

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 14, NÚM. 2, MARZO-ABRIL 2015

ISSN: 1665-9201

ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

EDITORIAL

Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente

ARTÍCULOS ORIGINALES

Incidencia de tumores malignos en pacientes adultos diagnosticados por primera vez en el hospital Instituto de Seguridad y Servicio Social al Servicio de los Trabajadores del Estado de Puebla en el año 2013

Efectos agudos de la radioterapia estereotáctica y de la radiocirugía robótica: Experiencia con el *Cyberknife* en el Hospital de Oncología del CMN SXXI

Terapia multimodal en la fatiga oncológica: estudio prospectivo, doble ciego, con asignación aleatoria fase 3

Cirugía conservadora de laringe en pacientes candidatos a tratamiento combinado con quimio-radiación por cáncer laríngeo

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Macrófagos asociados a tumores contribuyen a la progresión del cáncer de próstata

Revisiones sistemáticas de la literatura, la piedra angular de la medicina basada en evidencia. Documento de la serie Medicina basada en evidencia, 2 de 3

CASOS CLÍNICOS

Aldosteronoma. Reporte de un caso y revisión bibliográfica

Lipoma retrofaríngeo causante de apnea del sueño y disfagia

El autocuidado en el diagnóstico oportuno de enfermedades

Abordaje submaseterino ampliado para la resección de lipoma del espacio masticatorio: nota anatomoquirúrgica y reporte de un caso



www.smeo.org.mx

PERIODICA-UNAM • IMBIOMED • ARTEMISA • LILACS



ELSEVIER

www.elsevier.es



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de Oncología

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

Coordinador editorial

Lic. Ranferi Castellanos Dirico

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Peten número 501, Col. Vertiz Narvarte,
México, D.F., C.P. 03600
Tel. 5574-1454/6730-2603/5574-0706
gamosmeo@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

Marzo-Abril 2015, Vol. 14, Núm. 2

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Editores asociados

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLÍS

Jefe de División de Padecimientos Neoplásicos
y Proliferativos CMN "20 de Noviembre" ISSSTE

DR. PEDRO M. ESCUDERO DE LOS RÍOS

Director del Hospital de Oncología, CMN "Siglo XXI", IMSS

DR. ENRIQUE LÓPEZ AGUILAR

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

DR. ÉDGAR ROMÁN BASSAURE

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

DRA. AURORA MEDINA SANSÓN

Jefe de la Unidad de Oncología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

DRA. ROCÍO CÁRDENAS CARDOS

Jefe de la Unidad de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría

DR. 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 Científico

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

Rehabilitación

DR. MARIO CUELLAR HUBBE

Sarcomas y partes blandas y óseas

DR. OSCAR ARRIETA GONZÁLEZ

Tórax y 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

QUEJEIRO

Radioterapia

DRA. SILVIA ALLENDE

Cuidados paliativos

DRA. ERIKA RUIZ GARCÍA

Oncología Traslacional

La Gaceta Mexicana de Oncología Volumen 14, Núm. 2 2015, 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. Zacahuitzco C.P. 03550. Delegación Benito Juárez, México D.F. Este número se terminó de imprimir Mayo 2015 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. Suscripción anual en México \$1,350.00. Para otros países US \$105.00. Todas las solicitudes y otras comunicaciones relacionadas con la suscripción deben dirigirse 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.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

EDITORIAL

Pharmacovigilance in oncology: A current challenge 71

José Aurelio Athié Rubio

ORIGINAL ARTICLES

Incidence of newly-diagnosed malignant tumors in adults at the Instituto de Seguridad y Servicio Social al Servicio de los Trabajadores del Estado de Puebla hospital, Mexico, in 2013 75

Eduardo Téllez Bernal et al.

Acute side effects of stereotactic radiotherapy and robotic radiosurgery: Experience with Cyberknife in the Oncology Hospital Medical National Centre SXXI 79

Judith Huerta Bahena et al.

Multimodal therapy in cancer-related fatigue: a phase 3, prospective, randomized, double blind trial 85

Guido Schiappacasse Cocio et al.

Conservative laryngeal surgery in larynx cancer patients who are candidates for combined treatment with chemo-radiotherapy 92

José Francisco Gallegos Hernández et al.

REVIEW ARTICLES

Tumor-associated macrophages contribute to the progression of prostate cancer 97

Raúl Solís-Martínez et al.

Systematic literature reviews: The cornerstone of evidence-based medicine. Evidence-based medicine Series, 2nd of 3 103

Alejandro Gabriel González-Garay et al.

Contenido

EDITORIAL

Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente 71

José Aurelio Athié Rubio

ARTÍCULOS ORIGINALES

Incidencia de tumores malignos en pacientes adultos diagnosticados por primera vez en el hospital Instituto de Seguridad y Servicio Social al Servicio de los Trabajadores del Estado de Puebla en el año 2013 75

Eduardo Téllez Bernal et al.

Efectos agudos de la radioterapia estereotáctica y de la radiocirugía robótica: Experiencia con el Cyberknife en el Hospital de Oncología del CMN SXXI 79

Judith Huerta Bahena et al.

Terapia multimodal en la fatiga oncológica: estudio prospectivo, doble ciego, con asignación aleatoria fase 3 85

Guido Schiappacasse Cocio et al.

Cirugía conservadora de laringe en pacientes candidatos a tratamiento combinado con quimio-radiación por cáncer laríngeo 92

José Francisco Gallegos Hernández et al.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Macrófagos asociados a tumores contribuyen a la progresión del cáncer de próstata 97

Raúl Solís-Martínez et al.

Revisiones sistemáticas de la literatura, la piedra angular de la medicina basada en evidencia. Documento de la serie Medicina basada en evidencia, 2 de 3 103

Alejandro Gabriel González-Garay et al.

Contents

CLINICAL CASES

Aldosteronoma. A case report and literature review 107

Zaira Eunice Montes-Osorio et al.

Retropharyngeal lipoma causing sleep apnea and dysphagia 112

Antonio Palomeque López et al.

Self-care in timely diagnosis of diseases 117

Luis Eduardo Bustamante Leija et al.

Extended submasseteric approach to the excision of masticator space lipoma: Surgical anatomy note and case report 125

Luis Ferbeyre Binelfa

Contenido

CASOS CLÍNICOS

Aldosteronoma. Reporte de un caso y revisión bibliográfica 107

Zaira Eunice Montes-Osorio et al.

Lipoma retrofaríngeo causante de apnea del sueño y disfagia 112

Antonio Palomeque López et al.

El autocuidado en el diagnóstico oportuno de enfermedades 117

Luis Eduardo Bustamante Leija et al.

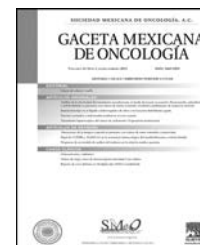
Abordaje submaseterino ampliado para la resección de lipoma del espacio masticatorio: nota anatomoquirúrgica y reporte de un caso 125

Luis Ferbeyre Binelfa



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

www.elsevier.es



EDITORIAL

Farmacovigilancia en la oncología: un reto vigente



Pharmacovigilance in oncology: A current challenge

La farmacovigilancia (FV) es la ciencia que engloba una serie de actividades relacionadas con la detección, evaluación, conocimiento y prevención de eventos adversos relacionados con el uso de medicamentos¹.

