda de información principalmente.

Estas estrategias le brindan a la paciente la oportunidad de conocer otro tipo de recursos que le permitan sobrellevar los efectos de la cirugía, mantenerlas funcionales y participativas durante su tratamiento, permite que posteriormente ellas puedan tomar decisiones sobre intervenciones que las lleven a sentirse mejor, como la reconstrucción mamaria.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- Consultado en enero de 2014. http://www.who.int/features/ qa/15/es/index.html
- Consultado en enero de 2014. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/es/index.html
- Secretaría de Salud. RHNM. Compendio Mortalidad/Morbillidad. México, 2003.
- Consultado en enero de 2014. http://www.cancer.org/down-loads/stt/CFF2008M&F_Sites.pdf

58 A. E. Martínez-Basurto et al

 Rizo P, Sierra C, Váquez P, et al. Registro Hospitalario de Cáncer: Compendio de Cáncer 2000 - 2004. Cancerología 2007:2:203-287.

- Lara M, Arce S, Alvarado M, et al. Cáncer de mama. En Herrera G, Granados G y González B. Instituto Nacional de Cancerología. Manual de Oncología. Procedimientos médico quirúrgicos. Segunda edición. 2006. p. 464-471
- Austrich E, González M. Una oportunidad de vida. El papel del amor, la familia y la pareja en la lucha contra el cáncer de mama. México: Norma; 2007. p. 15-20.
- Gammon M, Neugut A, Santella M, et al. The Long Island Breast Cancer Study Project: description of a multi-institutional collaboration to identify environmental risk factors for breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment 2002;1:235-254.
- Cárdenas S, Sandoval G. Segunda Revisión del Concenso Nacional sobre el diagnóstico y tratamiento del Cáncer mamario. Gaceta Mexicana de Oncología 2006;5(2):3-20.
- 10. American Cancer Society & National Comprehensive Cancer Network. Cáncer del seno versión IX. 2007. p. 20-34.
- 11. Winchester J, Winchester P, Hudis C, et al. Breast Cancer. USA: BC Decker Inc.; 2006. p. 187-192.
- 12. McTaggart L. Cáncer de mama: la cuchillada trapera. Revista de Medicinas Complementarias. Medicina Holística 58:43-50.
- Suárez V. Mastectomia, afrontamientos y autopercepción corporal. Cuba: Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana; 2004. p. 1-11.
- Pires D, Nobre A. Enfrentando a Mastectomia: análise dos relatos de mulheres mastectomizadas sobre questoes ligadas á sexualidade. Estudos de Psicología. 2003;8(001):155-163.
- Fernández, A. Alteraciones psicológicas asociadas a los cambios en la apariencia física en pacientes oncológicos. Psicooncología 2004;1(2-3):169-180.
- 16. Sánchez Sosa J. Health psychology: Prevention of disease and illness; maintenance of health. Encyclopedia de Life Support Systems (EOLSS), Psychology. UK: Oxford; 2002. p. 1-10.
- Amayra I, Etxeberria A, Valdoseda M. Manifestaciones clínicas de las complicaciones emocionales del cáncer de mama y su tratamiento. Gaceta Médica de Bilbao 2001;98(1):10-15.
- Gil F, Costa G. Aspectos psicológicos relacionados con la cirugía de reducción de riesgo (Mastectomía y Salpingooforectomía Profiláctica). Psicooncología 2005;2(2-3):317-328.

19. Deanna M, Golden K, Andersen L. Depressive symptoms after breast cancer surgery: relationships with global, cancer-related, and life event stress. Psycho-Oncology 2004;13:211-220.

- Lentz M, Janz K, Fagerlin A, et al. Satisfaction with Surgery Outcomes and the Decision Process in a Population-Based Sample of Women with Breast Cancer. Health Services Research 2005;40(3):745-768.
- Engel J, Kerr J, Schlesinger-Raab A, et al. Quality of Life Following Breast-Conserving Therapy or Mastectomy: Results of a 5-Year Prospective Study The Breast Journal 2004;10(3):223-231
- 22. García V, González B. Bienestar psicológico y cáncer de mama. Avances en Psicología Latinoamericana/ Bogotá (Colombia) 2007;25:72-80.
- 23. Lega L, Caballo V, y Ellis A. Teoría y Práctica de la Terapia Racional Emotivo-Conductual. Siglo XXI: Madrid 2002. 70-75
- Rojas M. Estrategias de intervención psicológica en pacientes con cáncer de mama. Revista Médica Clínica Condes 2006;17(4):194-197.
- Flórez I. La mujer ante el cáncer de mama: Aspectos psicológicos.Barcelona. 1994. En: Olivares B, Naranjo F, Alvarado A. Cáncer de mama y bienestar subjetivo. GAMO 2007;6(4):87-90.
- Die T, Die G. El cáncer de mama. 2003. En: Olivares B, Naranjo F y Alvarado A. Cáncer de mama y bienestar subjetivo. GAMO 2007;6(4):87-90.
- Olivares B, Naranjo F, Alvarado A. Cáncer de mama y bienestar subjetivo. GAMO 2007;6(4):87-90.
- 28. Henson H. Breast cancer and Sexuality. Sexuality and Disability 2002;20(4):261-275.
- Mandelblatt J, Figueiredo M, Cullen J. Outcomes and quality of life following breast cancer treatment in older women: When, why, how much, and what do women want?. Health and Quality of Life Outcomes 2003;1:1-11.
- 30. Die Trill M. Sexualidad y Oncología: Alteraciones en la Respuesta Sexual tras el cáncer. Contigo 2006;7:18 -21.
- Font-Guiteras A. Guía de tratamientos psicológicos eficaces en el cáncer. 2006. En: Pérez J, Fernández & Amigo. Guía de Tratamientos Psicológicos Eficaces II. Pirámide: Madrid; 2006. p. 57.86
- 32. Lazarus R, Folkman S. Estrés y procesos cognitivos. Roca: Barcelona; 1991.







ARTÍCULO DE REVISIÓN

Trastorno adaptativo en el paciente oncológico: una revisión

Hortensia Pérez-Barrientosa,*, Óscar Galindo-Vázquezb y Salvador Alvarado-Aguilarc

- a Residencia de la Especialidad de Psicooncología, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México
- ^b Doctorado en Psicología y Salud, Facultad de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México/Instituto Nacional de Psiquiatría, México D.F., México
- ^cServicio de Psicooncología, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Cáncer; Paciente; Trastorno adaptativo; Psicooncología; México. **Resumen** La característica esencial del trastorno adaptativo (TA), de acuerdo a la cuarta edición del texto revisado del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV-TR), es el desarrollo de síntomas emocionales o comportamentales expresados en malestar mayor a lo esperable y deterioro significativo en respuesta a un estresante psicosocial identificable. El TA es un padecimiento frecuente en población oncológica.

El objetivo fue realizar una revisión de la literatura reportada en Medline, PsycINFO, Psychology and Behavioral Sciences Collection y MedicLatina, en el periodo de 2000 a 2011 sobre TA en pacientes con cáncer. Metodología: los artículos incluidos cubrieron los siguientes criterios: 1) Pacientes en cualquier tipo o combinación de tratamientos y, 2) evaluación de TA con base en los criterios diagnósticos vigentes de la Asociación Psiquiátrica Americana (APA), por medio de instrumentos válidos y confiables.

Se identificaron 12 estudios de TA en población oncológica, que muestran prevalencias con un rango amplio entre 3.6%-55.7%, superiores a la reportada en población general que se sitúa entre 5%-20%.

La literatura indica que el TA es altamente prevalente. Es evidente que las investigaciones futuras deben desarrollar medidas rápidas para la detección del TA, así como intervenciones psicológicas apropiadas para su tratamiento con el objetivo de mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados.

KEYWORDS

Cancer; Patient; Adjustment disorder; Psycho-oncology; Mexico.

Adjustament disorder in cancer patients: a review

Abstract The essential feature of adjustment disorder (AD), according to the fourth edition of the revised Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders DSM-IV-TR, is the development of emotional or behavioral symptoms expressed more discomfort to the expected and significant deterioration in response to an identifiable psychosocial stressor. The AD is a condition common in cancer population.

^{*} Autor para correspondencia: Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. *Correo electrónico*: quiahuitl_5@hotmail.com (Hortensia Pérez-Barrientos).

60 H. Pérez-Barrientos et al

To review the literature reported in Medline, PsycINFO, Psychology and Behavioral Sciences Collection and MedicLatina in the period from 2000 to 2011 on adjustment disorder in cancer patients. Methodology: The articles covered the following criteria: 1) Patients on any type or combination of treatments and, 2) adjustment disorder assessment based on current diagnostic criteria of the American Psychiatric Association (APA) and through valid and reliable instruments.

We identified 12 studies in cancer population AD, showing prevalence with a wide range between 3.6%-55.7%, higher than that reported in general population is between 5% and 20%. The literature indicates that the AD is highly prevalent. Clearly, future research should develop measures for the rapid detection of AD and appropriate psychological interventions for treatment with the aim of improving the quality of life of affected patients.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

A partir del momento en el que la persona escucha las palabras: "tiene usted cáncer", su vida y la de sus familiares cambian drásticamente. A pesar de que ha mejorado el tratamiento, las necesidades psicosociales de los pacientes y sus familias permanecen a menudo insatisfechas¹.

El trastorno adaptativo (TA) en el paciente oncológico es un padecimiento más prevalente, en comparación con la población general, que ha sido poco estudiado -menos aún en México-. La aparición de un TA puede complicar el curso de la enfermedad, el tratamiento, la calidad de vida y la adhesión al tratamiento^{2,3}.

Aproximadamente el 50% de los pacientes con cáncer que presentan algún tipo de trastorno psiquiátrico durante el tratamiento, entre los que se encuentra el TA, reciben menos de la mitad un tratamiento adecuado de salud mental⁴.

De acuerdo a Hernández et al. (2007), respecto a la consulta con el psicólogo, los médicos con frecuencia no identifican los problemas psicológicos oportunamente, por lo que derivan al psicooncólogo con poca precisión, principalmente cuando los problemas psicológicos están acentuados o consolidados, de ahí la importancia de la atención integral para el paciente y de un trabajo en conjunto de todo el equipo de salud⁵.

Por lo tanto, este trabajo tuvo por objetivo realizar una revisión de artículos reportados en Medline, PsycINFO, Psychology and Behavioral Sciences Collection y MedicLatina, en el periodo 2000 a 2011 sobre TA en pacientes con cáncer.

Método

Los artículos incluidos cubrieron los siguientes criterios: 1) Evaluación de TA con base en los criterios diagnósticos vigentes a la fecha (APA), 2) por medio de instrumentos válidos y confiables, y 3) pacientes en cualquier tipo o combinación de tratamientos.

Impacto psicológico y adaptación ante el cáncer

El diagnóstico de cáncer es una experiencia que altera la vida de quien lo padece. Mientras que la respuesta ante la enfermedad, determinará el nivel de impacto en el estado

de ánimo del paciente. Hacer frente a la enfermedad implica lidiar con sus efectos y consecuencias, requiere de un conocimiento y manejo sólido tanto de la situación como de las mismas emociones que surgen a partir de la noticia de saberse enfermo^{6,7}. La experiencia de un proceso oncológico, repercute en la vida del paciente. Se pierde la rutina, se modifican los horarios, se convierte en un ir y venir con médicos, llenarse de citas para estudios, muestras de laboratorio, cirugías, quimioterapia y radioterapia⁶.

Es difícil saber qué pacientes van a ser los más vulnerables y cuáles van a ser los problemas más difíciles de afrontar en cada paciente, aunque es posible establecer una serie de factores pronósticos. Estas manifestaciones se encuentran entre la respuesta normal y la reacción anormal psicopatológica.

Almanza (2010) menciona que el proceso de adaptación al cáncer, es el despliegue de pensamientos, comportamientos y acciones orientadas a la reorganización y ajuste de las situaciones de la vida, modificadas, moduladas o perturbadas por la aparición del cáncer⁸.

Criterios diagnósticos de TA de acuerdo al DSM-IV-TR

Características diagnósticas

La característica esencial del TA es el desarrollo de síntomas emocionales o comportamentales en respuesta a un estresante psicosocial identificable. Los síntomas deben presentarse durante los 3 meses siguientes al inicio del estresante. La expresión clínica de la reacción consiste en un acusado malestar, superior al esperable, dada la naturaleza del estresante, o en un deterioro significativo de la actividad social o profesional. El diagnóstico de TA no se aplica cuando los síntomas representan una reacción de duelo. Por definición, un TA debe resolverse dentro de los 6 meses que siguen a la desaparición del estresante. Sin embargo, los síntomas pueden persistir por un periodo prolongado de tiempo (por ejemplo, más de 6 meses), si aparecen en respuesta a un estresante crónico o a un estresante con repercusiones importantes.

De acuerdo al DSM-IV los criterios diagnósticos son los siguientes (tabla 1):

- La aparición de síntomas emocionales o comportamentales en respuesta a un estresante identificable tiene lugar dentro de los 3 meses siguientes a la presencia del estresante.
- Estos síntomas o comportamientos se expresan, clínicamente del siguiente modo:
 - Malestar mayor de lo esperable en respuesta al estresante.
 - Deterioro significativo de la actividad social o laboral (o académica).
- c. La alteración relacionada con el estrés no cumple los criterios para otro trastorno específico del eje I y no constituye una simple exacerbación de un trastorno preexistente del eje I o el eje II.
- d. Los síntomas no responden a una reacción de duelo.
- e. Una vez ha cesado el estresante (o sus consecuencias), los síntomas no persisten más de 6 meses².

Subtipos y especificaciones

Los TA son codificados de acuerdo con el subtipo que mejor caracteriza los síntomas predominantes, los cuales pueden ser agudos (si la alteración dura menos de 6 meses) o crónicos (si la alteración dura 6 meses o más).

- VI. Con estado de ánimo depresivo.
- VII. Con ansiedad.
- VIII. Mixto con ansiedad y estado de ánimo depresivo.
- IX. Con trastorno de comportamiento.
- Con alteración mixta de las emociones y el comportamiento.
- XI. No especificado6

Curso

Por definición, la alteración en el TA empieza dentro de los 3 meses del inicio del estresante y no más tarde de 6 meses, después de que el estresante o sus consecuencias hayan cesado. Si el estresante es un acontecimiento agudo, el inicio de la alteración suele ser inmediato (o en los próximos días) y la duración es relativamente breve (por ejemplo, unos pocos meses). Si el estresante o sus consecuencias persisten, el TA puede persistir también².

Prevalencia

El TA en población oncológica es frecuente, aunque el patrón epidemiológico varía ampliamente en función de las características del paciente y de los métodos de evaluación. Las cifras de prevalencia varían también en función del concepto y las definiciones de los trastornos incluidos en cada estudio.

Información recabada de varios estudios arrojan los siguientes resultados:

Se puede observar que la prevalencia de TA representa un rango amplio en cuanto a prevalencia se refiere 3.6%-55.7%^{5,10}, siendo mayor en comparación con la prevalencia en población general 5%-20%2, lo cual nos habla de que la respuesta desadaptada en relación al diagnóstico y al tratamiento es significativa, pues se trata de una enfermedad crónica. Las prevalencias más altas fueron reportadas por Hernández et al. (2007) (55.7%) en pacientes en estadios avanzados de la enfermedad y bajo tratamiento psicológico, y por Sukegawa et al. (2008) (50%) en pacientes con cáncer de ovario previo a cirugía^{5,11}. En pacientes oncológicos ambulatorios se presenta TA en aproximadamente 43.7%12. En pacientes en fase terminal, la prevalencia de trastornos adaptativos se sitúa entre 10.6% y 26.5%13,14. En relación a los subtipos de TA, el mixto osciló entre 17% y 19%12,15, depresivo 22.5% y ansioso entre 7.5% y 30% en pacientes ambulatorios de edad joven^{8,12,15}. En relación a aspectos frecuentes en el paciente oncológico como el dolor, Almanza (2005) documentó a los subtipos "mixto" y "con ánimo depresivo" más asociados en pacientes con dolor12. Otros autores reportan 48.5% en grupos con diferentes diagnósticos, y en específico en cáncer de mama 12.3%16,17. Finalmente, las prevalencias más bajas fueron reportadas por Singer et al. (2008) (3.6%) en pacientes en seguimiento por laringectomía total y, por Mehnert et al. (2007) (7.1%) en pacientes con cáncer de mama10,18.