«Farmacovigilancia» es un vocablo francés que, según el profesor Bernard Begaud, describe una disciplina que involucra la detección, evaluación y prevención de los efectos no deseables de los medicamentos². Existe otra definición, descrita por el Dr. Lawson, como el reconocimiento temprano de las reacciones adversas, considerándola parte de la ciencia de la farmacoepidemiología². Por su parte, la OMS define la FV como «una ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos o cualquier otro posible problema relacionado con medicamentos»³.

En este momento quisiera recordar una frase que aprendimos en la Facultad de Medicina, atribuida a Hipócrates: *primum non nocere*, es decir, «ante todo no hacer daño», y el proceso de FV refuerza este concepto: ante todo la seguridad del paciente, actualmente teniendo muy claro el balance riesgo/beneficio; en otras palabras, seguridad/eficacia.

Antecedentes históricos

La seguridad de los medicamentos antes no era realmente una preocupación, dado que se evaluaba exclusivamente su efecto terapéutico. Pero en el año de 1961 el obstetra William McBride publicó en la revista *The Lancet* lo que se denominó la tragedia de la talidomida, donde se reportó alrededor de un 20% de presencia de focomelia en asociación con el uso de talidomida cuando esta había sido prescrita como antiemético e hipnótico durante el embarazo⁴. Tan solo en lo que en aquel entonces era la República Federal Alemana se vieron afectados 4,000 individuos.

Este hecho despertó una gran preocupación en todo el mundo con respecto a la seguridad de los medicamentos, y se tomó como punto de partida para desarrollar un camino viable que antes que nada evaluara la seguridad de los medicamentos.

En respuesta, diversas autoridades sanitarias y de registro farmacéutico, así como la OMS, implementaron diversos programas de FV³.

Por ejemplo, en 1964, en el Reino Unido se lanzó un programa de sistema de monitorización de seguridad de medicamentos denominado «Sistema de la tarjeta amarilla»¹. En 1968 la OMS lanzó programas internacionales con el mismo objetivo: reportar la seguridad respecto a los eventos adversos asociados al uso de medicamentos con la idea de proteger a los pacientes⁵. La seguridad de los medicamentos fue fortalecida y sistematizada después del establecimiento de los programas internacionales de la OMS para la monitorización de medicamentos en 1968^{5,6}.

En la actualidad, la seguridad de los medicamentos se ha convertido en una preocupación mundial y, por lo tanto, se vuelto una prioridad. De hecho, es de los primeros problemas que debe evaluar una empresa farmacéutica al tratar de poner un medicamento a disposición en el mercado.

Procedimientos de reporte de datos de seguridad

Hoy en día se tiene bien identificado que una de las limitaciones de los estudios clínicos estriba en que no pueden generar datos suficientes de seguridad de los medicamentos para apoyar programas de detección y seguimiento de acuerdo a proyectos de salud pública; por lo tanto, se deben tomar medidas que permitan monitorizar de manera continua la seguridad de los medicamentos como parte de la normatividad de registro sanitario.

Es indiscutible que el papel principal para desarrollar una cultura de reporte de las reacciones secundarias a los medicamentos recae en los profesionales de la salud, entendiendo como profesionales sanitarios a los médicos adscritos o en formación, a los estudiantes de medicina, al personal de enfermería, a los farmacéuticos, etc.

Entonces, una de las primeras preguntas que se podrían plantear es:

¿Se deben reportar todas las reacciones, incluso las ya conocidas?

Indudablemente, la respuesta es «sí», puesto que lo reportado solo implica una sospecha de una reacción medicamentosa, donde quien reporta solo sospecha que existe una relación con un medicamento y que el medicamento puede ser el causante de la reacción o no. Evidentemente, nadie puede esperar hasta que la reacción adversa sea seria o muy seria e inequívocamente auténtica para elaborar el reporte.

Es importante el crear una cultura del reporte. Esto solo se puede lograr a través de una interacción constante con los pacientes, sus familiares, sus allegados y conversar con ellos sobre los potenciales problemas durante el curso de su tratamiento.

Aquí me gustaría comentar el hecho de que existen argumentos que no favorecen el reporte adecuado dentro de un programa de FV, como:

1. La sobrecarga de trabajo de los profesionales de la salud, aunada en ocasiones a la dificultad para identificar una reacción adversa.
2. Por otro lado, una reacción adversa puede ser interpretada como un indicio de mala atención médica o de incompetencia (falta de conocimiento, experiencia o habilidades por parte de los profesionales de la salud), lo cual es una conjetura equivocada. Por lo tanto, es necesario trabajar más en desarrollar una verdadera filosofía de lo que es una cultura del reporte, tomando en consideración que algunas reacciones adversas no podrán ser evitadas, pero sí prevenidas.
3. El reporte de una reacción adversa atribuida erróneamente a un medicamento podría causar un daño o una concepción equivocada acerca de la verdadera naturaleza de su perfil de seguridad/eficacia que sería muy difícil de revertir por parte de la empresa farmacéutica, las instituciones o los médicos, lo cual, en última instancia, redundaría en que se dejara de beneficiar a un determinado grupo de pacientes.

Por lo tanto, la siguiente pregunta sería: ¿Cuál de las evaluaciones podría señalar que una reacción adversa es atribuible a un medicamento y no a otro o que dicha reacción no depende de causas que involucren a los medicamentos relacionados con la prescripción médica?

La respuesta está relacionada muy probablemente con el hecho de que el cuerpo humano es complicado y cada individuo responde de forma diferente a un medicamento u otro. Por lo tanto, la evaluación debe tener en consideración siempre la relación temporal y la plausibilidad, así como la ausencia de otras explicaciones, a fin de proteger a los pacientes de un posible daño y aprender de experiencias pasadas conocidas en todo el mundo. Por supuesto, todo esto solo es posible a través de un procedimiento adecuado de reporte⁶.

Reacciones adversas a medicamentos oncológicos

En la oncología el reporte espontáneo de las reacciones adversas a los medicamentos tradicionalmente ha sido considerado el método más eficaz para generar señales de alerta

sobre riesgos potenciales asociados a tratamientos farmacológicos relacionados con el cáncer.

Normalmente, esta situación permite la identificación temprana de problemas de seguridad y hace posible que las autoridades sanitarias desarrollen medidas regulatorias, con el objeto de prevenir algún daño en la mayoría de los pacientes.

Existen varios campos de la medicina donde la eficiencia del reporte espontáneo de los eventos adversos en la evaluación de la seguridad de los medicamentos es materia de un debate que debe evaluar varios puntos de vista. Uno de estos campos es la oncología.

La FV encaminada a la detección de reacciones adversas asociadas a agentes antineoplásicos en pacientes con cáncer requiere de programas y proyectos de frecuente actualización, puesto que la oncología es uno de los campos de la medicina con mayor actividad de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos.

Dichos medicamentos son, en su mayoría, primeros en su clase como, por ejemplo, nuevos agentes quimioterapéuticos o productos que actúan sobre receptores que no habían sido contemplados previamente y que ahora son considerados blancos terapéuticos, o novedosos medicamentos biotecnológicos acerca de los cuales tanto médicos como autoridades poseen experiencia y conocimiento limitados, tanto del perfil de seguridad como del de eficacia. Por lo tanto, han sido requeridas precauciones adicionales en lo que se refiere a la monitorización de la seguridad, y ahora también de la eficacia con estas opciones terapéuticas.