Como se puede observar en la mayoría de los artículos revisados hay consistencia en cuanto a prevalencias altas de TA, lo cual nos indica que la respuesta desadaptada ante el diagnóstico y tratamiento es significativa.

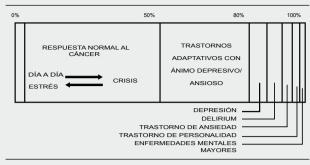
Como se puede ver en la tabla 2, Massie y Holland (1989) señalan que el rango de respuestas psicológicas que se

Tabla 1 Criterios diagnósticos para los trastornos adaptativos según el Manual DSM-IV-TR

- A. La aparición de síntomas emocionales o comportamentales en respuesta a un estresante identificable tiene lugar dentro de los 3 meses siguientes a la presencia del estresante.
- B. Estos síntomas o comportamientos se expresan, clínicamente del siguiente modo:
 - 1. Malestar mayor de lo esperable en respuesta al estresante.
 - 2. Deterioro significativo de la actividad social o laboral (o académica).
- C. La alteración relacionada con el estrés no cumple los criterios para otro trastorno específico del eje I y no constituye una simple exacerbación de un trastorno preexistente del eje I o del eje II.
- D. Los sintomas no responden a una reacción de duelo.
- E. Una vez ha cesado el estresante (o sus consecuencias), lo sintomas no persisten más de 6 meses.

Especificar si: Agudo, si la alteración dura menos de 6 meses. Crónico, si la alteración dura 6 meses o más. 62 H. Pérez-Barrientos et al

Tabla 2 Trastornos psiquiátricos en cáncer (Massie y Holland, 1988)



pueden presentar en población oncológica se distribuye de la siguiente manera, 50% experimentan respuestas normales en relación al afrontamiento del cáncer. Esta respuesta normal al evento estresante/cáncer, incluye niveles elevados de ansiedad y depresión, en la transición crucial correspondiente a la enfermedad y sus tratamientos. El 50% restante experimenta distrés de manera severa, de los cuales aproximadamente el 30% presenta TA⁷.

Factores asociados al trastorno adaptativo

Uno de los muchos factores de riesgo asociados con las enfermedades crónicas es el impacto emocional en los pacientes y sus familias. Muchas enfermedades crónicas pueden tener un efecto profundo en el estado mental y emocional de la persona y, a su vez, los trastornos mentales no diagnosticados pueden afectar la capacidad de la persona para sobrellevar una enfermedad y participar en el proceso de tratamiento y recuperación⁴.

La Federación Mundial de la Salud Mental (2010) postula como factores de riesgo de problemas psiquiátricos especiales en los pacientes con cáncer, los siguientes:

- El tipo y etapa del cáncer (el cáncer de páncreas y ciertos tipos de cánceres de pulmón y de cáncer en estados avanzados en el momento del diagnóstico), presagian una mayor incidencia de problemas psiquiátricos.
- Pacientes muy jóvenes o muy ancianos.
- · Personas que no están casadas.
- Personas que tienen poco apoyo social.
- Pacientes con un historial de problemas psiquiátricos.
- Pacientes con problemas médicos coexistentes⁴.

Los TA están asociados a un aumento del riesgo de suicidio e intentos de suicidio. La aparición de un trastorno adaptativo puede complicar el curso de una enfermedad en individuos que tengan patología médica (por ejemplo, incumplimiento terapéutico o ingresos prolongados en el hospital)² (tabla 3).

Resultados

De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión se identificaron 12 estudios reportados sobre TA en pacientes con cáncer. El 85% correspondió a publicaciones extranjeras. El

Tabla 3 Variables modificables y no modificables (Almanza Muñoz et al. 2010, Akechi et al. 2004, Hernández et al. 2007)

Variables modificables	Variables no modificables
sensación de ser una carga	Sexo masculino
Preocupaciones económicas	Estadio Avanzado de la enfermedad
Menor satisfacción con confidentes	Edad menor de 60 años
Preocupación por los hijos	Bajo funcionamiento global (Karnofsky)
	Peor pronóstico
	Tratamientos médicos
	Dolor y fatiga
	Historia familiar de cáncer
	Antecedentes personales de problemas psicológicos

50% emplearon diseños transversales. El diagnóstico más representado en los estudios fue el cáncer de mama. Se identificó un artículo de tratamiento psicológico en TA mixto, con enfoque cognitivo-conductual reportando resultados eficaces principalmente en relación con el manejo de la ansiedad¹9. La Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) fue el instrumento más utilizado. La mayoría de los estudios revisados concuerdan con que el TA es un problema de salud mental altamente prevalente en población oncológica (fig. 1) (tabla 4).

Discusión

Es importante señalar que la generación de conocimiento nuevo, como el perfil preliminar del paciente oncológico con riesgo de presentar TA debe orientar a todo el personal clínico de Oncología y áreas relacionadas para el manejo eficiente de dicha entidad psiquiátrica, a fin de disminuir las afectaciones emocionales que ésta conlleva⁸. Por lo que se requiere mayor investigación para determinar cuáles son las características de los grupos de pacientes que presentan prevalencias bajas de TA^{10,18}, y la detección oportuna del grupo de pacientes susceptibles de recibir tratamiento psicológico. La evidencia plantea que el TA es altamente prevalente en la mayoría de los estudios, sin embargo la evidencia de tratamientos psicológicos dirigidos al TA ya sea en el periodo de tratamiento o de seguimiento es escasa. En este sentido, Nezu (2001) señala que dadas las necesidades de salud mental de los pacientes con cáncer, resulta importante desarrollar intervenciones psicosociales efectivas orientadas al mejoramiento de su calidad de vida²⁰. De acuerdo a lo estudios en población mexicana, la prevalencia de TA oscila entre 18.9% a 43.7%8,12. Finalmente, se requieren más estudios prospectivos para determinar el curso del TA en el paciente oncológico^{11,13,18}.

Referencias	N	Características de los participantes	Diseño	Instrumentos*	Resultados*	Conclusiones*
Almanza et al. 2010.	1095	Pacientes oncológicos con diferentes tipos de diagnóstico.	Transversal.	Termómetro de distrés y Entrevis- ta Clínica semiestructura de acuerdo al DSM-IV.	La prevalencia de TA fue de 18.9%. El TA con ansiedad predominó con 30%, seguido del TA con estado de ánimo depresi- vo con 22.5%.	El principal subtipo de TA es el de ansiedad. Los factores asociados son: menor de 60 años, sexo masculino, vivir solo, cursar con dolor, fatiga o sentir ser una carga para otros.
Rodríguez et al. 2009.	40	Pacientes oncológicos con diferentes diagnósticos.	Transversal.	3 entrevistas estructuradas.	El 46% presentaron TA. El 19% presentó TA mixto (ansiedad y depresión), 15% con TA predominio de otras emociones y 12% con reacción depresiva breve.	Los TA se presentaro en un mayor porcentaje con manifestaciones mixtas. Los varones con TA sobrepasaron representativamento a las adolescentes femeninas.
Almonacid et al. 2009.	450	Pacientes con diferentes diagnósticos en cualquier estadio de la enfermedad.	Transversal.	Entrevista Clínica según criterios del DSM-IV.	El 39.1% de la muestra, presentó algún diagnósti- co de acuerdo al DSM-IV. Los TA fueron los más prevalentes con 48.5%.	Los TA representan aproximadamente e 50% de los diagnósti cos.
Ozalp et al. 2008.	204	Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama.	Transversal.	Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) y Entrevista Clínica estructurada (SCID).	El 22.6% presentaron algún trastorno psiquiátrico de acuerdo al DSM-IV, de los cuales el TA fue el más prevalente con 12.3%.	El uso práctico de herramientas eficaces, es un componente esencia en el tratamiento óptimo del cáncer, en la detección rápida de morbilidad psiquiátrica.
Sukegawa et al. 2008.	27	Pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario, en espera de cirugía.	Prospectivo.	Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) y Cuestio- nario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI).	Antes de la cirugía, presentaron una preva- lencia de TA de 50, posterior a la cirugía solo 41.7% presentaron TA.	Es relevante evaluar el estado psiquiátrio en tratamiento y en periodo de vigilan- cia, incluso en pacientes con enfermedad benigna
Singer et al. 2008.	308	Pacientes con laringectomía total o parcial, con 5 años en seguimiento.	Transversal.	HADS, Escala de severidad de problemas (HB-9) y Escala análoga visual (VAS).	19.8% de la muestra presentó algún diagnóstico de acuerdo al DSM-IV. El TA fue el segundo más prevalente en laringectomía parcial con 4% y el tercero en laringectomía total con 3.6%.	Una minoría de pacientes con cánce de laringe presenta algún trastorno mental. El TA estuvo entre los primeros 3 trastornos más prevalentes en este grupo de pacientes.
Hernández et al. 2007	247	Pacientes en estadios avanza- dos, en trata- miento psicológico.	Retrospectivo.	Entrevista clínica según criterios DSM-IV.	70% presenta un diagnóstico de acuerdo al DSM-IV, la mayoría (55.7%) presentan TA.	El diagnóstico más frecuente fue el TA relacionado con la enfermedad. Se requieren métodos de detección precoz para problemas psicológicos como e TA.

64 H. Pérez-Barrientos et al

Mehnert et al. 2007.	127	Pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, posterior a tratamiento.	Prospectivo.	SCID, HADS, Escala del impacto del evento (IES-R) y lista de chequeo de estrés postraumático (PCL-C).	23% de los pacientes en tratamiento fueron diagnosticados con uno a tres trastornos mentales. El TA fue el diagnóstico más frecuente con 7.1%.	Las pacientes con cáncer de mama ilustran la necesidad de asesoramiento y apoyo psicosocial en esta fase del tratamiento.
Almanza et al. 2005.	523	Pacientes ambulatorios y con dolor asociado.	Retrospectivo.	Revisión de expedientes, los diagnósticos fueron estableci- dos en base al DSM-IV.	Los TA fueron la segunda entidad psiquiátrica más prevalente con 43.7%: TA mixto (17%), TA con ánimo depresivo (15.5%), y TA con ansiedad (7.5%).	La prevalencia de trastornos mentales en constituye un factor asociado con la enfermedad, entre los más frecuentes está el TA el cual disminuye la probabilidad de mejoría clínica.
Kissane et al. 2004.	503	Pacientes con cáncer de mama: 303 en estadios iniciales y 200 con metastásis.	Transversal.	HADS, Entrevista Psiquiátrica de Monash (MILP), Escala de balance del afecto (ABS) y Escala de ajuste ante el cáncer (MAC).	TA fue el diagnóstico psiquiátrico más prevalente en las pacientes en estadios iniciales (28.7%), así como en el grupo de enfermedad avanzada (26.5%).	La prevalencia de TA es elevada en ambos grupos de pacientes. Estos datos representan un reto para los servicios clínicos para proporcionar una amplia gama de servicios de apoyo para aliviar este malestar.
Barraza et al. 2004.	1	Paciente con cáncer de mama en recidiva, con diagnóstico de TA mixto, en tratamiento cognitivo conductual (TCC).	Estudio de caso.	HADS, STAI e Inventario de Depresión de Beck (BDI).	Al término del TCC, las puntuaciones en el HADS y STAI se encuentran dentro de los límites normales; el BDI sitúa a la paciente con depresión leve.	El tratamiento psicológico de orientación cognitivo - conductual que se ha planteado, ha resultado eficaz en esta paciente con TA mixto, principalmente en relación con el manejo de la ansiedad.
Akechi et al. 2004.	209	Pacientes con diferentes diagnóstico en estadios avanza- dos.	Prospectivo.	estado mental (MMSE), Entrevis- ta clínica estructurada de	En la medición inicial se identificó 16.3% con TA y 10.6% en la segunda medición, ambas asociadas con algunas variables psicosociales.	Edad joven, menor educación, dolor, fatiga, problemas financieros, sentir que se es una carga para los demás, pérdida de independencia, antecedentes de depresión son factores asociados con los TA.

Conclusiones

El cáncer, cualquiera sea su tipo, debe ser tratado en forma transdisciplinaria³. Es preciso que el médico tratante, el psicooncólogo, el paciente y los familiares (cuidadores

primarios), examinen las preocupaciones relacionadas con la salud mental.

Los factores pronósticos de adaptación psicológica al cáncer son:

^{*}Sólo se señala lo referido a trastornos adaptativos.

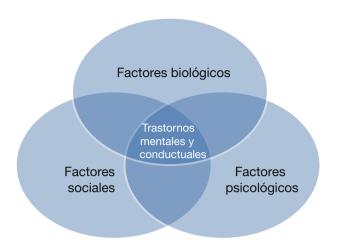


Figura 1 Interacción de factores biológicos, psicológicos y sociales en la aparición de trastornos mentales (informe sobre salud mental en el mundo 2001).

Buen pronóstico

- Información gradual y adaptada a la demanda del paciente.
- Comunicación triángulo familia-paciente-médico.
- Afrontamiento activo.
- Percepción de capacidad de control.
- Apoyo social y familiar.
- Ausencia de antecedentes psicológicos.

Mal pronóstico

- · Negativa del paciente a informarse.
- Dificultad para expresar las emociones.
- Evitación cognitiva o conductual.
- Indefensión.
- · Aislamiento social.
- Falta de apoyo familiar o mala comunicación paciente-familia-médico.
- Antecedentes psiquiátricos²¹.

Es evidente que las investigaciones futuras deben desarrollar y evaluar medidas rápidas para la detección del TA en pacientes oncológicos, elaborando intervenciones psicológicas apropiadas para su tratamiento con el objetivo de mejorar su calidad de vida. Finalmente, es necesario ampliar el conocimiento sobre las consecuencias de los TA en cáncer, ya que la población que lo padece es considerable y como comunidad perteneciente al estudio de la psicooncología, resulta necesario e indispensable.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- Nezu AM, Nezu CM, Friedman SH, et al. Helping cancer patients cope: A problem-solving approach. Washington D.C.: American Psychological Association; 1998. p. 3-28.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Text Revision (DSMIV-TR). Washington, D.C.: American Psychiatric Press; 2000. p. 639-643.
- 3. Alvarado S, Santiago G, Zapata MR. La Psicooncología: Un Trabajo Transdisciplinario. Cancerología 2009;4:47-53.
- Consultado en enero de 2014. http://www.wfmh. org/2010DOCS/WMHDAY%202010%20FINAL%20COPY_Spanish. pdf
- Hernández M, Cruzado JA, Arana Z. Problemas Psicológicos en Pacientes con Cáncer: Dificultades de Detección y Derivación al Psicooncólogo. Psicooncología 2007;4(1):179-191.
- DeVita V, Lawrence T, Rosenberg's S. Cancer principles and practice of oncology. Volume 2. 8th edition. USA: 2008. p. 2817-2826.
- Massie MJ, Holland JC. Overview of normal reactions and prevalence of psychiatric disorder. En: Holland JC, Rowland JH (editors). Handbook of Psychooncology. USA: Oxford University Press; 1989. p. 273-281.
- 8. Almanza JJ, Rosario I, Silva J, et al. Trastornos adaptativos en pacientes con cáncer. Anales Médicos 2010;55(1):15-23.
- Consultado el 23 de enero de 2012. http://www.who.int/ whr/2001/es/index.html
- Singer S, Danker H, Dietz A, et al. Screening for mental disorders in laryngeal cancer patients: a comparison of 6 methods. Psycho-Oncology 2008;17:280-286.
- Sukegawa A, Miyagi E, Asai-Sato M, et al. Anxiety and prevalence of psychiatric disorders among patients awaiting surgery for suspected ovarian cancer. J Obstet Gynaecol 2008;34(4):543-551.
- Almanza JJ, Breitbart W, Holland JC. Trastornos mentales en una población de pacientes oncológicos ambulatorios con dolor relacionado con el cáncer. Revista neurología, neurocirugía y psiquiatría 2005;38(4):123-128.
- Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, et al. Major Depression, Adjustment Disorders, and Post-Traumatic Stress Disorder in Terminally Ill Cancer Patients: Associated and Predictive Factors. J Clin Oncol 2004;22:1957-1965.
- Kissane DW, Grabsch B, Love A, et al. Psychiatric disorder in women with early stage and advanced breast cancer: a comparative analysis. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 2004;38:320-326.
- Rodríguez V, Sánchez C, Rojas N, et al. Prevalencia de trastornos mentales en adolescentes con cáncer. Rev Venezolana Oncol 2009;21(4):212-220.
- Almonacid V, Moreno P, Lluch A. Estudio sobre la derivación de pacientes oncológicos a la unidad de Psicooncología según el criterio médico. Psicooncología 2009;6(1):203-210.
- Ozalp E, Soygur H, Cankurtaran E, et al. Psychiatric morbidity and its screening in Turkish women with breast cancer: a comparison between the HADS and SCID tests. Psycho-Oncology 2008;17:668-675.
- 18. Mehnert A, Koch U. Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: A prospective study. Psycho-Oncology 2007;16:181-188.
- Barraza PA. Evaluación e intervención psicológica en una caso de trastorno adaptativo mixto con ansiedad y estado de ánimo depresivo en una mujer con recidiva por cáncer de mama. Psicooncología 2004;1(1):165-178.
- 20. Nezu AM. Terapia de solución de problemas para pacientes con cáncer. Revista Mexicana de Psicología 2001;18(2):185-192.
- Salazar VM, Concha RR, Ruíz PJ. Tratado de Psicofarmacología.
 Bases y aplicación clínica. Ed. Médica Panamericana. 2a edición. Buenos Aires; Madrid. 2009. p.193.







CASO CLÍNICO

Evaluación de la atención médica en el contexto del Derecho Sanitario

María del Carmen Dubón-Penichea,*, María Eugenia Romero-Vilchisby Anahi Ortiz-Floresc

- ^a Dirección de la Sala Arbitral, Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), México D.F., México
- ^b Dirección Jurídica en la Sala Arbitral, Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), México D.F., México
- ^c Servicio Social, Licenciatura en Enfermería, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Hiperplasia prostática; Prostatectomía, Resección transuretral de próstata; Mala práctica; México. Resumen Se presenta el caso de un paciente, quien promovió su inconformidad ante la Comisión Nacional de Arbitraje Médico (CONAMED), refiriendo que fue atendido en medio privado por presentar crecimiento prostático, motivo por el que le realizaron prostatectomía total suprapúbica, presentándose complicaciones postoperatorias, las cuales considera ocurrieron por mala práctica médica.

KEYWORDS

Prostatic hyperplasia; Prostatectomy; Transurethral resection of the prostate; Malpractice; Mexico.

Evaluation of the medical care in the context of Health Law

Abstract The case of a patient is presented whose promoted his disagreement in the National Medical Arbitration Commission, referring that was treated in private media for presenting prostate growth, because of this they performed suprapubic total prostatectomy, presenting postoperative complications, that he considers occurred by medical malpractice.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

^{*} Autor para correspondencia: Comisión Nacional de Arbitraje Médico. Mitla N° 250, esq. Eugenia, 3er 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

El Derecho Sanitario es la rama autónoma del Derecho Público, encargada de regular los actos de protección a la salud, en sentido estricto; es decir, la salud pública, la atención médica y la asistencia social.

Así, el Derecho Sanitario posee autonomía conceptual y sistemática, un cuerpo de doctrina propio y un número significativo de normas, dentro de las cuales se encuentran los parámetros de calidad obligatorios para los prestadores de servicios de atención médica.

La Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, establecen que los servicios deben brindarse con oportunidad, atendiendo a los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica^{1,2}.

En el Derecho Sanitario, la obligación médica frente al paciente, es por regla general de medios, pues el profesional sólo compromete observar una conducta diligente (brindar la atención), que procure el restablecimiento, en lo posible, de la salud del enfermo, cuya obtención no se garantiza. En efecto, la naturaleza de la ciencia médica, no permite afirmaciones terminantes o matemáticamente categóricas, y esa característica propia, es lo que ha llevado a evaluar las obligaciones de los facultativos como de medios, debido a la imposibilidad de la ciencia para abarcar la infinita variedad de cada persona.

La cirugía es un componente esencial de la atención médica; sin embargo, a pesar de la eficacia que puede tener en cuanto al restablecimiento de la salud de los pacientes, la falta de atención quirúrgica de calidad, puede ocasionar graves afectaciones.

Mediante el caso que se analiza, en el cual el paciente consideró que existió negligencia de los demandados, 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

Paciente masculino de 52 años de edad, en diciembre de 2011 acudió a hospital privado, siendo atendido por Cirujano General ahora demandado, quien diagnosticó crecimiento prostático, determinando que requería resección prostática, para lo cual se puso en contacto con Cirujano Oncólogo, también demandado, proponiéndose prostatectomía total suprapúbica, misma que se realizó el 26 de diciembre de 2011, extrayendo pieza quirúrgica macroscópicamente de aspecto sano.

Los demandados efectuaron tratamiento quirúrgico radical a pesar de que en el paciente sólo existía leve crecimiento prostático. El estudio histopatológico reportó próstata de 15.5 g con 3.5 x 3.5 x 2.2 cm, siendo el diagnóstico: hiperplasia nodular fibroadenomatosa de próstata con predominio de glándulas.

El 4 de enero de 2012, el Cirujano Oncólogo retiró la sonda uretral, percatándose el paciente que estaba obstruido; pese al manejo médico y al intento de dilatación de la uretra, no se obtuvo micción, por lo que el facultativo indicó cistouretroscopía y cistouretrografía. El diagnóstico fue contractura total del cuello vesical, por lo que fue necesario efectuar resección de tejido cicatrizal y ferulización de uretra.

La cistoscopía del 14 de mayo de 2012, mostró uretra prostática con cuello vesical de 3 cm; uretra prostática fibrosa con tunelización fibrosa en 95% de su luz, vejiga con meatos ureterales ortotópicos eyaculando orina clara, mucosa vesical hiperémica con aumento de la vascularidad, sonda de cistostomía; capacidad vesical de 300 mL.

Análisis

El paciente en su queja manifestó que en diciembre de 2011 asistió a hospital privado, donde fue atendido por primera vez por Cirujano General, a quien explicó su estado de salud, indicándole que requería cirugía.

El Cirujano General en su informe médico, argumentó que en diciembre de 2011 el paciente lo consultó, después de examen clínico solicitó exámenes de laboratorio y gabinete, diagnosticando crecimiento prostático, y determinó que requería resección prostática. Le explicó al paciente las características de los 2 procedimientos para corregir dicho crecimiento, es decir, la resección transuretral de próstata (RTUP) y la resección total vía abierta, eligiendo ésta última, razón por la cual se puso en contacto con Cirujano Oncólogo, quien previa valoración estuvo de acuerdo en realizar la intervención.

El paciente también señaló que el Oncólogo después de estudiarlo, le propuso cirugía la cual aceptó, siendo programado para el 26 diciembre de 2011. Por su parte, el Cirujano Oncólogo manifestó que efectuó la primera cirugía al paciente el 26 de diciembre del 2011, por diagnóstico de hiperplasia prostática benigna, con manifestaciones clínicas de dicho padecimiento. Le informó de las posibles soluciones médicas y quirúrgicas, le informó que la prostatectomía total era un procedimiento definitivo para la obstrucción, pero que también existía la resección transuretral de próstata.

Respecto de la queja planteada en su contra, los demandados exhibieron el expediente clínico del hospital privado, del cual se desprende que el 20 de diciembre de 2011, el Cirujano Oncólogo valoró por primera vez al paciente, señalando en su nota que refirió datos de prostatismo, nictámero: 7 a 8 micciones diurnas y 3 nocturnas de varios meses de evolución; en la exploración física lo reportó sano a excepción de tacto rectal con leve crecimiento prostático de 30 g, próstata homogénea, delimitada, no dolorosa, encontrándose los estudios preoperatorios dentro de parámetros normales. La impresión diagnóstica fue hiperplasia prostática benigna, indicándose tratamiento quirúrgico mediante prostatectomía abierta, misma que fue programada.

Así, el Cirujano Oncólogo y el Cirujano General, cirujano y primer ayudante, respectivamente, efectuaron prostatectomía total suprapúbica. La Hoja Quirúrgica del 26 de diciembre de 2011, acredita que previa asepsia, antisepsia y colocación de campos estériles, bajo anestesia regional se realizó incisión media infraumbilical por planos hasta espacio de Retzius, se identificó vejiga en cara anterior, se pinzó y se cortó longitudinalmente 5 cm, se resecó digitalmente la próstata del lecho capsular, con dificultad para esta maniobra a nivel del radio de las 12 (pubis) a las 4 horas (lado

M. C. Dubón-Peniche et al

derecho del paciente), se extrajo pieza quirúrgica macroscópicamente de aspecto sano (sin neoplasia) aún en sitio de fibrosis, se continuó con hemostasia de vasos y del borde de la mucosa vesical, se colocó sonda Foley de 2 vías transuretral, se traccionó con gasa a nivel de pene, por contraabertura se colocó sonda de 3 vías suprapúbica en fosa ilíaca derecha, se verificó permeabilidad de cistoclisis y se cerró por planos, colocándose por el contra-abertura Penrose, el cual se fijó a piel, así como la sonda de cistostomía, enviándose la pieza quirúrgica (próstata) a estudio histopatológico. Procedimiento sin complicaciones, ni accidentes; cuenta de compresas y gasas completas; cistoclisis con función adecuada del drenaje; coágulos mínimos; paciente estable.

Lo anterior, acredita que los demandados no agotaron sus obligaciones de medios de diagnóstico y tratamiento, incurriendo con ello en mala práctica por negligencia, pues previamente a efectuar la cirugía, estaban obligados a estudiar al paciente de manera suficiente.

En efecto, la literatura especializada establece que para integrar el diagnóstico de hiperplasia prostática benigna, se debe realizar interrogatorio completo para valorar la severidad de la sintomatología y su repercusión en la calidad de vida (entre los parámetros se refiere el índice internacional *Prostate Symptoms*); la exploración física debe incluir evaluación de abdomen para detectar vejiga palpable, así como tacto rectal para valorar las características de la próstata; también son necesarios estudios de laboratorio y gabinete (examen general de orina, antígeno prostático específico, ultrasonido pélvico de próstata y vejiga con medición de orina residual).

En el presente caso, era imprescindible agotar los medios diagnósticos a fin de determinar el tipo de tratamiento: vigilancia, tratamiento conservador (médico), o bien, quirúrgico.

La literatura especializada refiere, que el tratamiento quirúrgico debe efectuarse en pacientes con hiperplasia prostática benigna que desarrollen complicaciones del tracto urinario (hidronefrosis, insuficiencia renal, retención urinaria recurrente, hematuria de origen prostático persistente o recurrente); así como en pacientes con síntomas de moderados a severos que presenten afectación importante en la calidad de vida y que no mejoren con tratamiento médico.

Las constancias de atención en este caso, ni siquiera acreditaron que el paciente presentara complicaciones del tracto urinario (hidronefrosis, insuficiencia renal, retención urinaria recurrente, hematuria de origen prostático persistente o recurrente).

Por otra parte, es preciso señalar, que los demandados realizaron tratamiento quirúrgico radical (prostatectomía total abdominal), a pesar de que en el paciente sólo se reportó leve crecimiento prostático. En la especie, dicho procedimiento está indicado en pacientes con protrusión importante intravesical del lóbulo medio, volumen prostático superior a 80 g, gran cálculo vesical, datos clínicos que no presentaba el paciente.

Por antes expuesto, quedó demostrada la mala práctica, por negligencia, en que incurrieron los demandados, ya que el paciente no presentaba patología que ameritara la prostatectomía total abdominal.

El reporte de estudio histopatológico fue concluyente para tener por cierta la mal *praxis*, al establecer que se trataba de próstata de 15.5 g, de 3.5 x 3.5 x 2.2 cm (parámetros normales), siendo el diagnóstico hiperplasia nodular fibroadenomatosa de próstata con predominio de glándulas.

Según establece la literatura especializada, el peso normal de la próstata en un adulto mayor es de 20 a 25 g, con tamaño promedio de 3 cm de largo, 4 cm de ancho y 2.5 cm de grueso.

Así las cosas, el paciente fue egresado el 28 de diciembre de 2011 por mejoría, indicándose antibiótico, analgésico y antiespasmódico, cita en una semana para retiro de sonda uretral, cita abierta a Urgencias y comunicarse telefónicamente ante cualquier eventualidad, según lo establecido en la nota de evolución y alta.

El 4 de enero de 2012 fue atendido en Consulta Externa por el Cirujano Oncólogo, quien en su nota refirió que el paciente acudió para valorar retiro de sonda uretral, el cual se realizó, indicándose que debía continuar con sonda suprapúbica; cita abierta a Urgencias y comunicarse telefónicamente ante cualquier eventualidad.

En su queja, el paciente manifestó que en su cita a control, le retiraron la sonda transuretral y a las 2 horas se dio cuenta que estaba obstruido, por lo que se comunicó telefónicamente con el Oncólogo, quien le indicó que destapara la otra sonda (cistostomía) y así estuvo hasta el siguiente día que lo atendió el Cirujano General, pero permaneció igual y le dejaron una sonda. Al respecto, el Cirujano General refirió que la operación se efectuó sin contratiempos, después acudió el paciente a consulta por indicación del Cirujano Oncólogo, debido a que se había tapado el conducto urinario, motivo por el cual indicó a una enfermera que le colocara sonda uretrovesical, ya que en esos momentos se encontraba en consulta y el paciente iba con mucha molestia. Se colocó la sonda sin contratiempos y se le retiró poco después.

Relacionado con las citadas afirmaciones, la nota de Consulta Externa de Oncología de fecha 6 de enero de 2012, señaló que los múltiples intentos de colocación de sonda Foley y el retiro de la misma, probablemente ocasionaron gran edema que impedía el paso de la sonda, considerando que seguramente había contractura del cuello vesical, por lo que se indicó dexametasona y analgésico con antiespasmódico, así como esperar una semana para colocar sonda uretral, la cual estaría permanente, pues el retiro y manipulación favorecían la estenosis; también, se planteó la posibilidad de dilatación ureteral.

En nota de Consulta Externa de febrero de 2012, el Cirujano Oncólogo refirió que pese al manejo médico y de que en varias ocasiones se intentó dilatación de la uretra logrando pasar la estenosis, no se obtuvo micción, por lo que indicó cistouretroscopía y cistouretrografía.

En ese sentido, el paciente presentó como pruebas, reporte de estudio endoscópico (cistoscopía), fechado el 2 de marzo de 2012, el cual establece que presentaba uretra peneana, bulbar y membranosa permeables, con datos inflamatorios y puntilleo hemorrágico, uretra prostática con datos inflamatorios intensos y datos de sangrado reciente, estenosis completa del cuello vesical involucrando 100% del lumen, no franqueable al paso del cistoscopio, siendo la impresión diagnóstica: contractura de cuello total.

Sobre este punto, si bien es cierto que en términos de la literatura especializada la contractura del cuello vesical es una complicación inherente a la prostatectomía, también es cierto, que en el paciente se actualizó debido al procedimiento quirúrgico efectuado por los demandados, sin que existiera sustento para su realización.

En marzo del 2012, el Cirujano Oncólogo en su nota de Consulta Externa señaló que la cistouretroscopía mostró estenosis completa de uretra prostática en extremo distal, por lo que solicitó cistouretrografía miccional para valorar la longitud de la estenosis y resección cicatrizal. Ese mismo día en su nota de las 19:00 horas, refirió que en el citado estudio, se observó ausencia de comunicación de vías urinarias a nivel de lecho prostático, por lo que consideró necesario realizar resección de tejido cicatrizal y ferulización de uretra. El facultativo en su informe manifestó que el procedimiento endoscópico para resecar el tejido cicatricial y vencer la obstrucción, se realizaría con médico de su confianza.