Seruga et al. compararon la actualización de la información para prescribir (IPP) de la aprobación inicial de 12 medicamentos antineoplásicos a fin de evaluar el número de eventos adversos relevantes identificados durante su uso en el mercado. Este estudio pudo identificar 76 reacciones adversas serias reportadas, lo cual hizo necesario actualizar las IPP. El 50% de dichas reacciones adversas fueron consideradas potencialmente mortales⁷.

De esta muestra el 58% de las reacciones adversas no habían sido descritas en la IPP original. Por lo tanto, después de una media de 4.3 años entre la fecha de aprobación inicial y la actualización de su IPP, el 42% de los fármacos antineoplásicos evaluados insertaron una o más advertencias adicionales de seguridad en su IPP. Aunque habrá que esclarecer si estas circunstancias pudieran deberse en parte al retraso en la actualización de las IPP de los medicamentos, principalmente en aquellos aprobados en forma acelerada⁷.

La consideración de aspectos de este tipo como potenciales riesgos muestran el compromiso con el desarrollo de una cultura de reporte de reacciones adversas en la oncología a través de programas de capacitación y concientización; concretamente, una culturización que logre concitar el compromiso tanto de pacientes, familiares y amigos como de los equipos de salud. Si bien es cierto que varios de los nuevos medicamentos fueron aprobados de manera acelerada por las autoridades de registro sanitario para beneficio de varios grupos de pacientes con cáncer, también debemos ayudar a dichas autoridades a conocer mejor el perfil tanto de seguridad como de eficacia de los fármacos a través del reporte de los eventos adversos, a fin de reducir el tiempo de identificación de eventos adversos relevantes asociados a dichos medicamentos oncológicos.

Sin embargo, con este tipo de productos, las funciones de la FV van más lejos, puesto que son varias las interrogantes que pueden comenzar a surgir.

Por ejemplo, ¿qué sucederá a lo largo del tiempo, principalmente con productos que por sí mismos o por la presencia de impurezas pudieran presentar un comportamiento potencialmente genotóxico? Esta situación se puede ejemplificar con un caso relacionado con el uso de tioguanina, aprobada en 1965 para el tratamiento de la leucemia mieloide y linfoblástica agudas, y cuyo mecanismo de acción se asocia a leucopenia, la cual indujo depresión de la médula ósea en un paciente 36 años después de recibir la autorización de comercialización³.

El subreporte es un problema común en la FV y es notablemente más acentuado con los medicamentos oncológicos. La percepción del riesgo/beneficio del tratamiento por los médicos suele ser condicionada por la severidad clínica y el pronóstico de la enfermedad a tratar. Dado que los enfermos con cáncer son considerados en su mayoría pacientes de alto riesgo, y varios de los tratamientos son tóxicos, el umbral para el reporte espontáneo de las reacciones adversas es, desafortunadamente, bajo.

Asimismo, es relativamente frecuente que el oncólogo tienda a subvalorar la importancia de reportar cualquier evento adverso, puesto que el establecimiento de la relación con la enfermedad no es sencillo en este tipo de pacientes, ya de por sí complejos en su manejo, y el oncólogo pudiera inclinarse a atribuir el evento adverso a otra enfermedad subyacente al diagnóstico oncológico o a progresión tumoral.

También es preciso considerar que el reporte de los eventos adversos en oncología es presentado más frecuentemente por los oncólogos a sus colegas través de reuniones médicas o publicaciones que a las autoridades sanitarias.

Finalmente, cabe señalar que varias toxicidades se asocian a medicamentos considerados como «tradicionales» en la oncología, y que son frecuentes y previsibles como, por ejemplo, la depresión de la médula ósea, depresión, náuseas, emesis, alopecia, sin considerar que, en la actualidad, muchos de dichos fármacos ya se encuentran dentro del grupo de los medicamentos genéricos y cuya manufactura podría no satisfacer las buenas prácticas de fabricación (*good manufacturing practices*) y que, aunque los oncólogos cuenten con la capacitación adecuada para identificarlas, algunos fármacos podrían salir de los márgenes de la experiencia y ser incluso más tóxicos o menos efectivos y, por lo tanto, también deben reportarse todas las reacciones asociadas.

Experiencia clínica temprana y farmacovigilancia temprana dentro del desarrollo de un medicamento

En conjunto con lo expuesto previamente, a los pacientes se les explica lo que es un evento adverso y se les pide que lo reporten al equipo de salud o incluso puede enseñárseles a reportarlo directamente a través de Internet al Centro Nacional de Farmacovigilancia, lo cual sería una práctica sumamente interesante para mejorar tanto la monitorización como la eficiencia de la FV de medicamentos oncológicos.

Los retos a enfrentar serían:

1. Desarrollar un formato electrónico o en papel de características más amigables para comunicar el reporte de una manera más rápida y precisa, tanto a las autoridades institucionales y hospitalarias como a las autoridades sanitarias.
2. Insistir en que la cantidad y la calidad de la información enviada a los comités locales de FV y a las autoridades sanitarias sea consecuente con lo consignado en el expediente clínico⁸.
3. La creciente necesidad de nuevas opciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer, así como su relevancia clínica en la enfermedad, confieren un alto valor a los reportes de FV en beneficio de nuevas opciones de tratamiento e incrementan el grado de aceptabilidad de los problemas de seguridad.

Por ejemplo, en sociedad con profesionales sanitarios y enfermos de cáncer, varias autoridades sanitarias, entre ellas la FDA, la EMA y las autoridades de registro sanitario de México y otros países, han acelerado los procesos para la aprobación de medicamentos contra el cáncer utilizando sistemas como, por ejemplo, el de Farmacovigilancia Intensiva en México.

Esto obedece a que los equipos de salud y los médicos oncólogos son conscientes de que la población expuesta a medicamentos antineoplásicos en los estudios clínicos previos a la comercialización de un fármaco (fases 1, 2 y 3) es muy diferente a la que recibe el medicamento tras su comercialización.

El balance entre el riesgo y el beneficio cambia con respecto a los estudios clínicos iniciales. Por ejemplo, si un nuevo medicamento antineoplásico es examinado en una mayoría de pacientes que han recibido de 3 a 5 líneas antes de ingresar en el estudio clínico y que, por lo tanto, presentan un alto nivel de deterioro debido a los tratamientos antineoplásicos recibidos previamente, sumando a todo esto historias clínicas a menudo complicadas, resulta difícil explicar la evolución natural de la enfermedad con el tratamiento examinado. Debido a la necesidad médica de nuevos fármacos, es importante considerar el reporte de las reacciones adversas como una herramienta importante para generar señales de riesgo, las cuales pueden ser investigadas bajo protocolos diseñados en el presente, con el beneficio de que se contará con información en un futuro, lo cual es la base de una nueva tendencia a la que se ha denominado «medicina traslacional», la cual requiere, particularmente, precauciones en la evaluación de la causalidad y la identificación del riesgo durante la experiencia generada directamente con el uso de los medicamentos tras su comercialización.

La presente revisión tiene como objetivo destacar la importancia de recabar información que permita construir bases de datos sólidas sobre eventos adversos, así como datos de efectividad de los medicamentos oncológicos, a fin de generar mejores planes de manejo de riesgo y abrir la posibilidad a la aprobación y el acceso a medicamentos más efectivos y menos tóxicos de manera más expedita.