El paciente fue intervenido por segunda ocasión, por el facultativo designado por el Cirujano Oncólogo. En este procedimiento quirúrgico se colocó sonda Foley para ferulización de uretra y neoformación de conducto, indicándose el 19 de marzo de 2012, continuar con sonda por 2 a 3 meses, así como tratamiento con anticicatrizante y esteroide anti-inflamatorio.

El paciente en su queja señaló que el tratamiento quirúrgico no fue adecuado desde la primera cirugía, por lo que tuvo que someterse a una segunda intervención que no corrigió los errores de la primera, y además ocasionó otras complicaciones que lo han obligado a consultar especialistas en Urología. Para acreditar la persistencia de la estenosis de uretra, exhibió reporte de cistoscopía del 14 de mayo de 2012, el cual acredita que presenta: uretra prostática con cuello vesical de 3 cm; uretra prostática fibrosa con tunelización fibrosa en 95% de su luz, vejiga con meatos ureterales ortotópicos eyaculando orina clara, mucosa vesical hiperémica con aumento de la vascularidad, sonda de cistostomía; capacidad vesical de 300 mL.

Discusión

En términos de la literatura especializada, la próstata es un órgano de naturaleza fibromuscular y glandular, tiene forma de pirámide invertida; aunque el tamaño de la próstata varía con la edad, en hombres jóvenes y sanos, la glándula normal tiene tamaño de una nuez, su peso en edad adulta es de 20 g, lo que suele mantenerse estable hasta los 40 años, edad en la que se producen cambios histológicos, la glándula crece y bloquea la uretra o la vejiga, causando dificultad al orinar e interferencia en las funciones sexuales que con el tiempo pueden dar lugar a hiperplasia benigna de próstata³.

La hiperplasia prostática benigna puede expresarse en cualquiera de las 3 condiciones siguientes: 1) Detección microscópica de la hiperplasia (proliferación del estroma y el epitelio), 2) crecimiento prostático detectado por el examen rectal digital o ultrasonido, y c) un grupo de síntomas asociados con hiperplasia prostática y definidos con el término de síntomas del tracto urinario inferior. Las diferentes definiciones surgen porque el tamaño de la próstata no siempre se correlaciona con los síntomas (sólo 30% a 50% de los hombres con hiperplasia prostática benigna, detectada por tacto rectal o ultrasonido, presentan síntomas), así el término de hiperplasia prostática benigna implica uno o más de los hallazgos mencionados. Por otro lado, si bien la

hiperplasia prostática benigna, es la causa más común de síntomas del tracto urinario inferior, éstos pueden presentarse por otras patologías.

Se trata de una enfermedad progresiva con origen hormonal, donde la dihidrotestosterona producto de la acción de la enzima 5-alfa-reductasa tipo 2 sobre la testosterona, es la responsable.

El diagnóstico histológico de hiperplasia prostática benigna, tiene una prevalencia del 25% entre hombres de 40 a 49 años de edad y la cual se incrementa hasta 80% entre los 70 a 79 años. Entre los factores de riesgo para esta patología son: niveles altos de la dehidroepiandrosterona y estradiol, etnia, obesidad, diabetes mellitus, consumo de alcohol, falta de actividad física, así como marcadores inflamatorios (proteína C reactiva)⁴.

El cuadro clínico se dividen en: a) Síntomas obstructivos, como disminución del calibre y fuerza del chorro urinario, dificultad y retraso en el inicio de la micción, intermitencia miccional, sensación de vaciamiento incompleto (orina residual), pujo a la micción (esfuerzo abdominal, por sensación de vaciamiento incompleto), goteo terminal, micción por rebosamiento (descompensación vesical por obstrucción crónica); b) síntomas irritativos, como polaquiuria, nicturia, urgencia miccional, incontinencia y disuria; y c) síntomas asociados: hematuria y hemospermia⁵.

Para realizar el diagnóstico clínico de hiperplasia prostática benigna, se debe realizar historia clínica; la literatura especializada refiere el índice Internacional *Prostate Symptoms Score* (IPSS), el cual consiste en 8 preguntas, 7 de las cuales exploran los síntomas urinarios, considerándolos leves con calificación de 0 a 7, moderados de 8 a 19 y severos de 20 a 35; la octava pregunta investiga la calidad de vida. Esta evaluación incluye el consumo de cafeína y el uso de diuréticos o medicamentos con efectos antihistamínicos, que puede debilitar la función del músculo detrusor de la vejiga.

Asimismo, se debe realizar exploración física que incluya: a) evaluación de abdomen para detectar vejiga palpable y tacto rectal para evaluar las características de la próstata (tamaño, forma, simetría, textura y consistencia).

En pacientes con síntomas del tracto urinario inferior y sospecha de hiperplasia prostática benigna, se debe solicitar examen general de orina, para descartar infección urinaria y/o hematuria. Si el paciente informa vaciamiento vesical incompleto o la vejiga es palpable al examen abdominal, debe obtenerse medición de orina residual para descartar retención urinaria silenciosa. Algunas pruebas de laboratorio permiten excluir condiciones asociadas que aumentan el riesgo de falla al tratamiento o diagnóstico diferencial en caso de duda: glucemia (para descartar diabetes mellitus), creatinina (para evaluación de la función renal).

El ultrasonido vesical y prostático con medición de orina residual, puede ayudar a determinar el tamaño prostático y el volumen urinario residual, lo que permite valorar los beneficios del tratamiento médico, así como orientar el manejo quirúrgico. También puede ser útil examinar riñones y vejiga para descartar litiasis, en caso de infección de vías urinarias repetidas, tumores, o hematuria persistente. Si se requiere medición del tamaño prostático con objeto de definir la vía de acceso quirúrgico, el ultrasonido abdominal o transrectal, es más preciso que la evaluación mediante

70 M. C. Dubón-Peniche et al

tacto rectal. Los pacientes que ingresen a estudio para tratamiento de hiperplasia prostática benigna, deben tener ultrasonido vesical y prostático con medición de orina residual basal.

Existe relación directa de los niveles de antígeno prostático específico y el volumen de la próstata; sin embargo, los pacientes con hiperplasia prostática no tienen mayor riesgo de cáncer de próstata. Se debe determinar el antígeno prostático específico en todos los pacientes evaluados por hiperplasia prostática benigna, y de reportarse valores anormales del antígeno, debe descartarse cáncer de próstata. La flujometría puede ayudar al diagnóstico diferencial entre hiperplasia prostática benigna y vejiga hiperactiva.

La vigilancia es segura para la mayoría de los pacientes con síntomas leves a moderados de hiperplasia prostática benigna; también es adecuado en los casos de pacientes con síntomas moderados a severos que no han desarrollado complicaciones secundarias a obstrucción del flujo urinario (insuficiencia renal, retención urinaria aguda o infecciones recurrentes). Para mejorar los síntomas, se debe disminuir la ingesta de líquidos libres por la tarde y noche, así como de irritantes (cafeína, alcohol, etc. en cualquier presentación). Los pacientes deben recibir seguimiento al menos una vez al año, para evaluar la severidad de los síntomas y su estado general.

Las ventajas del tratamiento médico (conservador) incluyen evitar la morbilidad asociada al tratamiento quirúrgico. Los alfabloqueadores como la tamsulosina, terazosina y doxazosina tienen eficacia similar sobre el alivio o mejora de los síntomas del tracto urinario inferior (relajan el músculo liso de la próstata y cuello de la vejiga), son bien tolerados y su eficacia se mantiene después de 6 a 12 meses de tratamiento; no reduce el tamaño de la próstata ni altera la progresión de la hiperplasia prostática benigna. Los alfabloqueadores, son más efectivos que los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, para mejorar los síntomas en el primer año de tratamiento y su efecto se manifiesta desde el primer mes de su inicio. Se puede emplear en los pacientes candidatos a tratamiento médico. Los inhibidores de la enzima 5-alfa-reductasa, producen disminución de las concentraciones de dehidrotestosterona a nivel prostático, que resulta en reducción del tamaño de la próstata, mejoría de los síntomas y menor frecuencia de intervenciones quirúrgicas. El alivio de los síntomas urinarios bajos se aprecia en un lapso de 3 a 6 meses y es dependiente de la reducción del tamaño prostático. Son útiles en pacientes con crecimiento prostático, ya que reducen el tamaño de la próstata, así como la necesidad de cirugía. Generalmente, se usan en pacientes con síntomas del tracto urinario inferior y crecimiento prostático igual o mayor a 40 cc6.

En próstatas mayores de 40 cc, el tratamiento combinado (inhibidores de la 5-alfa-reductasa y alfabloqueador) es la mejor opción, al reducir el riesgo de retención aguda de orina, el crecimiento prostático y los síntomas obstructivos.

El procedimiento quirúrgico está indicado en pacientes con hiperplasia prostática benigna que desarrollen complicaciones del tracto urinario (hidronefrosis, insuficiencia renal, retención urinaria recurrente, hematuria de origen prostático persistente o recurrente) y pacientes con síntomas moderados a severos que no mejoren con tratamiento conservador. La prostatectomía abierta está indicada en pacientes con próstatas iguales o mayores de 80 cc, y aquellos

con complicaciones asociadas, como hiperplasia prostática más litiasis vesical gigante o gran divertículo vesical, imposibilidad para colocar al paciente en posición de litotomía, protrusión importante del lóbulo medio intravesical, obesidad que dificulta el acceso retropúbico. Sus complicaciones incluyen: hemorragia trans y postoperatoria que amerite transfusión (< 5%), incontinencia urinaria de esfuerzo (10%), contractura de cuello vesical y estenosis de uretra (1.8%), disfunción eréctil (6.5%)⁷.

Apreciaciones finales

- En el caso que se presenta, quedó demostrado que durante la atención del paciente, los demandados incumplieron las obligaciones de medios de diagnóstico y tratamiento, al no estudiarlo de manera integral y realizar prostatectomía sin demostrar el debido sustento del procedimiento, esto aunado a que el paciente presentó complicaciones posquirúrgicas que consecuentemente derivaron de la mala práctica.
- La atención de los demandados fue en franco desapego a la lex artis médica. En efecto, el artículo 9° del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, dispone que la atención médica debe brindarse de conformidad con los principios científicos y éticos que orientan.
- La mala práctica (mal praxis), se refiere al incumplimiento de las obligaciones de diligencia que el médico debe desempeñar en el ejercicio de su profesión.

Recomendaciones

- El objetivo fundamental del tratamiento de la hiperplasia prostática benigna es mejorar la calidad de vida del paciente, así como prevenir complicaciones asociadas.
- ➤ La mayoría de los pacientes que solicitan atención médica, lo hacen en relación a las molestias que presentan, por ello es de gran importancia contar con herramientas diagnósticas útiles y estandarizadas que permitan valorar cuantitativamente los síntomas, la gravedad de los mismos y la afectación de la calidad de vida resultante, con el fin de comprobar la eventual progresión de la enfermedad y llevar a cabo el tratamiento correspondiente.
- La historia clínica del paciente con síntomas del tracto urinario, puede determinar si éstos son causados por otras condiciones médicas (diabetes, infección del tracto urinario, prostatitis, uso de diuréticos, antidepresivos, antihipertensivos, anticolinérgicos, etc.).
- Para integrar el diagnóstico clínico de hiperplasia prostática es indispensable la elaboración de historia clínica completa, así como de la exploración física que incluya abdomen (para detectar vejiga palpable), tacto rectal para evaluar las características de la próstata (tamaño, forma, simetría, textura consistencia).

También debe considerarse que el ultrasonido vesical y prostático con medición de orina residual, ayuda a determinar el tamaño prostático y el volumen urinario residual, lo que permite valorar el tipo de tratamiento médico que amerita el paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- 1. Ley General de Salud, Artículo 51.
- 2. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Prestación de Servicios de Atención Médica, Artículo 9°.
- Diagnóstico y Tratamiento de la Hiperplasia Prostática Benigna. México: Secretaría de Salud; 2009.
- 4. Sarma A, John T. Bening Prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms. N Engl J Med 2012;367;248-257.
- Rodríguez López M, Baluja-Conde I. Patologías benignas de la próstata: prostatitis e hiperplasia benigna. Rev Biomed 2007;18:47-59.
- 6. Feria G, Castillejos R. Manejo de la hiperplasia prostática benigna. Parte II. Revista Mexicana de Urología 2005;65(1):55-59.
- 7. Santana Z, Fulda S, Hernández V, et al. Morbilidad de la prostatectomía radical, complicaciones quirúrgicas tempranas y sus factores de riesgo; experiencia en el Hospital General Dr. Manuel Gea González. Rev Mex Urología 2010;70(5):278-282.







CASO CLÍNICO

Hemangioma cavernoso primario de hueso frontal. Reporte de un caso

Carlos Guillermo Patiño-Camacho^a, Katiuzka Cásares^b, Emmanuel Antonio Luna^c y Martha Lilia Tena-Suck^{d,*}

- ^a Departamento de Patología, Hospital Civil Antiguo de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México. Residencia en la Especialidad de Neurología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México D.F., México
- ^b Departamento de Neuroimagen, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México D.F., México
- ^c Servicio de Neurocirugía, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México D.F., México
- ^d Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez", México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Hemangioma intracraneal; Tumores vasculares; Tumores óseos; México. Resumen Los hemangiomas intracraneales son lesiones vasculares principalmente localizadas en la fosa posterior, son poco frecuente y se presenta sobretodo en mujeres. Presentamos el caso de un hombre de 37 años de edad, quien presenta cefalea y vértigo. La tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) mostraron un tumor óseo que sugería hemangiopericitoma vs. meningioma angiomatoso invasor. La lesión fue resecada en bloque mediante craniectomía. En el examen histopatológico se observó hueso con aumento de espacios vasculares proliferados entre las trabéculas óseas, vasos sanguíneos de tamaños variables sin llegar a mostrar atipias y/o pleomorfismo celular, por lo que se diagnosticó como hemangioma cavernoso intraóseo. Se recomienda embolización previa para evitar sangrados y evitar complicaciones del paciente. Se realizó seguimiento un mes posterior a la cirugía sin encontrar complicaciones, y se recomienda reconstrucción ósea para un mejor resultado cosmético del paciente. Este tipo de lesiones a pesar de ser benignas pueden ser mortales, debido al sangrado que pueden producir durante el proceso quirúrgico. Se debe conocer bien esta entidad, ya que se podría confundir con una neoplasia maligna que está destruyendo al hueso.

^{*} Autor para correspondencia: Departamento de Neuropatología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Av. Insurgentes Sur N° 3877, Colonia La Joya, Delegación Tlalpan, México D.F., México. Teléfono: 5606 3822, ext. 2011. *Correo electrónico*: mltenasuck@gmail.com (Martha Lilia Tena-Suck).

KEYWORDS

Intracranial haemangiomas; Vascular tumors; Intracranial bone tumors: Mexico.

Primary cavernous haemangioma of fontal bone. Case report

Abstracts Intracranial hemangiomas (HBs) are hypervascular neoplasms mainly located in the posterior fossa. They are rare lesions. We report the case of a 37 year old, which has headaches and dizziness. CT and MRI showed a bone tumor that suggested Hemangiopericytoma vs invasive angiomatous meningioma. The lesion was resected en bloc by craniectomy. Histopathological examination revealed dilated and proliferated vascular space between the bone trabeculae, without cellular atypia or pleomorphism, consistent with an intraosseous cavernous haemangioma. Previous embolization is recommended to prevent bleeding and prevent patient complications. Were followed a month after surgery found no complications, and bone reconstruction is recommended for a better cosmetic result of patient. Such injuries despite being benign can be fatal due to bleeding that can occur during the surgical procedure. They should be familiar with this entity because it could be confused with a malignancy that is destroying the bone.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

Los hemangiomas óseos (HO) son poco frecuentes y ocurren sobre todo en mujeres. Es más frecuente entre la segunda y cuarta década de la vida, y aunque existen casos congénitos que pueden presentarse en niños1, sólo el 9% de los casos se observan durante la primera década de la vida². Por lo general, suele ser un hallazgo casual³. Clínicamente pueden ser asintomáticos y/o cursar con cefalea, diplopía, vértigo, dolor ocular, proptosis y muerte súbita por hemorragia y/o hematoma subdural³. Se localizan preferentemente en el cuerpo de las vértebras, principalmente en las torácicas y en el cráneo⁴. Es menos frecuente en los huesos de los miembros inferiores. Estos tumores pueden localizarse en la superficie del periostio, dentro de la corteza, o dentro del canal medular. Ocurren con una frecuencia del 0.7% dentro de los tumores óseos y de éstos, sólo el 0.2% involucran los huesos del cráneo, siendo el hueso parietal y frontal los sitios preferentes⁵. En los huesos largos o tubulares cortos se caracteriza por estriaciones burdas o por áreas líticas multifocales. La cortical está frecuentemente insuflada y adelgazada, pero no rota. Los hemangiomas periósticos y corticales se dan frecuentemente en la parte anterior de la diáfisis tibial. Estas lesiones se presentan como erosiones corticales líticas, ocasionalmente acompañadas de reacción perióstica⁵. En la calota se presenta como una lesión lítica que muestra un aspecto en "panal o rosetón de catedral", consistente en una zona redondeada con contornos bien definidos y trabéculas óseas, que forman un retículo denso que irradia del centro a la periferia5. La imagen radiográfica típica de un hemangioma muestra las estriaciones verticales y en la tomografía axial computarizada (TAC) se observa una trabeculación vertical con tejido blando interpuesto o atenuación grasa⁵. En el cuerpo vertebral, se presenta como estriaciones verticales o focos líticos multilobulados que, clásicamente se denominan como "estriación en rejas de cárcel" o en "tela de pana" o "en panal de abeja", respectivamente⁵.

El hemangioma cavernoso es una lesión benigna compuesta de vasos sanguíneos neoformados, de características histológicas normales. La clasificación propuesta por Mulliken y Glowacki considera a estas lesiones más como hamartomas, que como verdaderas neoplasias⁵. Esta clasificación toma en cuenta la histología, la historia natural de la enfermedad y los hallazgos radiológicos. Así se separan claramente los hemangiomas de la infancia, con su estadio proliferativo precoz y su involución tardía, de las malformaciones vasculares que se caracterizan en arteriales, venosas, capilares y linfáticas o combinadas. En función de su sitio de origen los hemangiomas, en general, se clasifican en intraóseo, intracortical, periosteal, intraarticular (sinovial), intramuscular, subcutáneo, o cutáneo. Histológicamente, depende del tamaño y forma de los vasos se subclasifican en: capilar, cavernoso, venoso y arteriovenoso⁵.

Presentación del caso

Paciente masculino de 37 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, casado, católico, escolaridad hasta primaria, empleado, diestro, madre con diabetes mellitus e hipertensión arterial. Tabaquismo a razón de 5 a 10 cigarros al día, suspendido hace 4 meses, alcoholismo y otras toxicomanías negadas. Es alérgico a la fenitoína. Inició padecimiento actual en septiembre de 2013 con vértigo seguido de pérdida del estado de alerta, desconoce duración; acudió con médico particular quien inicia sintomáticos y multivitamínicos, sin mejoría alguna; acudió al INNN por cefalea occipital pulsátil con una intensidad de 7/10 que se acompaña de sonofobia, que no se modifica con maniobras de Valsalva, con mejoría parcial con antiinflamatorios no esteroideos (AINES). A la exploración física se encontraba en buen estado general, con buena coloración mucotegumentaria y adecuado estado de hidratación, cardiopulmonar sin compromiso. A la exploración neurológica estaba consciente, tranquilo, cooperador, orientado, con lenguaje congruente y fluencia normal; nomina, repite, comprende adecuadamente y sin afección a los pares craneales. Fuerza 5/5 HCD, generalizada REM MTs ++/+++, MPs ++/+++. Con respuesta plantar flexora bilateral. Sensibilidad respetada en todas sus modalidades.

74 C. G. Patiño-Camacho et al

La placa de cráneo mostró una imagen lítica del frontal derecho, bien limitada, con zonas radiopacas trabeculadas en su interior y erosión de la tabla interna (fig. 1A). La tomografía computada (TC) con contraste y ventana ósea, en donde se observa lesión dependiente de la tabla interna del frontal derecho, lítica, expansiva que adelgaza la cortical (figs. 1B v 1C). Con densidad heterogénea por la presencia de trabéculas óseas. Desplaza al parénguima cerebral adyacente y condiciona edema. Con el contraste presenta reforzamiento de las trabéculas, así como de algunos de los espacios hipodensos serpentiformes; el diagnóstico fue de tumor vascularizado hemangiopericitoma vs. meningioma angiomatoso invasor. La resonancia magnética (RM) en secuencias T1 simple, T1 con gadolinio, T2 y angioresonancia (angioRM) en donde se observa la misma lesión de la TC, que se comporta isointensa a la sustancia gris en T1 e hiperintensa en el T2 con intensidad heterogénea a expensas de imágenes serpentiformes con ausencia de señal, algunas de las cuales se ven hiperintensas en el T1 debido a flujo lento (figs. 1D y 1E). Con el contraste existe reforzamiento intenso pero heterogéneo debido a los vasos. En la angioRM hay aumento en la vascularidad de la lesión (fig. 1F).

Se sometió a cirugía con exéresis del hueso frontotemporal izquierdo. Macroscópicamente el hueso no mostraba lesiones por la concavidad (fig. 2A), por la convexidad se identificó lesión extensa hemorrágica que midió 11 x 8 x 1 cm, mostraba una lesión violácea-café exofítica que media 7 x 6 x 2 cm (fig. 2B), a expensas de las trabéculas óseas de consistencia firme, al corte era friable, hemorrágica (fig. 2C), de aspecto trabeculado, compacto (figs. 2D y 2E). Se recibe también meninges, las cuales midieron 6 x 3.5 x 2 cm, eran violáceas con una superficie granular. Se observan con áreas abombadas que al corte corresponden a vasos sanguíneos.

Histológicamente, se identifica tejido óseo que muestra numerosos vasos sanguíneos de tamaño variables, con predominio de vasos dilatados congestivos pletóricos (fig. 3A). Algunos vasos mostraban células endoteliales sin alteraciones histológicas (figs. 3B y 3C). Se observa discreta fibrosis entre los vasos y las trabéculas óseas (fig. 3D). El resto de las trabéculas muestran médula ósea de características normales. Las meninges mostraban edema y numerosos vasos sanguíneos venosos, algunos de ellos presentaban hialinización variable de la pared vascular. Se diagnosticó como hemangioma cavernoso y meninges con angiomatosis difusa.

Discusión

Los hemangiomas intraóseos son tumores benignos de origen vascular. Están formados por numerosos vasos sanguíneos de características normales, pueden ser venas, arterias o la combinación arteriovenosa⁵. La primera descripción de un hemangioma en los huesos del cráneo fue descrita en 1845 por Toynbee. Este tipo de lesiones tienen predilección por el género femenino (3:1), y se diagnostican más frecuentemente dentro de la cuarta y quinta década de la vida²⁻⁴. La presentación multifocal es una condición poco común, ya que en la mayoría de los casos debutan como lesiones únicas. Los hemangiomas intraóseos en la calota surgen de los vasos en el espacio diploico que suministra a las ramas de la arteria carótida externa, y se ramifica en la bóveda craneal.

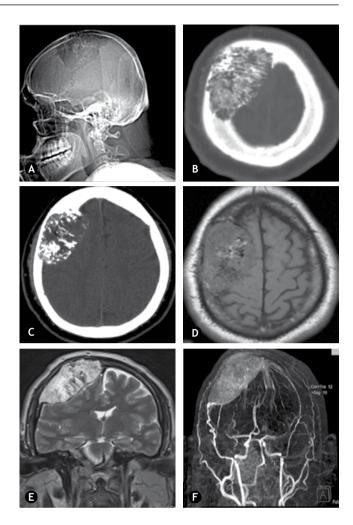


Figura 1 A) Imagen radiográfica lateral de cráneo que muestra figura lítica del frontal derecho, bien limitada, con zonas radiopacas trabeculadas en su interior y erosión de la tabla interna. B) En la tomografía computada (TC) con contraste y ventana ósea se observa lesión dependiente de la tabla interna del frontal derecho, lítica, expansiva que adelgaza la cortical. Tiene densidad heterogénea por la presencia de trabéculas óseas. Desplaza al parénquima cerebral adyacente y condiciona edema. Con el contraste presenta reforzamiento de las trabéculas, así como de alguno de los espacios hipodensos serpentiformes. C) Resonancia magnética en secuencias T1 simple, T1 con gadolinio, T2 y angioRM, en donde se observa la misma lesión de la TC que se comporta isointensa a la sustancia gris en T1 e hiperintensa en el T2 con intensidad heterogénea a expensas de imágenes serpentiformes con ausencia de señal, algunas de las cuales se ven hiperintensas en el T1 debido a flujo lento. D), E) Se observa con el contraste reforzamiento intenso pero heterogéneo debido a los vasos sanguíneos. F) La angioRM muestra un aumento en la vascularidad de la lesión.

Las arterias temporal media y superficial son las principales fuentes de suministro de sangre⁶⁻⁸. Aunque el trauma no es un factor predisponente. Se han reportado casos asociados al síndrome de Sturge-Weber que se caracteriza por un nevus facial en vino de Oporto, angiomatosis leptomeníngeas y glaucoma⁹. Macroscópicamente son lesiones violáceas de tamaños variables que llegan a ser infiltrantes. El diagnóstico es radiológico y se confirma con el estudio histológico^{1-5,10-12}. El





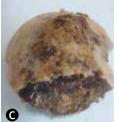






Figura 2 Aspecto macroscópico del tumor. A) Segmento de la calota por la cara externa que muestra una superficie opaca despulida con hemorragia antigua y depósito de hemosiderina, B) aspecto de la calota por la caca interna, observamos una lesión mal delimitada rojiza que levanta discretamente al periostio de aspecto hemorrágico con áreas fibrosas. C) Corte sagital del espécimen que muestra una lesión neoplásica que levanta y destruye al hueso. D), E) Se observan cortes coronales del hueso donde se evidencia una neoplasia mal delimitada de aspecto hemorrágico que destruye al hueso.

hemangioma se puede presentar como una lesión lítica pura. El diagnóstico diferencial se hace tanto radiológico como histológico. Radiológicamente se debe considerar al quiste óseo aneurismático, displasia fibrosa, enfermedad de Paget, mieloma y metástasis, granuloma de células de Langerhans¹⁰⁻¹², etc. Cuando se presenta en niños se llega a confundir con hematoma o caput succedaneum que ocurre por trauma¹. Por TC se observa una densidad notablemente aumentada y en las imágenes de RM se observa como ausencia de señal en las secuencias de T1 y T2, que corresponden a los componentes vasculares^{13,14}. Las áreas de engrosamiento trabecular muestran una señal baja de intensidad independiente de las secuencias usadas¹³. El hemangioma es de color rojo vivo o rojo azulado, su aspecto es blando y sanguinolento. La hemorragia que se produce en el acto quirúrgico es importante y difícil de contener¹. La hemorragia y trombosis también pueden causar aumento en la intensidad de señal en las imágenes de T1. La gammagrafía muestra un aumento moderado de captación14,15. Las imágenes de la PET llegan a ser normales, particularmente si las lesiones son menores de 3 cm de diámetro. También hay una discrepancia entre el PET y la RM^{13,14}. No hay correlación entre la intensidad de señal de la RM y los patrones de captación en la imagen ósea. Sin embargo, se recomienda la angiografía para un mejor diagnóstico¹³⁻¹⁵.

Histológicamente se observan canales formados por endotelio y membrana basal, similar a la de los capilares normales¹⁻⁵. Los capilares pueden estar más o menos dilatados, pudiendo llegar a formar racimos cavernosos, o espacios laberínticos comunicados entre sí y separados por tabiques colágenos. Las luces vasculares por lo general están llenas de sangre¹⁻⁵. Las células endoteliales son pequeñas, delgadas y uniformes y/o pueden estar ausentes o hasta pueden llegar a presentar cambios epiteliodes¹⁻⁵. Las células pueden tener formas redondeadas semejantes al del hemangioendotelioma¹³. Histológicamente pueden ser de 2 tipos: el tipo capilar está compuesto de pequeños vasos formados por una capa simple de endotelio rodeado sólo por una membrana basal^{1-5,15}. El diagnóstico diferencial con el hemangioendotelioma, el angiosarcoma y el hemangioblastoma, es difícil ya que son lesiones vasculares y tienen apariencia aplanada de las células endoteliales y aspecto de normalidad. En el tipo cavernoso, los vasos son más grandes, pletóricos, congestivos y las células endoteliales pueden estar ausentes y/o presentar células transicionales que son similares a las del hemangioendotelioma^{1-5,13}. Hay autores que lo consideran más como hamartoma que como una verdadera neoplasia y otros, lo consideran como verdadera malformación arteriovenosa⁵. Por inmunohistoquímica son positivas para el CD31, CD34 y la pared de los vasos expresa para la actina de músculo liso^{15,16}.

El tratamiento es quirúrgico¹⁻⁶. Las exéresis amplias es lo recomendable sin embargo, la exéresis intralesional puede dar lugar a recidivas1-6. En algunos casos, se indica la embolización vascular, en unos casos como una medida definitiva de tratamiento y en otros como una forma de reducir la pérdida de sangre durante la cirugía. Algunos autores sugieren inyección de etanol en el hemangioma vertebral^{17,18}. Dos pacientes que recibieron este tratamiento experimentaron una mejoría, que se mantuvo durante más de 3 años. Ellos apuntaron en una serie más grande, que 2 de 7 pacientes sufrieron una fractura por aplastamiento como complicación del tratamiento¹⁸. Sin embargo, llegan a presentar ulceración, fractura y necrosis del hueso¹⁸. Se recomienda la embolización previa para evitarse problemas de sangrados tanto en el procedimiento quirúrgico como en el postoperatorio¹⁹. La radioterapia es un tratamiento complementario con buenos resultados19.

Conclusión

El hemangioma del cráneo es muy poco frecuente, son lesiones que presentan un mayor riesgo de sangrado y no siempre presentan los rasgos característicos, por lo que quirúrgicamente debe ser cuidadosamente extraído. La imagen radiológica es el estudio de imagen más útil para el diagnóstico, ya que sugiere neoplasia maligna con destrucción ósea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

76 C. G. Patiño-Camacho et al

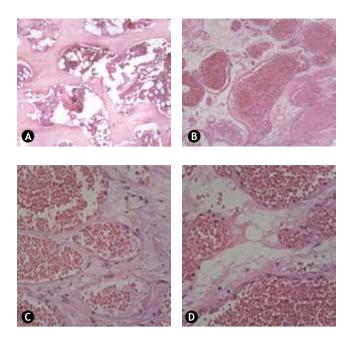


Figura 3 Hallazgos histológicos de la lesión. A) Se observa hueso con abundantes espacios dilatados congestivos. Las espículas óseas no muestran alteraciones. B) En otras áreas se observan vasos capilares con discreto revestimiento por células endoteliales (hematoxilina & eosina, 200X). C) A un mayor acercamiento podemos observar cómo los vasos dilatados están separados por septos de tejido fibroconectivo; y en D) se llegan a observan macrófagos entre los septos fibrosos (hematoxilina & eosina, 400X).