Conclusiones

La FV tiene como objetivo el rápido reconocimiento de reacciones adversas no conocidas en medicamentos nuevos, así como fomentar un mejor conocimiento de los medicamentos ya conocidos, evaluar la frecuencia de las reacciones adversas y crear proyectos para la identificación de factores de riesgo de nuevos productos, pero también evaluar medicamentos que se encuentran en el mercado en forma de genéricos y que de no seguir de manera puntual las buenas prácticas de fabricación podrían generar toxicidades imprevistas o falta de eficacia. Es evidente que los datos generados en los estudios clínicos no son suficientes para identificar los eventos adversos asociados a medicamentos que son lanzados al mercado, y que la generación de datos «del mundo real» depende del trabajo en equipo de las autoridades sanitarias, los pacientes y los equipos de salud, tanto institucionales como privados, a fin de evolucionar al objetivo deseado: mejores medicamentos para el tratamiento del cáncer, tanto en lo que se refiere a su eficacia como a su perfil de seguridad.

Finalmente, para comprender la magnitud de las dificultades para generar datos confiables, he aquí un ejemplo:

Para encontrar la incidencia de un evento en 10,000 personas se necesitaría una muestra de cuando menos 30,000 personas. Esto hace que incluso en los estudios mejor diseñados la información de seguridad resulte insuficiente.

Por lo tanto, la FV permite que empresas farmacéuticas (tanto las de productos innovadores como las de genéricos) lleven a cabo una vigilancia de sus productos una vez comercializados a través de una monitorización sistemática que proporciona las vías pertinentes que permiten evaluar adecuadamente su productos en beneficio de los pacientes.

En México, por ejemplo, todo profesional de la salud tiene la obligación de reportar cualquier evento adverso ocurrido en el territorio nacional con cualquier medicamento en un formato publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de enero de 2013 y que puede ser consultado en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013⁹.

Agradecimientos

El autor agradece a la Lic. Adriana Mayoral todo el apoyo bibliográfico para hacer posible este editorial.

Referencias

1. Samson Varghehese S. Pharmacovigilance. Hygeia JD Med. 2014;6:1-2.
2. Santosh KC, Tragulpiankit P. Pharmacovigilance: An overview. Mahidol University Journal of Pharmaceutical Science. 2011;38:1-7.
3. The importance of PV. Geneva: WHO; 2002.
4. Mc Biride WG. Thalidomide and congenital abnormalities. Lancet. 1961;278:1358.
5. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. Lancet. 1998;351:1200-1.
6. Meyboom R. Pharmacovigilance in a changing world. Klin Farmakol Farm. 2011;25:102-11.
7. Seruga B, Sterling L, Wang L, et al. Reporting of serious adverse drug reactions of targeted anticancer agents in pivotal phase III trials. J Clin Oncol. 2011;29:174-85.
8. Richey EA, Lyons EA, Nebeker JR, et al. Accelerated approval of cancer drugs: Improve access to therapeutic breakthroughs or early release on unsafe and ineffective drugs. J Clin Oncol. 2009;27:4698-5405.
9. Diario Oficial de la Federación Lunes 7 de enero de 2013. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia. Disponible en: http://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284236&fecha=07/01/2013

José Aurelio Athié Rubio*

*Ex-presidente del Consejo Mexicano de Oncología,
Oncólogo Médico Sur, México D.F., México*

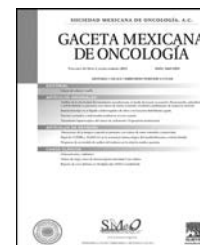
* Autor para correspondencia. Médica Sur, Puente de Piedra 150, Colonia Toriello Guerra, Delegación Tlalpan, Torre II Consultorio 601, México D.F.

Correos electrónicos: jose.athie@gmail.com,
athie@hotmail.com



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

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Incidencia de tumores malignos en pacientes adultos diagnosticados por primera vez en el hospital Instituto de Seguridad y Servicio Social al Servicio de los Trabajadores del Estado de Puebla en el año 2013



Eduardo Téllez Bernal*, Nora Marina Fernández Tamayo,
Amaury Alejandro Trejo Rivas, Rosa María González Rodríguez,
Carmen Aguilar Jiménez y Alma Mendoza López

Unidad Médica Oncológica, Instituto de Seguridad y Servicio Social al Servicio de los Trabajadores del Estado de Puebla, Puebla, Puebla, México

Recibido el 4 de marzo de 2015; aceptado el 6 de marzo de 2015
Disponible en Internet el 15 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer;
Incidencia;
Estadística;
Primer diagnóstico

KEYWORDS

Cancer;
Incidence;
Statistics;
Initial diagnosis

Resumen Los tumores malignos en nuestra comunidad representan un grupo de enfermedades de gran trascendencia en su manejo. Desafortunadamente, en nuestro país no existen estadísticas confiables que indiquen la incidencia y la prevalencia de este padecimiento. En el presente artículo analizaremos la frecuencia de cada tipo de tumor y su relación con la literatura mundial, basándonos en un conteo de pacientes en un centro de referencia estatal a lo largo del año 2013. © 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Incidence of newly-diagnosed malignant tumors in adults at the Instituto de Seguridad y Servicio Social al Servicio de los Trabajadores del Estado de Puebla hospital, Mexico, in 2013

Abstract Malignant tumours in our community represent a group of diseases for which management is highly important. Unfortunately, in our country there are no reliable statistics indicating the incidence and prevalence of this condition. In this article, an analysis is made of the frequency of each type of tumour, and its relationship to that reported in the world literature, based on a count of patients in a state referral centre throughout the year 2013. © 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Unidad Médica Oncológica, Blvd. Díaz Ordaz 3906, Col. Anzures, C.P. 72530 Puebla, Puebla, México. Tel.: +01 222 237 98 80.

Correo electrónico: eduardo.tellezb@gmail.com (E. Téllez Bernal).

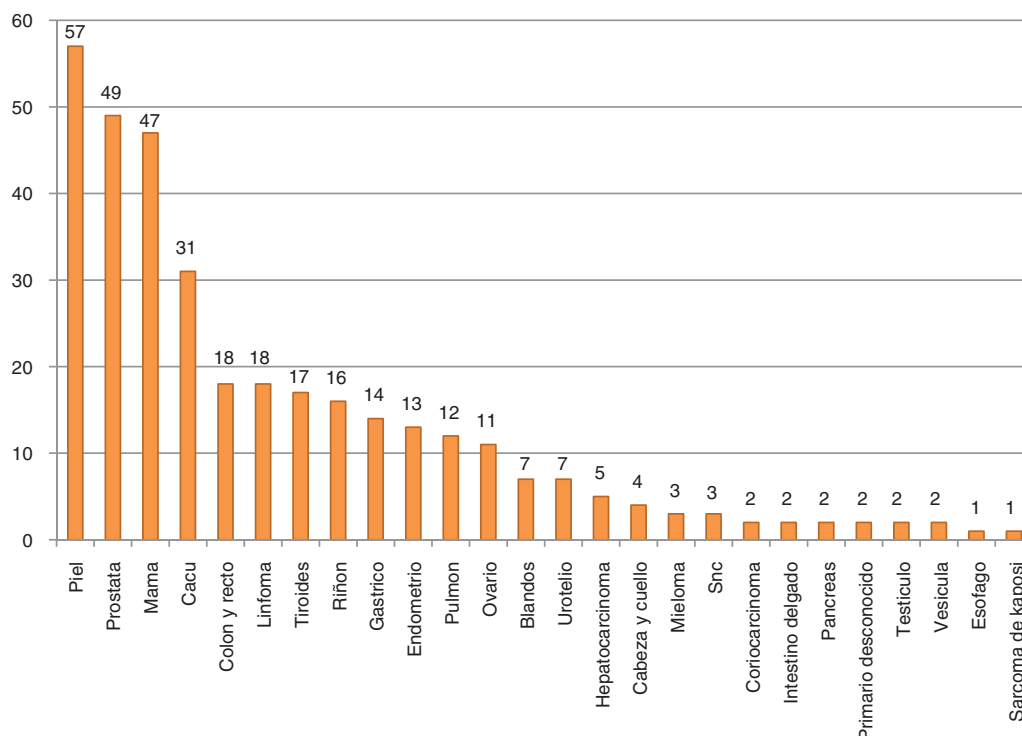


Figura 1 Número de pacientes diagnosticados con tumores malignos.

Introducción

El Instituto de Seguridad y Servicio Social al Servicio de los Trabajadores del Estado de Puebla (ISSSTEP) cuenta con una población total de 152,300 derechohabientes, entre los cuales se reportaron 346 casos diagnosticados con alguna tumoración maligna en 2013 (fig. 1).

Los tumores de la piel involucran 3 variedades básicas que son los melanomas, los carcinomas epidermoides y los carcinomas basocelulares. En la literatura mundial se reporta una incidencia del 1.6% sumando todas las variedades. En nuestro medio fue la neoplasia más frecuente con 57 casos diagnosticados (16.47%), de los cuales 3 fueron melanomas, uno tricoblastoma, uno porocarcinoma, 12 carcinomas epidermoides y 41 carcinomas basocelulares (fig. 2).

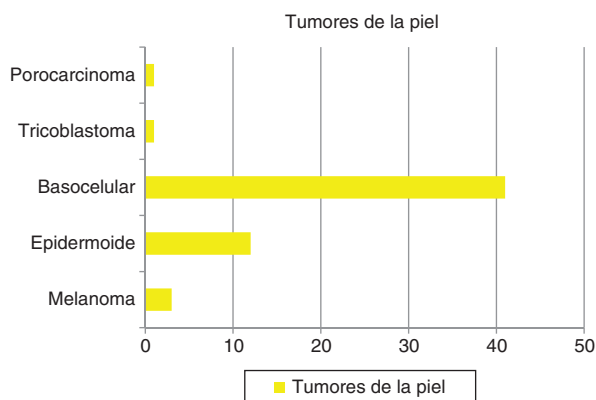


Figura 2 Variedades histopatológicas reportadas.

La incidencia por sexo fue: melanoma, 2 varones y una mujer; carcinoma basocelular, 24 mujeres y 17 varones (uno de ellos presentó un primario con histología doble: basocelular y epidermoide); carcinoma epidermoide, 4 varones y 8 mujeres.

La segunda neoplasia más frecuente fue el cáncer de próstata con 49 casos, lo cual corresponde al 14.16%. Desafortunadamente no se contó con la etapificación. En la literatura mundial, también ocupa el segundo lugar de los tumores malignos en el varón con un 15% de incidencia (fig. 3).

La tercera neoplasia fue el cáncer de mama con un porcentaje del 13.58% y 47 casos diagnosticados, de los cuales 45 fueron en mujeres y 2 en varones. A nivel mundial, esta neoplasia presenta una incidencia del 25% en las mujeres, en tanto que en los varones no se cuenta con una incidencia

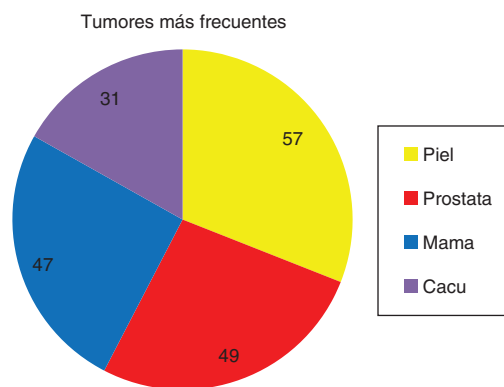


Figura 3 Número de pacientes diagnosticados con los tumores más frecuentes.

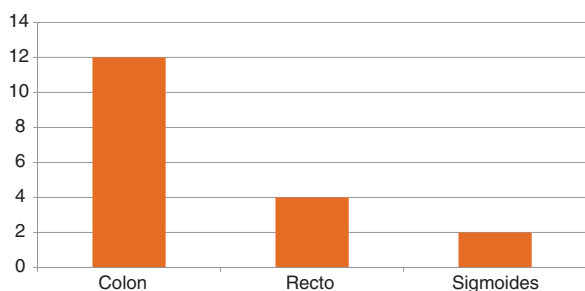


Figura 4 Distribución anatómica de los casos de cáncer colorrectal.

reportada; sin embargo se sabe que esta corresponde al 1% de todos los cánceres de mama diagnosticados.

El cáncer cervicouterino, con un 31% de los casos, ocupó el cuarto lugar de incidencia en nuestra población con el 8.96%. A nivel mundial, se reporta una incidencia del 7.9% y es la tercera neoplasia maligna en frecuencia después de mama, colon y recto.

Colon y recto fue la quinta neoplasia de mayor incidencia con 18 casos diagnosticados (5.2%) los cuales mantienen una relación varón:mujer de 2:1. En la literatura mundial ocupa el segundo lugar en mujeres y el tercer lugar en varones con una incidencia del 9.2 y el 10%, respectivamente; para nosotros representó la cuarta neoplasia más frecuente, acompañada por los linfomas, de los cuales también se diagnosticaron 18 casos, 10 en mujeres y 8 en varones, de modo que el quinto lugar en incidencia fue para colon/recto y linfoma (fig. 4).

La sexta neoplasia más frecuente fue el cáncer de tiroides con 17 casos diagnosticados, lo cual correspondió al 4.91% de todos los casos. En la literatura mundial, representa el 3.5% de los casos en mujeres y el 0.9% en varones. En nuestro universo de pacientes, 15 fueron mujeres y 2 varones; la estirpe histopatológica más frecuente fue el carcinoma papilar (14 casos), seguida por carcinoma folicular¹, carcinoma indiferenciado¹ y carcinoma de células de Hurtle¹. Los 2 pacientes de sexo masculino presentaron carcinomas papilares.

La séptima neoplasia más frecuente fue la de riñón con 16 casos diagnosticados (4.62%), de los cuales 9 fueron en varones y 7 en mujeres. La histología más frecuente fue carcinoma de células claras (11 casos), seguida por carcinoma cromóforo², oncocitoma¹, carcinoma anaplásico¹ y carcinoma epidermoide de la pelvis renal¹. En comparación, en la literatura mundial, la incidencia en mujeres es del 1.9% y en varones del 2.9% (fig. 5).

La octava neoplasia más frecuente fue el cáncer gástrico con 14 casos diagnosticados en 2013 (4.05%), de los cuales 6 fueron en varones y 8 en mujeres, todos con histología de adenocarcinoma. En comparación, la incidencia mundial de cáncer gástrico se ubica en el sexto sitio en las mujeres con un 4.8%, en tanto que en los varones ocupa el cuarto lugar, con el 8.5% de incidencia. Llama la atención que 2 pacientes presentaron un doble primario: uno de ellos estómago/riñón y el otro mama/estómago (fig. 6).