Referencias

- 1. Yucel E, Akkaya H, Gürkanlar D, et al. Congenital cavernous hemangioma of the skull. Turk Neurosurg 2011;21:645-647.
- Buhl R, Barth H, Dorner L, et al. De novo development of intraosseous cavernous hemangioma. J Clin Neurosci 2007;14:289-292.
- Cervoni L, Artico M, Delfini R. Intraosseous cavernous hemangioma of the skull. Neurosurg Rev 1995;18:61-64.
- Yamamoto J, Takahashi M, Nakano Y, et al. Spontaneous hemorrhage from orbital cavernous hemangioma resulting in sudden

- onset of ophthalmopathy in an adult--case report. Neurol Med Chir (Tokyo) 2012;52:741-744.
- 5. Unni K, Inwards KY, Brigde JA, et al. Tumors of Bones and joins. AFIP, Atlas of tumors pathology. Serie 4. 2012. p. 257-266.
- McIntyre NG, Brenner DM, Gluckman J. Primary Cavernous hemangioma of the frontal bone: A Case Report. S Afr Med J 1977;52:537-538.
- Hook SR, Font RL, McCrary JA, et al. Intraosseous capillary hemangioma of the frontal bone. Am J Ophtalmol 1987;103:824-827
- Khanam H, Lipper MH, Wolff CL, et al. Calvarial Hemangiomas: Report of two cases and review of the literature. Surg Neurol 2001;55:63-67.
- Yallapragada AV, Cure JK, Holden KR. Sturge-Weber syndrome variant with atypical intracranial findings: case report. J Child Neurol 2006;21:155-157.
- Buhl R, Barth H, Dorner L, et al. De novo development of intraosseous cavernous hemangioma. J Clin Neurosci 2007;14:289-292.
- Suzuki Y, Ikeda H, Matsumoto K. Neuroradiological features of intraosseous cavernous hemangioma, case Report. Neurol Med Chir 2001;41:279-282.
- Gibson SE, Prayson RA. Primary skull lesions in the pediatric population: a 25-year experience. Arch Pathol Lab Med 2007;131:761-766.
- Kim HL, Im SA, Lim GY, et al. High grade hemangioendothelioma of the temporal bone in a child: a case report. Korean J Radiol 2004;5:214-217.
- 14. Li J, Wan F, Chen G, Ma L, et al. The utility of angiographic CT in the diagnosis and treatment of neurovascular pathologies in the vicinity of cranial base. Neurosurg Rev 2010;34:243-248.
- 15. Abe M, Tabuchi K, Tanaka S, et al. Capillary hemangioma of the central nervous system. J Neurosurg 2004;101:73-81.
- Metry D, Frieden IJ, Hess C, et al. Propranolol use in PHACE syndrome with cervical and intracranial arterial anomalies: collective experience in 32 infants. Pediatr Dermatol 2013;30:71-89
- Heiss JD, Doppman JL, Oldfield EH. Relief of spinal cord compression from vertebral hemangioma by intralesional injection of absolute ethanol. N Engl J Med 1994;331:508-511.
- 18. Graham JJ, Yang WC. Vertebral hemangioma with compression fracture and paraparesis treated with preoperative embolization and vertebral resection. Spine 1984;9:97-101.
- Morace R, Marongiu A, Vangelista T, Galasso V, Colonnese C, Giangaspero F, Innocenzi G, Esposito V, Cantore G. Intracranial capillary hemangioma: a description of four cases. World Neurosurg 2012;78:191-E15-21.







CASO CLÍNICO

Linfoma de Hodgkin, síndrome hipereosinofílico e insuficiencia renal: presentación de caso clínico

Yadira Janet González-Paredes^{a,*}, Farina Esther Arreguín-González^b, Moisés Salamanca-García^c y Sandra Flor Páez-Aguirre^b

- a Residencia de la Especialidad de Pediatría, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México
- ^b Servicio de Oncología Pediátrica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México
- ^c Servicio de Anatomía Patológica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México

PALABRAS CLAVE

Linfoma de Hodgkin; Síndrome hipereosinofílico; Insuficiencia renal; México. **Resumen** El linfoma de Hodgkin (LH) corresponde al 9% de todas las neoplasias en pacientes pediátricos. Es más frecuente en el género masculino y tiene 2 picos de presentación, el primero es entre la segunda y tercera década de la vida, y el segundo es aproximadamente a los 60 años. La mayor parte de esta neoplasia está constituida por un infiltrado de células inflamatorias y fibrosis, mientras que las células malignas, representan sólo del 0.1% al 10% de la población celular. Las células de Reed-Sternberg son un hallazgo clásico en el LH.

Se reporta el caso de una adolescente femenina, que debutó con insuficiencia renal aguda obstructiva secundaria a un conglomerado ganglionar retroperitoneal diagnosticado como LH, variedad celularidad mixta. En este paciente se encontró una asociación con síndrome hipereosinofílico. Aproximadamente un tercio de los pacientes con LH presentan tumor primario abdominal al diagnóstico. El síndrome hipereosinofílico como síndrome paraneoplásico, se puede encontrar en aproximadamente un 15% de todos los casos. Para poder realizar el diagnóstico, se deben descartar la presencia de leucemia, enfermedades alérgicas e infecciones parasitarias. En nuestro paciente, el tratamiento con esteroides y quimioterapia específico para LH produjo una respuesta satisfactoria, tanto en la reducción de la cuenta de eosinófilos como en el tamaño de las adenopatías. La insuficiencia renal aguda se resolvió mediante diálisis peritoneal, sin afección renal tisular por el síndrome hipereosinofílico. El involucro renal tisular no se describe como un hallazgo típico del síndrome hipereosinofílico.

KEYWORDS

Hodgkin lymphoma; Hypereosinophilic syndrome; Renal Hodgkin lymphoma, hypereosinophilic syndrome and renal failure: A case presentation

Abstract Hodgkin lymphoma (HL) accounts for 9% of malignancies in pediatric patients. It is more frequent in males and its clinical presentation has 2 peaks. The first one is between the

^{*} Autor para correspondencia: Av. Félix Cuevas N° 540, Colonia Del Valle, C.P. 03000. México D.F., México. Teléfono: 5200 5003. Celular: (044) 5559629652. Correo electrónico: angelus_91@hotmail.com (Yadira Janet González-Paredes).

78 Y. J. González-Paredes et al

failure; Mexico.

second and third decade, and the second peak is around 60 years old. Most of the neoplastic mass is constituted by an infiltrate of inflammatory cells and fibrosis, while malignant cells represent only 0.1% to 10% of the cell population. The Reed Sternberg cell is a classic finding in HL.

We report a case of a female teenager who develops an obstructive acute renal failure due to a retroperitoneal nodal conglomerate which was identified as mixed cellularity subtype of HL (MCHL). In this patient the association with hypereosinophilic syndrome (HES) was also found. A third of patients with HL initially presents as an abdominal primary tumor. Hypereosinophylic syndrome as a paraneoplastic disorder is found in 15% of all cases. In order to make this diagnosis, leukemia, allergic diseases and parasitic infections must be excluded. In our patient the management with steroids and HL specific chemotherapy resulted in a satisfactory response observed in the reduction of the eosinophil count and size of linfadenopathies. The acute renal failure was resolved with peritoneal dialysis without tissue injury of the kidney so, it was not affected by the hypereosinophylic syndrome. Renal tissue involvement is not described as a typical finding in HES.

1665-9201 © 2014 Gaceta Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

Introducción

El linfoma de Hodgkin (LH) representa aproximadamente el 9% de todos los cánceres pediátricos^{1,2} y, aproximadamente el 0.6% de todos los cánceres diagnosticados en el mundo desarrollado cada año^{1,3}. La incidencia es de 4 por cada 100,000 niños menores de 15 años³. En México en el 2001, se reportaron 102,657 casos de tumores malignos, de los cuales 800 correspondieron a LH⁴. Con pico máximo de incidencia entre 10 y 20 años, identificándose un segundo pico en pacientes por arriba de los 50 años^{4,5}. Existe ligero predominio en hombres que en mujeres, con una relación de 1.1-1.4:1. Es más frecuente en blancos que en raza negra o asiáticos^{6,7}.

Existen factores de riesgo descritos en la literatura como son: ambiente socioeconómico bajo, infecciosos como el virus de Epstein Barr⁸⁻¹⁰, virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV1) y herpes virus humano 8 (HHV-8).

Los virus de varicela, sarampión, parotiditis, rubéola y tos ferina se asocian negativamente⁹.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el LH se clasifica en 1) nodular de predominio linfocítico y 2) clásico; el LH clásico incluye las variedades: esclerosis nodular, celularidad mixta, rico en linfocitos y depleción linfocitaria¹⁰. El subtipo histológico predominante también difiere según la ubicación geográfica y el progreso económico. Según la literatura internacional, el subtipo más frecuente es la esclerosis nodular, seguida por la celularidad mixta; sin embargo, en México no existe información estadística en cuanto a los subtipos de LH⁸.

La mayoría de los enfermos presentan adenopatías supradiafragmáticas, y sólo un tercio presentan enfermedad infradiafragmática. Pueden existir síntomas B (diaforesis nocturna, pérdida inexplicable del 10% del peso en los últimos 6 meses, y fiebre inexplicable de 38°C medida oralmente por más de 3 días^{6,7}.

La forma habitual de diseminación es por vía linfática a zonas vecinas. El compromiso de sitios extraganglionares es raro, se presenta en menos del 5% y se da en presencia de enfermedad avanzada o muy agresiva. En aproximadamente

30% a 40% de los casos, ocurre compromiso de un sitio extraganglionar asociado con compromiso de ganglios linfáticos limitado a un grupo ganglionar^{6,11}.

Para la estadificación del LH se utiliza la estadificación de Ann-Arbor-Costwold¹⁰.

La presentación clínica puede ser favorable o desfavorable. Se considera favorable cuando hay una afectación extraganglionar localizada en la ausencia de síntomas B y adenopatías de más de 10 cm a nivel mediastinal (esto es ocupar más del 33% en una radiografía de tórax)^{10,11}. Se considera desfavorable: la presencia de síntomas B, adenopatías de más de 10 cm de diámetro, linfadenopatías mediastínicas o periféricas, la extensión extranodal de la enfermedad y estadio avanzado (estadio IIIB a IV)^{10,12}.

Los síndromes paraneoplásicos (SP) se caracterizan por patogénesis y manifestaciones clínicas diferentes asociados a neoplasias, pero que no son debidos al efecto local del tumor, ni de sus metástasis¹³. Estos síndromes son poco frecuentes en niños y distintos de los que se observan en los adultos con cáncer. Estas diferencias probablemente se deban a factores propios del huésped, a los distintos tipos de neoplasias o a ambos hechos. El reconocimiento de las manifestaciones paraneoplásicas es muy importante ya que permiten establecer el diagnóstico de cáncer o de recaída en forma temprana¹⁴. Los SP se clasifican como endocrinometabólicos, hematológicos, gastrointestinales, renales, cutáneos, neurológicos y otros (como osteoartropatía hipertrófica, fiebre, etc.)¹⁵.

El 15% de los pacientes con LH y el 5% con linfoma no Hodgkin de células B, pueden presentar en sangre periférica moderada eosinofilia¹². Es más común en la esclerosis nodular y se ha correlacionado con la expresión de IL-5 mRNA por células Reed-Sternberg, llegando a condicionar la presencia de un síndrome eosinofílico¹¹ caracterizados por la sobreproducción sostenida de los eosinófilos, en los que la infiltración eosinofílica y la liberación de mediadores (IL-1, IL 5 y FCGM)¹⁴⁻¹⁶ causan daño a múltiples órganos. Los principales órganos afectados en el síndrome hiperesinofílico son: cutáneo 58%, cardiaco 56%, neurológico 54%, digestivo 23%, pulmonar 49%, bazo 43%, hígado 30% y ojo 23%¹⁴. Los criterios

diagnósticos del síndrome hipereosinofílico son: a) eosinofilia en sangre periférica $\geq 1,500/\text{microlitro}$ de más de 6 meses, b) no hay otras causas aparentes de eosinofilia, como una infección parasitaria o una enfermedad alérgica y, c) signos o síntomas de compromiso orgánico^{14,17-19}.

Presentación del caso

Adolescente femenina de 12 años de edad, sin antecedentes de importancia para el padecimiento actual.

Inicia 2 meses previos con vómitos, distensión abdominal, rechazo a la vía oral y anuria de 8 días de evolución, motivo de ingreso a hospital de segundo nivel de atención.

A la exploración física se encuentra con adenopatías cervicales, axilares, supraclaviculares e inguinales no dolorosas, adheridas a planos profundos, bordes delimitados, consistencia ahulada entre 1-2 cm y presencia de masa palpable en mesogastrio a expensas de conglomerado ganglionar.

Los estudios paraclínicos reportan urea de 323, creatinina 23.8 mg/dL, potasio 8.2 mEq/L, leucocitos de 32,800/mm³, 84% eosinófilos (totales de 27,552), fosfatasa alcalina 114 UI/L, colesterol 125 mg/dL, triglicéridos 162 mg/dL, cloro 110 mEq/L, sodio 146 mEq/L, calcio 8.2 mg/dL, magnesio 1.6 mg/dL, fósforo 3.5 mg/dL, ácido úrico 4.8 mg/dL, deshidrogenasa láctica 110 UI/L.

Se coloca catéter de Tenckhoff realizándose diálisis peritoneal en hospital de origen, con último reporte de laboratorio con urea de 15.6 y creatinina de 1.16, con uresis horaria de 60.5 mL/m²sc/h; se realiza biopsia ganglionar cervical izquierda con diagnóstico histopatológico de LH, por lo que se envía a Unidad de tercer nivel.

A su ingreso a la Unidad con eosinófilos totales de 8,000/mm³, se descartan causas alérgicas y parasitarias de eosinofilia y se inicia tratamiento con prednisona por 5 días a 0.2 mg/Kg/día.

Posterior al tratamiento con esteroide, la biometría hemática reporta leucocitos de 6,620, hemoglobina 12.2 g/dL, plaquetas 165,000/mm³, neutrófilos 3,500/mm³, eosinófilos 1,530/mm³, creatinina 1.18 mg/dL, urea 15.3, cloro 100.9 mEq/L, potasio 4 mEq/L, sodio 133 mEq/L, magnesio 1.6 mg/dL, fósforo 3.2 mg/dL, TGO 13 UI/L, TGP 6 UI/L, fosfatasa alcalina 100 UI/L.

La tomografía de cuello con conglomerado ganglionar bilateral de 7 a 13 cm; tomografía de tórax normal.

La tomografía de abdomen con conglomerado ganglionar retroperitoneal de 7.6 x 12.5 cm de longitud que comprime ambos uréteres con dilatación de sistema pielocalicial, sin hepatoesplenomegalia. Riñón izquierdo de 11.6 cm de longitud y riñón derecho de 11.9 cm de longitud (fig. 1A).

Aspirado de médula ósea con abundantes eosinófilos, normoblastos 5%, eosinófilos 65%, granulocitos jóvenes y adultos 29%, linfocitos 1%.

Se confirma el diagnóstico de LH de tipo nodular, de predominio linfocítico de ganglio cervical derecho (fig. 1B), la inmunohistoquímica reporta CD 20-, CD 30+, CD45+, CD 15+, CD 57+ (figs. C y D).

Por diagnóstico oncológico de base recibe quimioterapia con esquema AVBD convencional (doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbacina), con disminución importante de las adenopatías cervicales, inguinales, axilares y el conglomerado abdominal, y disminución en las cifras de eosinófilos en sangre periférica hasta 23% (totales de 1,329).

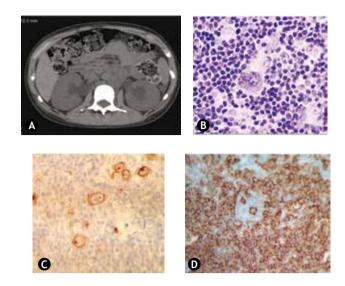


Figura 1 A) Tomografía simple de abdomen con conglomerado retroperitoneal de 7.6 x 12.5 cm de longitud, que obstruye ambos ureteros y tomografía con dilatación del sistema pielocalicial. B) Tinción de hematoxilina & eosina, en la cual se identifica los linfocitos plasmáticos y células de Reed-Sternberg de ganglio cervical derecho. C) Tinción de inmunohistoquímica marcador CD 30+, con células de Reed-Sternberg. D) Tinción de inmunohistoquímica CD 20-.