La novena neoplasia fue el cáncer de endometrio con 13 casos diagnosticados y un porcentaje del 3.76%. En comparación, la incidencia mundial es del 4.8% y ocupa el quinto sitio.

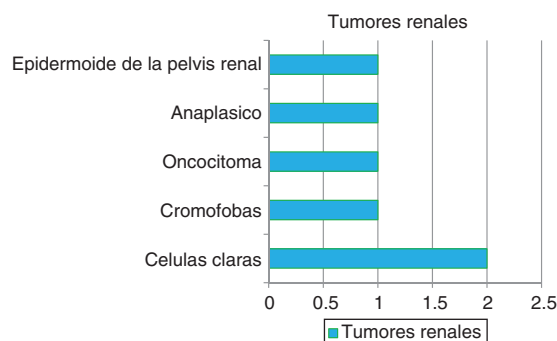


Figura 5 Histología frecuente en tumores renales.

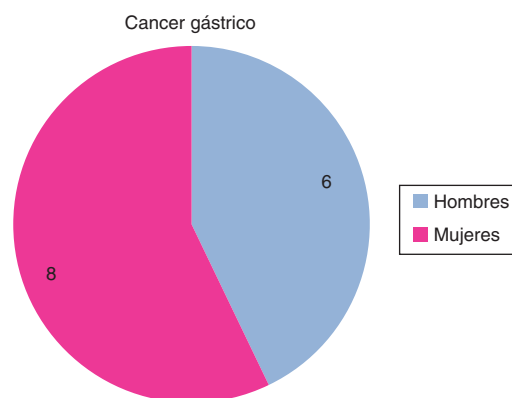


Figura 6 Presentación de cáncer gástrico de acuerdo al género.

El décimo lugar, en nuestro análisis, correspondió al cáncer de pulmón con 12 casos diagnosticados, lo cual representó el 3.47% del total³⁻⁷. En comparación con la literatura mundial nuestra incidencia fue baja, puesto que las cifras reportadas lo ubican en el cuarto lugar en las mujeres con el 8.8% y en el primer lugar en los varones con el 16.7%. En nuestro medio, la relación entre varones y mujeres fue de 1:1, lo cual refleja el incremento del tabaquismo en la población femenina (fig. 7).

La undécima posición en términos de frecuencia fue para el cáncer de ovario con 11 casos diagnosticados, lo cual correspondió al 3.18%. En comparación, la literatura mundial consigna una incidencia del 3.6%, ubicándolo en el séptimo sitio. El diagnóstico por histología fue de

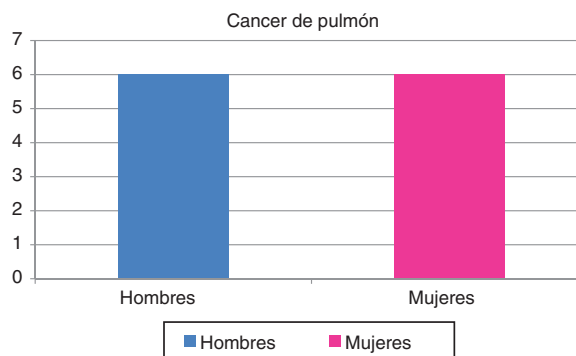


Figura 7 Presentación de cáncer de pulmón de acuerdo al género.

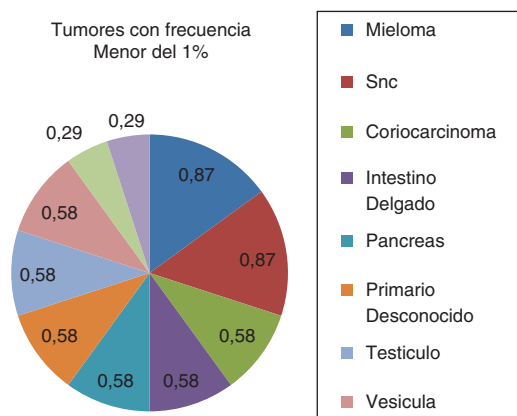


Figura 8 Tumor con presencia menor del 1%.

5 adenocarcinomas papilares-serosos, dos adenocarcinomas poco diferenciados, uno de células claras, uno mucinoso, uno endometriode y un carcinoma de células de la granulosa.

El duodécimo sitio correspondió al sarcoma de tejidos blandos con 7 casos reportados y una frecuencia del 2.02% (2 en mujeres y 5 en varones; 6 de los casos presentaron histología de liposarcoma). Esta neoplasia mostró la misma frecuencia que los tumores del urotelio con 7 casos reportados y una frecuencia del 2.02%. La decimotercera posición fue para el hepatocarcinoma con 5 casos reportados, que correspondieron al 1.45% de los casos; y la relación fue de 3 mujeres/2 varones. El decimocuarto sitio fue ocupado por los tumores de cabeza y cuello con 4 casos (1.16%), de los cuales 3 fueron en varones y uno en una mujer; los 4 casos fueron en topografía diferente.

Los siguientes tumores mostraron una incidencia de menos del 1% y se presentan en orden de frecuencia (fig. 8):

- Mieloma: 3 casos, 0.87%
- SNC: 3 casos, 0.87%
- Coriocarcinoma: 2 casos, 0.58%
- Intestino delgado: 2 casos, 0.58%
- Páncreas: 2 casos, 0.58%
- Testículo: 2 casos, 0.58%
- Vesícula: 2 casos, 0.58%
- Primario desconocido: 2 casos, 0.58%
- Esófago: un caso, 0.29%
- Sarcoma de Kaposi: un caso, 0.29%

Conclusiones

El reporte de la incidencia de nuevos casos de tumores malignos ayuda a determinar tanto si esto coincide con la literatura mundial como las estrategias que se pueden implementar para su prevención y, sobre todo, para su diagnóstico oportuno. Cabe observar que los cuatro primeros lugares correspondieron a más del 50% de los diagnósticos de tumores malignos, lo cual sugiere la necesidad de poner en práctica campañas de prevención y diagnósticos más precoces, así como tratamientos menos agresivos que pudieran traducirse en un abatimiento de gastos para las instituciones. En la actualidad, el cáncer de mama y el cáncer cervicouterino cuentan con campañas de diagnóstico oportuno, en tanto que para los cánceres de próstata y piel no existen estrategias de este tipo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias no citadas

3-7.

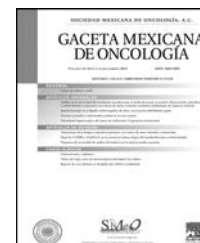
Bibliografía

1. Maddams J, Utey M, Moller H. Projections of cancer prevalence in the United Kingdom, 2010-2040. *Br J Cancer*. 2012;107:1195-202.
2. Johnson S, Corsten MJ, McDonald JT, Gupta M. Cancer prevalence and education by cancer site: Logistic regression analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;39:555-60.
3. Uhry Z, Belot A, Colonna M, Bossard N, Rogel A, Iwaz J, et al. National cancer incidence/mortality ratio in countries with local incidence data: Is this estimation correct? *Cancer Epidemiol*. 2013;37:270-7.
4. Latest world cancer statistics. Global cancer burden rises to 14.1 million new cases in 2012: Marked increase in breast cancers must be addressed. International Agency for Research on Cancer. 2013.
5. Instituto Nacional de Estadística y Geografía. Estadística a propósito del día mundial contra el cáncer. 2013.
6. Matsuda T, Saika K. Worldwide burden of cancer incidence in 2002 extrapolated from cancer incidence in five continents Vol. IX. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42:1111-2.
7. Siegel R, Naishadham D, Jemal A, DVM, American Cancer Society. Datos y estadísticas sobre el cáncer entre los hispanos de 2012 a 2014. *CA C J Clin*. 2014;64:9-29.



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

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Efectos agudos de la radioterapia estereotáctica y de la radiocirugía robótica: Experiencia con el *Cyberknife* en el Hospital de Oncología del CMN SXXI



Judith Huerta Bahena^{a,*}, Armando Félix Leyva^a, Alberto Pérez Contreras^b, Adán Agreda Vásquez^b y Fabiola Manrique Tatenco^a

^a Departamento de Radioterapia, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional SXXI, México, D.F., México

^b Servicio de Neurocirugía, Unidad de Radiocirugía Robótica, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional SXXI, México, D.F., México

Recibido el 5 de diciembre de 2014; aceptado el 6 de marzo de 2015
Disponibile en Internet el 15 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Radiocirugía;
Cyberknife;
Morbilidad aguda

Resumen

Objetivo: En julio de 2012 se iniciaron los tratamientos de radiocirugía y radioterapia intracraneal y extracraneal estereotáctica en la unidad de radiocirugía robótica mediante el uso del equipo *Cyberknife* (Accuray Incorporated, Sunnyvale, California, EE. UU.). El siguiente trabajo es el reporte de la morbilidad aguda encontrada en el primer año de experiencia.

Material y métodos: Se analizaron los registros de los primeros 132 pacientes consecutivos con lesiones tanto intra- como extracraneales que fueron tratados en el acelerador lineal robótico no isocéntrico *Cyberknife*, entre julio de 2012 y junio de 2013. A 81 pacientes con 83 blancos intracraneales se les administraron tratamientos de radiocirugía (SRS) y radioterapia estereotáctica intracraneal, en tanto que 51 pacientes con 57 lesiones extracraneales recibieron tratamientos de radioterapia estereotáctica extracraneal (SBRT). Analizamos la morbilidad registrada durante el tratamiento y dentro de las 2 semanas posteriores. Asimismo, también se evaluó cualquier síntoma adverso que se presentó dentro de las 6 semanas posteriores al tratamiento utilizando para ello la escala de morbilidad aguda de la RTOG.

Resultados: En el grupo de pacientes con blancos intracraneales la lesión más frecuente fue el adenoma hipofisario, seguido por meningiomas, metástasis y schwannomas. El 69% de los pacientes tratados se mantuvieron completamente asintomáticos. El síntoma más frecuentemente reportado fue el mareo, seguido por cefalea; un paciente experimentó hipotensión y astenia, y 3 más una combinación de ambas. La morbilidad grado 2 se presentó en 6/23 pacientes. Un paciente con antecedentes de crisis convulsivas ameritó hospitalización por incremento en la intensidad de los episodios convulsivos. Se administró premedicación a 35 pacientes, 21 de los cuales permanecieron asintomáticos.

* Autor para correspondencia. Departamento de Radioterapia, Hospital de Oncología Centro Médico Nacional SXXI, Av. Cuauhtémoc 330, Col. Doctores. Delegación Cuauhtémoc CP 06720. México D.F. Tel.: (55)56276900; ext. 22678.

Correo electrónico: judithhuerta4@gmail.com (J. Huerta Bahena).

KEYWORDS

Radiosurgery;
Cyberknife;
Acute morbidity

En el mismo periodo se trató a 51 pacientes con 57 lesiones extracraneales. El diagnóstico más frecuente fue cáncer de próstata y el resto presentaba enfermedad oligometastásica o lesiones primarias en pulmón e hígado. En este grupo de pacientes, el 44% no presentó síntomas asociados al tratamiento, en tanto que 12 requirieron tratamiento sintomático; en 12 pacientes se reportó morbilidad grado 2. No se registró ningún caso de morbilidad grado 3.

Conclusiones: La morbilidad aguda encontrada en el primer año de experiencia utilizando radiocirugía o radioterapia estereotáctica intra- y extracraneal es mínima y fácilmente manejable, lo cual confirma la seguridad de estos tratamientos.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Acute side effects of stereotactic radiotherapy and robotic radiosurgery: Experience with Cyberknife in the Oncology Hospital Medical National Centre SXXI

Abstract

Purpose: On July 2012, treatments with both intracranial and extracranial stereotactic radiotherapy, using the Cyberknife system (Accuray Incorporated, Sunnyvale, California, USA), were started at the Robotic Radiosurgery Unit. This work is the report of the acute morbidity found throughout the first year of experience.

Material and methods: An analysis was performed on the records of the first 132 consecutive patients with intra- and extracranial lesions, treated with the robotic non-isocentric linear accelerator between July 2012 and June 2013. Intracranial radiosurgery (SRS) and stereotactic radiotherapy treatments were administered to 81 patients with 83 intracranial targets, and 51 patients with 57 lesions received extracranial stereotactic radiotherapy treatments (SBRT). An analysis was made of acute morbidity occurring during the treatment, and within the 2 subsequent weeks. Additionally, any symptom occurring within 6 weeks after the treatment was also assessed using the RTOG scale for acute morbidity.

Results: In the group of patients with intracranial target lesions, the most common tumour was pituitary adenoma, followed by meningioma, metastases, and schwannoma. Sixty-nine percent treated patients remained completely asymptomatic. The most frequently reported symptom was dizziness, followed by headache. One patient experienced hypotension and asthenia, and 3 other patients reported a combination of both these symptoms. Grade 2 morbidity was reported in 6 of the 23 patients. One patient with a history of seizures required hospital admission due to increased severity of the convulsive episodes. Pre-medication was given to 35 patients, out of which 21 remained asymptomatic.

During the same period, 51 patients with 57 extracranial lesions were treated. The most common diagnosis was prostate cancer and the rest had oligometastases or primary lung or liver lesions. In this group of patients, 44% had no treatment-associated symptoms, whereas 12 required symptomatic treatment. Grade 2 morbidity was reported in 12 patients. There were no cases of Grade 3 morbidity.

Conclusions: Acute morbidity found within the first year of experience using intra- and extracranial stereotactic radiosurgery or radiotherapy is minimal and easily manageable, which demonstrates the safety of both these treatments.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El tratamiento de radiocirugía estereotáctica (SRS, *stereotactic radiosurgery*), término acuñado originalmente por Lars Leksell en la década de los cincuenta¹, se define como la destrucción selectiva, sin bisturí, de un blanco intracraneal que se localiza en forma precisa mediante un sistema de coordenadas utilizando una sola dosis de radiación. En la actualidad, esta modalidad terapéutica está ampliamente

difundida a nivel mundial. La variante fraccionada de este tratamiento, llamada radioterapia estereotáctica o SRT (*stereotactic radiotherapy*) y SBRT (*stereotactic body radiation therapy*), respectivamente, puede ser aplicada tanto a blancos intracraneales como extracraneales^{2,3}. En el Hospital de Oncología del CMN SXXI se dispone de la posibilidad tecnológica para realizar dichos procedimientos con la reciente adquisición del equipo de radiocirugía robótica llamado *Cyberknife* y de un acelerador lineal con microcolimador.