Un control posterior de laboratorio a las 4 semanas del primer ciclo de quimioterapia demostró leucocitos de 4,820, hemoglobina 12.8 g/dL plaquetas 230,000/mm³, neutrófilos 4,500/mm³, eosinófilos 830/mm³, creatinina 0.50 mg/dL, urea 12, cloro 103 mEq/L, potasio 3.9 mEq/L, sodio 139 mEq/L, magnesio 1.2 mg/dL, fósforo 4.6 mg/dL, TGO 15 UI/L, TGP 12 UI/L, fosfatasa alcalina 135 UI/L.

Discusión

Este es el caso de una adolescente con diagnóstico de LH quien debuta con insuficiencia renal aguda, secundaria a compresión mecánica por conglomerado ganglionar a nivel de hilio renal bilateral.

La afección aislada de LH a nivel retroperitoneal es rara¹¹, su forma de presentación es como masas solitarias o múltiples (como este caso), con afectación perirrenal o como enfermedad infiltrativa difusa¹². En el 3% se presenta una insuficiencia renal secundaria, como se presentó en la paciente donde se aprecia en la tomografía una masa retroperitoneal que envuelve los vasos renales e invade el hilio renal, provocando hidronefrosis por atrapamiento de los uréteres. En la mayoría de los pacientes la arteria y vena renal son permeables a pesar de estar envueltos por el linfoma, lo que es un hallazgo característico de linfoma^{13,16,20}.

Diez por ciento de las hipereosinofilias son paraneoplásicas, considerándose como un signo de mal pronóstico²¹, pueden encontrarse reacciones leucemoides con hipereosinofilia y prurito como parte de las manifestaciones hematológicas de los SP²². Dentro de las neoplasias en que puede aparecer eosinofilia se encuentran principalmente el LH (hasta en un 15% de casos)²³ y otras neoplasias hematológicas, en concreto leucemias (sobre todo con fenotipo M4) y

80 Y. J. González-Paredes et al

linfomas (no Hodgkin) (sobre todo de estirpe B²⁴. La morfología que se observa en la médula ósea son eosinófilos con variación de tamaño celular, distribución y número de granulocitos, lo que confirmaría la causa primaria de la eosinofilia^{21,22,23}, esto se debe a una alteración adquirida en los precursores hematopoyéticos mieloides y su afectación ocurre en las últimas etapas de diferenciación celular²⁵.

En los tejidos afectados por el LH, las células de Reed-Sternberg y las otras poblaciones celulares (linfocitos T, B y macrófagos) establecen una compleja interacción por diversas citocinas. Entre ellas, la interleucina 5 parece desempeñar un papel esencial en la eosinofilia en sangre periférica dado su efecto estimulador de eosinopoyesis y su capacidad para inhibir la muerte programada de los eosinófilos²⁶⁻²⁸. Los eosinófilos liberan TGF-beta 1, un estimulador de la síntesis de fibroblastos responsables de la esclerosis tisular. Además. los eosinófilos proporcionan ligandos celulares para la superfamilia de los receptores TNF (CD 30 y CD 40) expresados por las células de Reed-Sternberg, que están implicados en la transmisión de señales que regulan la proliferación o la muerte celular^{19,29}. La eosinofilia se considera como factor de buen pronóstico en la enfermedad de Hodgkin, aunque su significado es controvertido. Inicialmente, la eosinofilia en sangre periférica se consideró capaz de predecir una evolución favorable, sin embargo, un estudio reciente parece indicar una menor supervivencia en los pacientes con mayor eosinofilia³⁰. Los objetivos del tratamiento incluven la supresión de las interleucinas que estimulan a los eosinófilos y el control de la expansión para evitar la transformación maligna. En teoría, los glucocorticoides podrían cumplir ambos propósitos, ya que inhiben la producción de citoquinas Th2 e interfieren con la expansión clonal de células T, dependiente de IL-2 31,32.

En neoplasias tales como las de colon, estómago, pulmón o cérvix, la eosinofilia se ha considerado un factor de buen pronóstico, mientras que en el LH su significancia pronóstica es controvertida considerándose la eosinofilia periférica predictora de una evolución favorable; algunos han considerado la eosinofilia tisular indicador de menor supervivencia y otros no han podido demostrar que influya en el pronóstico³³.

No existe en la literatura información que nos explique cómo el síndrome hipereosinofílico pueda ser la causa de insuficiencia renal, lo que se esperaría encontrar en la biopsia renal es predominio de eosinófilos, sin embargo en esta paciente no se realizó. En este caso al no tener una biopsia renal confirmatoria, la causa más probable fue la compresión mecánica ejercida por el gran conglomerado ganglionar retroperitoneal.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Financiamiento

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

Referencias

- Yeh M, Diller L. Pediatric Hodgkin lymphoma: trade-offs between short- and long-term mortality risks. Blood 2012;120(11):2195-2202.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics. CA Cancer J Clin 2012;62:10-29.
- Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphological subtype: results of the HEMACARE project. Blood 2010;(116)9:3724-3734.
- Murrieta González H, Villalobo Prieto A, García Correa SE. Linfomas: Aspectos clínicos y de imagen. Anales de Radiología México 2009;1:81-97.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2008. p. 1345-1365.
- Harty LC, Lin AY, Goldstein AM, et al. HLA-DR, HLA-DQ, and TAP genes in familial Hodgkin disease. Blood 2002;99(2):690-693
- Kampar PM, Kjeldsen E, Clausen N, et al. Epstein-Barr virus-associated familial Hodgkin lymphoma: paediatrics onset in three of five siblings. Br J Hematologic 2005;129:615-617.
- Bañuelos Espinoza MA, Rodríguez Montes CE, Zárate Osorio A. Epidemiología y subtipos de neoplásicas linfoides: Estudio multicéntrico. Rev Sanid Milit Mex 2007;61(5):302-309.
- Huang X, Kushekhar K, Nolte I, et al. Multiple HLA class I and II associations in classical Hodgkin lymphoma and EBV status defined subgroups. Blood 2011;118(19):5211-5217.
- Pizzo P, Poplack D. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6° edition. USA: Lippincott; 2010. p. 301-317.
- Goldin LR, Pfeiffer RM, Gridley G, et al. Familial aggregation of Hodgkin lymphoma and related tumors. Cancer 2004;100(9):1902-1908.
- Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. Br J Haematol 2009;146(1):91-94.
- 13. Ngong. Síndrome paraneoplasico. Ann Ital Med Int 2005;20(1):28-38.
- 14. Gómez Martínez R. Síndromes Paraneoplasicos en pediatría. Acta Pediatr 1998;19(5):191-196.
- 15. Cogan E, Roufosse F. Clinical management of the hypereosinophilic syndrome. Expert Rev Hematol 2012;5(3):275-289.
- Roufosse F, Cogan E, Goldman M. Recent advances in pathogenesis and management of hypereosinophilic syndromes. Allergy 2004;59(7):673-689.
- Klion AD, Bochner BS, Gleich GJ, et al. Approaches to the treatment of hypereosinophilic syndromes: a workshop summary report. J Allergy Clin Immunol 2006;117(6):1292-1302.
- Valent P, Klion AD, Horny HP, et al. Contemporary consensus proposal on criteria and classification of eosinophilic disorders and related syndromes. J Allergy Clin Immunol 2012;130(3):607-612.
- Crane MM, Chang CM, Kobayashi MG, et al. Incidence of myeloproliferative hypereosinophilic syndrome in the United States and an estimate of all hypereosinophilic syndrome incidence. J Allergy Clin Immunol 2010;126(1):179-181.
- 20. Farruggia P, D'Angelo P, Acquaviva A, et al. Hypereosinophilic syndrome in childhood: clinical and molecular features of two cases. Pediatr Hematol Oncol 2009;26(3):129-135.
- Rapanotti MC, Caruso R, Ammatuna E, et al. Molecular characterization of pediatrics idiopathic hypereosinophilia. BJ of Haematol 2010;151:440-446.
- 22. Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, et al. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. J Allergy Clin Immunol 2009;124(6):1319-1325.

- 23. Blomme EA, Foy SH, Chappell KH, et al. Hypereosinophilic syndrome with Hodgkin's-like lymphoma in ferret. J Comp Pathol 1995:120(2):211-217.
- 24. Helbig G, Wieczorkiewicz A, Dziaczkowska-Suszek J, et al. Tcell abnormalities are present at high frequencies in patients with hypereosinophilic syndrome. Haematologica 2009;94(9):1236-1241.
- 25. Galimberti S, Ciabatti E, Ottimo F, et al. Cell clonality in hypereosinophilic syndrome: what pathogenesis role? Clin Exp Rheumatology 2007;25(1):17-22.
- 26. González Delgado P, Fernandez ML, Soriano Gomis V, et al. Cyclical hypereosinophilia with skin manifestations and a clonal T-cell population. J Investig Allergol Clin Immunol 2008;18(5):401-403.
- 27. Zaccaria E, Drago F, Rossi E, et al. T-cell-associated hypereosinophilic syndrome: case report and an appraisal of the new classification. J Eur Acad Dermatology 2008;22(9):1120-1121.
- 28. Bergua JM, Prieto-Pliego E, Román-Barberá A, et al. Resolution of left and right ventricular thrombosis secondary to hypereosinophilic syndrome (lymphoproliferative variant) with reduced

- intensity conditioning allogenic stem cell transplantation. Ann Hematol 2008;87(11):937-938.
- 29. Nair P, Ochkur SI, Protheroe C, et al. The identification of eosinophilic gastroenteritis in prednisone dependent eosinophilic bronchitis and asthma. Allergy Asthma Clin Immunol 2011;7(1):4.
- Kolbeck R, Kozhich A, Koike M, et al. MEDI-563, a humanized anti-IL-5 receptor alpha mAb with enhanced antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity function. J Allergy Clin Immunology 2010;125(6):1344-1353.
- 31. Busse WW, Katial R, Gossage D, et al. Safety profile, pharmacokinetics, and biologic activity of MEDI-563, an anti-IL-5 receptor alpha antibody, in a phase I study of subjects with mild asthma. J Allergy Clin Immunol 2010;125(6):1237-1244.
- 32. Aleman BM, Van Leeuwen FE. Are we improving the long-term burden of Hodgkin's lymphoma patients with modern treatment? Hematol Oncol Clin North Am 2007;21(5):961-975.
- 33. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, et al. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. Cancer 2007;71(6):2062-2071.







MENSAJES Y SEMBLANZA

Semblanza del Dr. Armando Fernández Orozco, Medalla "Dr. Ignacio Millán" 2013

Biographical sketch of Dr. Armando Fernández Orozco, "Dr. Ignacio Millán" 2013 Medal

En la ceremonia inaugural del XXXI Congreso Nacional de Oncología, organizado por la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), que se llevó a cabo a las 20:00 horas el miércoles 23 de octubre del 2013, en el Centro de Convenciones del Hotel Moon Palace, Cancún de la Riviera Maya, la Dra. Laura Torrecillas Torres, Vicepresidente de SMeO, en esa fecha, realizó la semblanza del homenajeado expresando:

La SMeO tiene la tarea, a través de su Presidente y de los Miembros de la Mesa Directiva en turno, de seleccionar cada 2 años, a una persona a quien se le reconoce por sus acciones y trascendencia en el ámbito de la Oncología. Esta persona es galardonada con la medalla "Ignacio Millán" desde hace 50 años.

Los valores que consideramos para ser acreedor a este reconocimiento son, entre otros, la dedicación a la especialidad, fomento al enriquecimiento académico y desarrollo de proyectos o acciones que permitan crecer y proyectar a la Oncología en México y en el extranjero.

Esta noche, reconocemos esta labor que ha beneficiado a nuestra Sociedad, a sus miembros y a los futuros oncólogos, en el Dr. Armando Fernández Orozco a quienes la mayor parte de ustedes conocen desde hace tiempo.

El Dr. Fernández nos ha brindado a través de estos años, muchas situaciones ejemplares, yo sólo nombraré algunas de ellas: en sus actividades académicas dentro de la SMeO, ha permitido que el distanciamiento existente entre 2 sociedades pares, la Sociedad de Radio Oncología (SOMERA) y de la SMeO, tengan hoy día, actividades y colaboración más armónica con la participación equilibrada de radio oncólogos dentro de nuestra sociedad. Es imposible hoy día, pensar en un quehacer profesional y completo de la Oncología,

sin la participación equilibrada de las 3 disciplinas de Radiooncología, Oncología Médica y Cirugía Oncológica. La incorporación de Radiooncología a la SMeO ha dado una dimensión más amplia a nuestra agrupación desde su llegada, y nos ha enseñado que las distancias son pequeñas cuando se desea trabajar con compromiso en nuestra profesión.

Otro ejemplo es su constancia y admirable dedicación al enriquecimiento académico de la SMeO, ya que durante los últimos años, ha sido tutor, consejero, maestro de muchos de los médicos quienes se forman en la Oncología y a quienes ha supervisado en las actividades de trabajos científicos presentes en nuestros congresos, así como coordinaciones de encuentros académicos entre las diversas instituciones. La guía, consejos y dedicación que ha brindado a los médicos jóvenes es de mucho valor en una época en donde los compromisos personales hacen difícil dedicar tiempo desinteresado a esta labor.

El Dr. Fernández es el mejor ejemplo de que las cosas se hacen bien cuando hay amor a la vida: a la vida de los pacientes a quienes siempre ha tratado con profundo respeto como un semejante más que como individuos con los que trabajamos día a día; y con el amor a su vida, porque tuvo la gran fortuna de poder escoger en esta vida lo que deseaba hacer, y que hace tan bien, la Oncología. Probablemente, con el amor a la vida de alguien que la ha visto amenazada y que a pesar de reconocerse tan vulnerable como los enfermos que vemos todos los días, ha sabido sobreponerse a estos retos y ha enriquecido aún más su persona, con las experiencias propias como paciente. Agradezco de corazón, que en momentos difíciles, nos dio su voto de confianza a los médicos de nuestro Hospital Centro Médico Nacional "20 de

Noviembre" del ISSSTE, para darle atención médica. Y hay que reconocer que su integridad como paciente y disciplina que le caracterizan, le han permitido salir bien librado de retos que a muchos nos hubiese doblegado fácilmente.

Estas son algunas de las razones, estimado Dr. Fernández, por las que nuestra Mesa Directiva, votó por usted en forma unánime, cuando su nombre se mencionó entre los diversos candidatos. Esta decisión, ha encontrado muchos ecos entre los colegas quienes se han enterado de que, esta noche, deseamos reconocer su gran labor y amor a la Oncología.

Que mejor forma de poder conocer un poco más de usted, sino a través de un video que nos permite ver algo más de su esencia, de sus valores, platicado por usted mismo. ¡Felicidades por este merecido reconocimiento!

> Dra. Laura Torrecillas-Torres Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México







MENSAJES Y SEMBLANZA

Discurso del Dr. Armando Fernández Orozco con motivo de la recepción del reconocimiento: Medalla "Dr. Ignacio Millán" 2013, que le otorgó la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO)

Lead Speech by Dr. Armando Fernández Orozco on behalf of receiving the recognition: "Dr. Ignacio Millán" 2013 Medal, awarded by the Mexican Society of Oncology (SMEO)

Hace poco más de 3 meses, el 8 de julio de este 2013, fui citado por el Dr. Jorge Martínez Cedillo. Me habló por teléfono y me dijo que quería tratar unos asuntos de la Sociedad, me preguntó cuándo tendría tiempo, le dije que el miércoles 10 y que si así lo deseaba, iría a la Sede de la organización. Respondió que no, que me invitaba a comer y que aprovecharía para comentarme algunas cosas.

Llegado el miércoles, acudí al restaurante; ahí pregunté por la mesa reservada a nombre de la Sociedad o del Dr. Martínez Cedillo. Sólo estaban el doctor y Guadalupe Palacios Viveros (Lupita) en una mesa para 4 personas. Me extrañó, ya que pensé que estarían todos los integrantes de la Mesa Directiva. Tomé asiento, platicamos de trivialidades y de repente, sin aviso, me comentó que habían tenido una reunión de Mesa Directiva donde habían considerado que era merecedor de la medalla "Dr. Ignacio A Millán", 2013.

Me quedé estupefacto, "un poco más de la habitual". Múltiples ideas y pensamientos bullían en mi mente aunque el más constante era: ¿Qué había hecho o qué habían tomado en cuenta de mi actuar, de mi trayectoria para considerarme merecedor de este reconocimiento? No tengo ninguna respuesta hasta ahora. A fuerza de parecer ingenuo o de pecar de exceso de humildad -no se me da mucho-, nunca pensé merecer tan gran honor, tan grande distinción.

Estos meses me han permitido reflexionar y procesar lo que implica el recibir este reconocimiento; me han ayudado

a hacer, en lo posible, un análisis de algunos hechos clave en mi vida y que hoy en día me tienen aquí ante ustedes; me han auxiliado a realizar un balance de logros, fracasos, metas incumplidas, metas logradas, etc.; y desde luego me impulsan a dedicar una acción de gracias especial a todas las personas a quienes debo lo que soy, desde mis padres, hermanos, mi esposa aquí presente, hijos, amigos y, muy importante, a mis maestros, no solamente a quienes en forma oficial estuvieron en las aulas impartiendo cátedra, sino a todos aquellos que me han compartido -y siguen haciéndologenerosamente sus conocimientos, sus vivencias, sus experiencias.

Abrevar del conocimiento y de la experiencia de muchas personas es lo que nos forma, curte, templa y nos imprime su huella, misma que se expresará en diversas circunstancias a lo largo de nuestra existencia.

Lejanos han quedado los días en que emprendí mi vuelo; cuando salí de ese pequeño pueblo, donde nací y crecí. Había llegado el día en que tenía que salir de aquel oasis de seguridad y sin preocupaciones, que era mi casa, mi hogar, la convivencia con mis padres, con mis hermanos, con los primos, los amigos de la infancia, etc. No eran tiempos de angustias ni de zozobras. Era tiempo de caminar solo y de hacer camino al andar. Había que dar pasos por uno mismo. Había que hacerse hombre, había que hacerse responsable. Había que prepararse en lo profesional y en lo personal para la vida.

Lo que hasta ahora he alcanzado, es consecuencia y debido a la generosidad de muchas personas, familiares o no, que creyeron en mí. No sería yo la persona adecuada para juzgar si he conseguido sus expectativas, pero sí soy la persona adecuada para públicamente hacer un agradecimiento a todos ellos.

Quiero terminar con un pensamiento y un poema (prometo que no son muy largos). En especial me gustan mucho y pienso que son parte de la filosofía de mi vida y que con mucho gusto ahora los comparto con ustedes. El primero es un pensamiento y el segundo, un poema de Constantino Petrou Cavafís, gran figura literaria alejandrina, que en pocos versos delinea algo cercano a un consejo para cuando a cada uno le toca emprender el viaje y hacer su nido.

El pensamiento es el siguiente:

Es preferible pecar por ejecutivo que por ineficaz; es en el balance de los aciertos y errores donde se juzga el valor de una persona, y no sin falta de errores de quien no ha sido capaz de tener aciertos.

Triste cosa es no tener amigos, pero satisfacción más triste debe de ser no tener enemigos.

Porque quien enemigos no tenga, señal es que no tiene:

ni talento que haga sombra

ni carácter con energía

ni valor que le teman

ni honra que le murmuren

ni bienes que le codicien

ni cosa buena que le envidien.

En cuanto al poema del griego Cavafis: ÍTACA

Cuando salgas hacia Ítaca ruega que el viaje sea largo y rico en aventuras y experiencias. No temas a los lestrigones ni a los cíclopes ni al irascible Poseidón; nunca los hallarás en tu camino

si tu pensamiento es elevado y si una fina emoción toca tu espíritu y tu cuerpo. Nunca encontrarás lestrigones ni cíclopes ni al temible Poseidón si no los llevas ya en el alma si tu alma no los alza frente a ti. Ruega que el viaje sea largo, que sean numerosas las mañanas de verano y verás con qué gozo y alegría entrarás en puertos que verás por vez primera; detente en emporios fenicios y hazte de hermosas mercaderías, de madreperlas, de corales, de ámbares, de ébanos y toda clase de perfumes voluptuosos, de cuantos más abundantes y voluptuosos aromas puedas; ve a muchas ciudades egipcias a aprender. a aprender de aquellos que saben. Pero no dejes que tu mente se aparte de Ítaca: Arribar allí es tu meta, no apresures el viaje; es mejor que dure muchos años y que llegues a la isla envejecido y rico de lo que ganaste en la travesía, pero sin esperar que Ítaca te ofrezca riquezas. Ítaca te dio el hermoso viaje. Sin ella nunca hubieras emprendido el camino. Nada más puede darte. Y si la encuentras pobre, Ítaca no te engañó; conseguiste ser tan sabio y adquirir tanta experiencia, que entenderás entonces qué son las Ítacas. Gracias.

> Dr. Armando Fernández-Orozco Centro Médico Nacional "20 de Noviembre", ISSSTE, México D.F., México







MENSAJES Y SEMBLANZA

Discurso con motivo de entrega de la Presidencia de la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO)

Lead Speech regarding the Presidency of the Mexican Society of Oncology (SMeO)

El jueves 23 de enero del 2014, a las 20.00 horas, en el Exconvento San Hipólito, ubicado en Av. Hidalgo N° 1070, del Centro Histórico de la Ciudad de México, la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), convocó a la Ceremonia solemne de cambio de Mesa Directiva para el periodo 2014-2015. En su discurso de despedida, el Dr. Jorge Martínez Cedillo, Presidente 2012-2013, comentó:

A 62 años de su fundación, la SMeO ha forjado un sólido prestigio y un amplio reconocimiento, no únicamente a nivel nacional sino internacional; resultado del trabajo y compromiso de toda una comunidad bajo la dirección de sus presidentes, que con el apoyo de sus respectivas mesas directivas, han sabido darle continuidad, coherencia y fortaleza.

A 2 años de distancia ratifico y confirmo el honor y el privilegio que ha sido el estar al frente de la Institución más representativa de la Oncología en México. Un constante compromiso y responsabilidad que enriquecen la vida profesional y personal. No obstante, no es tarea de un solo hombre, sino de un equipo, constituido por los miembros de la mesa directiva que han dedicado su tiempo, su esfuerzo y su apoyo incondicional.

Tienen más que merecido nuestro agradecimiento: Presidente, Dr. Jorge Martínez Cedillo; Vicepresidente, Dra. Laura Torrecillas Torres; Secretario, Dr. Gregorio Quintero Beuló; Tesorera, Dra. Araceli Castellanos Toledo; Primer Vocal, Dr. Samuel Rivera Rivera; Segundo Vocal, Dr. Fernando Aldaco Sarvide; Tercer Vocal, Dr. Adrián Cravioto Villanueva; Cuarto Vocal, Dra. María Isabel Enríquez Aceves; Quinto Vocal, Dra. Michelle Aline Villavicencio Queijeiro; Gobernador de Capítulos, Dr. Martín Granados García; Asesores,

Dr. Rogelio Martínez Macías y Dr. Pedro Mario Escudero de los Ríos.

Asimismo, agradezco y reconozco el esfuerzo y el apoyo de los miembros de los diferentes comités que contribuyeron a la organización de las actividades académicas, como en el Comité científico: Dr. Armando Fernández Orozco; Oncología Pediátrica: Dra. Rocío Cárdenas Cardos; Sarcomas, partes blandas y óseas: Dr. Mario Cuellar Hubbe; Prótesis maxilofacial: Dr. Héctor Padilla Méndez: Cabeza v cuello: Dr. Kuauhyama Luna Ortiz; Biología Molecular: Dr. Jaime Berumen; Tórax y mediastino: Dr. José Francisco Corona Cruz; Colon, recto y ano: Dr. Pedro Luna Pérez; Hígado, vías biliares y páncreas: Dr. Eduardo Alejandro Padilla Rosciano; Tubo digestivo: Dr. Adrián Cravioto Villanueva; Tumores urológicos: Dr. Hugo Arturo Manzanilla García; Piel y melanoma: Dr. Héctor Martínez Said; Oncología Médica: Dr. Samuel Rivera Rivera; Radioterapia: Dra. Beatriz García Robles; Colposcopia: D. Carlos Eduardo Aranda Flores; Tumores mamarios: Dr. Gregorio Quintero Beuló; y Ginecología Oncológica: Dr. Félix Quijano Castro.

Porque el servir conlleva la hermosa paradoja del recibir al dar, de transformar a los compañeros en amigos incondicionales y de trasladar la ética, de un mero concepto abstracto a un realidad compartida.

Durante los 2 años que duró la gestión, hasta el día de hoy, se cuidó con esmero todo lo que durante años, han aportado mis predecesores.

Se cumplió con los principales objetivos de la SMeO: la agrupación y servicio de todos sus miembros y la difusión del conocimiento en las diferentes áreas de la Oncología con actividades de Educación Médica Continua:

Actualmente tenemos agrupados 1,052 socios con un crecimiento del 23% en los 2 últimos años.

Se realizaron las sesiones académicas mensuales, que representan el foro ideal para exponer y divulgar -entre la comunidad de médicos oncólogos y residentes- los últimos avances en el universo de la Oncología, además de promover el intercambio de ideas y conocimientos entre los representantes de las distintas subespecialidades e instituciones oncológicas de México.

Interés particular fueron los médicos jóvenes que se encuentran en formación en alguna de las áreas de la Oncología. Se dio prioridad a brindarles un espacio, incorporándolos en todo tipo de actividades académicas, contribuyendo así con su desarrollo profesional.

Se establecieron programas de estímulos académicos de motivación y recompensa a su esfuerzo.

Se brindó apoyo a médicos residentes para becas a diferentes congresos nacionales e internacionales, así como estancias en el extranjero que contribuyeran a su desarrollo profesional.

De todas y cada una de ellas, se conserva una memoria en video, la cual, en su oportunidad, se subió al sitio web, para su consulta continua.

Esta tarea de la SMeO, además de ampliar su divulgación, crea una videoteca, elemento importante del acervo científico de la Sociedad. La cobertura fotográfica, por su parte, es utilizada tanto en el "Boletín SMeO Hoy" como en el sitio web, como elemento estratégico de identidad. Aquí es importante señalar la trascendencia de mantener la unidad de la comunidad SMeO, y fomentar los valores de orgullo y pertenencia.

Para todo ello, se contó con el apoyo irrestricto de la industria, a la que la SMeO y mi persona, les manifestamos todo nuestro reconocimiento y gratitud.

Consensos, parte importante de nuestra agrupación, no es sólo la divulgación del conocimiento, sino la unificación de criterios médicos de diagnóstico y tratamiento de las diferentes neoplasias en nuestro país bajo un estricto orden de ética y profesionalismo.

Por tal motivo se organizaron sesiones de trabajo para la elaboración de Guías de Práctica Clínica teniendo como invitados a especialistas del más alto nivel en cada área, respondiendo al compromiso de la SMeO de atender las necesidades académicas y de especialización que demanda la práctica oncológica de nuestro país.

El evento científico anual más significativo de la Sociedad, es sin duda el Congreso Nacional de Oncología. Durante esta gestión se celebraron:

El XXX Congreso Nacional de Oncología, Guadalajara 2012 y el XXXI Congreso Nacional de Oncología, Cancún 2013.

Ambos concluyeron con éxito, gracias en primer lugar a la asistencia de los miembros de nuestra agrupación, del excelente trabajo de la Mesa Directiva, del Equipo Administrativo SMeO y del apoyo de la Industria, a los que se reitera nuestro agradecimiento.

Los 2 congresos, contaron con una nutrida asistencia de las diferentes áreas de la comunidad oncológica. En Guadalajara 2012 fueron 772 asistentes y en Cancún 2013 821, lo cual habla de la importancia y fortaleza crecientes que cada día tiene nuestra Sociedad.

Se logró un alto nivel académico gracias a la participación de profesores nacionales e internacionales de reconocido prestigio, expertos en las diferentes áreas de la Oncología.

Resalta la innovación tecnológica en el acceso a las actividades académicas mediante la aplicación para dispositivos móviles y la presentación electrónica de carteles. Durante el XXX Congreso Nacional de Oncología, por primera vez, se sustituyeron los tradicionales pósters por modernas pantallas planas que, valiéndose de tecnología de punta, constituyeron una forma muy eficaz de exposición de los trabajos.

En otro asunto, se dio continuidad al trabajo editorial, con el que tradicionalmente nuestras 2 publicaciones, el "Boletín SMeO Hoy" y la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO) han cumplido cabalmente con los objetivos de comunicación y divulgación entre la comunidad oncológica.

Es de reconocer la labor como Editor en Jefe de la GAMO, al Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo, quien ha contribuido significativamente a consolidar esta publicación, que es el órgano de divulgación científica de la Sociedad.

En colaboración con el Consejo Mexicano de Oncología (CMOncol), trabajamos en conjunto con la Dra. María Guadalupe Cervantes, Presidenta de dicho organismo, así como su cuerpo directivo con el objeto de compartir el compromiso de brindar apoyo académico para todos aquellos aspirantes al examen de certificación del CMOncol, en las áreas de Ginecología Oncológica, Cirugía Oncológica, Oncología Médica y Oncología Pediátrica, por lo que se elaboró: el 1er curso en línea para la preparación del examen de certificación, con la colaboración del Dr. Ramiro de Jesús Sandoval de la Dirección General de Incorporación y Revalidación de Estudios (DIGERE), en la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

En la búsqueda de estrechar la colaboración e intercambio de conocimientos entre instituciones. La SMeO participó con asociaciones afines en sus diferentes actividades académicas, como son: la Asociación Mexicana de Mastología; Asociación Mexicana de Hematooncología Pediátrica; la Sociedad Mexicana de Urología y la Academia Mexicana de Cirugía, entre otras.

Para cumplir con el deber de la SMeO de garantizar la representatividad a lo largo toda la República, se colaboró con los 27 capítulos y sus representantes en las diferentes ciudades de nuestro país.

Con el fin de mantener una imagen actual, se modernizó el logotipo y el sitio web.

Acordes al compromiso de la SMeO con sus socios, se incorporaron nuevos beneficios: servicio de asesoría médico legal; suscripción a la revista: Annals of Surgical Oncology.

En base a la transparencia con la que históricamente se ha manejado nuestra Sociedad en las finanzas, se llevó a cabo la Auditoría contable 2012-2013, misma que está en orden, sin deudas y a su disposición en las oficinas de nuestra Sede.

Para unificar los criterios de administración interna, se elaboró el Manual de Operaciones y Procedimientos.

Todo crecimiento implica también mejoría en la infraestructura y áreas físicas para poder cumplir con eficiencia todas las actividades que la Sociedad realiza. Por esto, afortunadamente se pudo concretar la adquisición de nuevas instalaciones.

Estas oficinas, ofrecen un espacio más amplio, cómodo y moderno, acorde a los retos de nuestra creciente comunidad.

88 J. Martínez-Cedillo

Esta nueva sede, es un símbolo significativo de que la SMeO es una institución sana y vigorosa con alto prestigio y confiabilidad.

Este exitoso plan de trabajo, no hubiera sido posible sin el compromiso del equipo administrativo y colaboradores externos. A ellos, nuestro sincero agradecimiento porque han estado ahí, como verdaderos aliados.

Mi más profunda gratitud a todos los socios por su participación y su confianza. Ustedes son la verdadera esencia de la SMeO y son quienes le dan sentido a su existencia.

Finalmente, reitero mi agradecimiento a todos los miembros de la Mesa Directiva, al Equipo Administrativo de la Sociedad y a todos aquellos que directa o indirectamente

contribuyeron con su esfuerzo y trabajo para conducir con bien el trabajo realizado en estos 2 años que hoy terminan.

Nos vamos con la satisfacción de haber realizado nuestro mejor esfuerzo, con la nostalgia de dejar lo que se quiere, con la tranquilidad de dejar en buenas manos los destinos de nuestra Sociedad y con la confianza de que los que nos siguen fortalecerán aún más nuestra querida agrupación.

Y así, como una cadena de valiosos y fuertes eslabones, la SMeO, continúa escribiendo su historia...

Dr. Jorge Martínez-Cedillo Presidente 2012-2013