Sin embargo, a pesar de la amplia experiencia que se ha reportado acerca de los resultados terapéuticos y la toxicidad a largo plazo asociada a este tipo de tratamientos, la frecuencia y el tipo de efectos inmediatos agudos asociados son deficientemente reportados. El presente trabajo analiza la intensidad y el tipo de efectos agudos encontrados durante el tratamiento y dentro de las primeras 4 semanas posteriores en los primeros 132 pacientes consecutivos sometidos a este tipo de tratamiento.

Material y métodos

A partir del 16 de julio de 2012, en la Unidad de Radiocirugía Robótica del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional SXXI, se inició el tratamiento de pacientes con radiocirugía robótica tanto para lesiones intracraneales como extracraneales utilizando el sistema *Cyberknife* (Accuray Incorporated, Sunnyvale, California, EE. UU.). El presente trabajo evalúa los efectos agudos inmediatos de los primeros 132 pacientes. De ellos, 51 pacientes corresponden a blancos extracraneales. Los 81 pacientes restantes recibieron tratamiento de SRS (64 casos) y SRT (17 casos). Con el objeto de disminuir el rango de los movimientos del cráneo en los pacientes que recibieron SRS o SRT, utilizamos una máscara termoplástica Aquaplast® estándar. El tumor más frecuente fue el meningioma con 19 casos, seguido por 18 casos de adenomas hipofisarios, 6 de metástasis en el sistema nervioso central, 12 malformaciones arteriovenosas, 8 schwannomas vestibulares y 10 casos de otras lesiones del sistema nervioso central.

Un total de 51 pacientes recibieron 57 tratamientos de SBRT: 37 por cáncer de próstata confinado al órgano, 8 por lesiones pulmonares, 7 por lesiones hepáticas y 4 casos por enfermedad oligometastásica y un tumor de páncreas (tabla 1).

El rastreo y la corrección de los movimientos de los blancos tanto intra- como extracraneales se realizó mediante la aplicación de marcas fiduciarias dentro o en la proximidad del espacio de tratamiento, así como mediante los métodos de rastreo incluidos en el equipo, utilizando para ello imágenes 2D/2D KV (*Xsight skull*, *Xsight lung* y *Xsight spine*). La alineación de los haces durante el tratamiento se basó por lo tanto en el registro automático

de las radiografías reconstruidas digitalmente, generadas a partir del modelo del paciente en 3D con imágenes en vivo adquiridas en la sala de tratamiento. La adquisición de las imágenes, la localización del blanco y las correcciones en la alineación son repetidas continuamente durante el tratamiento, típicamente en lapsos de cada 15-60seg. Todos los pacientes se trataron dentro de las 2 semanas posteriores a la realización de una simulación por TAC con y/o sin contraste, RMN, PET y fusión de imágenes.

Específicamente, la dosis prescrita a los pacientes con metástasis cerebrales se basó en los datos del estudio RTOG 95-08⁴. Los meningiomas tratados con SRS recibieron una dosis de entre 12 y 16 Gy dependiendo del volumen de tratamiento y la cercanía de las estructuras críticas (tronco encefálico, vía óptica), en tanto que en el caso de la SRT se utilizó una dosis de 25 Gy en 5 fracciones. El tamaño de las lesiones fue lo que determinó la dosis para las malformaciones arteriovenosas (18-20 Gy). En el caso de los adenomas hipofisarios, la dosis para los no funcionales fue de entre 14 y 16 Gy y para los funcionales de 21 a 23 Gy. Los neurinomas del acústico recibieron una dosis de entre 12 y 14 Gy.

En los pacientes con cáncer de próstata tratados con SBRT, la dosis fue de 35 o 36.25 Gy en 5 fracciones de conformidad con las principales series reportadas^{5,6}. En la enfermedad oligometastásica, la dosis prescrita dependió de la localización de la metástasis, así como del sitio afectado y la cercanía de órganos de riesgo, con un rango de entre 10 y 20 Gy por fracción para un máximo de 3 fracciones por lesión.

Los pacientes que recibieron tratamiento fraccionado (SRT o SBRT) fueron valorados por lo menos una vez por semana y a un mes del tratamiento o cuando fue necesario.

Los síntomas asociados al tratamiento se evaluaron con base en los criterios del Grupo de Radioterapia Oncológica (RTOG, *Radiation Therapy Oncology Group*) de morbilidad aguda, dependiendo de los órganos de riesgo incluidos en el tratamiento de radiocirugía o radioterapia estereotáctica craneal o extracraneal⁷. Cualquier síntoma no previsto que se presentó dentro de las primeras 6 semanas posteriores al tratamiento con el equipo *Cyberknife* fue considerado también como un efecto adverso y se incluyó en el análisis. Asimismo, analizamos las variables relacionadas con el paciente y el tratamiento que pudieran favorecer la presencia de morbilidad aguda en el caso de los blancos

Tabla 1 Características generales de los pacientes

Lesiones intracraneales			Lesiones extracraneales			Total
Variable	Núm.	%	Variable	Núm.	%	
Núm. de Pacientes	81	61	Núm. de Pacientes	51	39	132
Núm. de tratamientos	83	60	Núm. de tratamientos	57	40	140
Diagnóstico			Diagnóstico			
Meningioma	19	14	Ca. próstata	37	26	
Adenomas hipofisarios	18	12	Lesiones pulmón	8	6	
Metástasis	16	11	Lesiones hígado	7	5	
Malformación arteriovenosa	12	9	Enfermedad oligometastásica	4	3	
Schwannomas	8	6	Otros	1	1	
Otros	10	7				
Tratamientos	83	100	Tratamientos	57	100	

intracraneales, entre ellas edema perilesional previo, uso de esteroides, dosis total, dosis equivalente con fraccionamiento convencional, inhomogeneidad, isodosis prescrita, tamaño del blanco en cc y dosis a órganos en riesgo. En el caso de los blancos extracraneales, se analizaron otros factores previos al tratamiento en los pacientes, entre ellos la edad, antecedentes de patologías crónicas, uso de quimio- o radioterapia previa, cirugías previas y factores relacionados con el tratamiento, como la dosis total, dosis equivalente con fraccionamiento convencional, inhomogeneidad, isodosis prescrita, tamaño del blanco en cc y dosis a los órganos en riesgo.

Estadística: El análisis estadístico se efectuó utilizando el paquete Graph Pad PRISM.V6, evaluándose las frecuencias generales con medidas de tendencia central y para la búsqueda de asociaciones se realizaron tablas de contingencia y pruebas de Fisher.

Resultados

Tratamientos intracraneales

De julio de 2012 a agosto de 2013 se administraron 140 tratamientos de radiocirugía en 132 pacientes utilizando como plataforma el equipo *Cyberknife*. De los 140 tratamientos, 83 se administraron a blancos intracraneales (59%), en tanto que el 41% (57 tratamientos) se administraron en lesiones extracraneales. La tabla 1 describe las características generales de los pacientes tratados en blancos intracraneales. El diagnóstico más frecuente fue meningioma (22 pacientes), seguido por el de adenomas hipofisarios (18 casos) y malformaciones arteriovenosas (11 lesiones). La mayoría de estos pacientes recibieron tratamiento en una sola fracción y solo el 26% ameritó SRT; el fraccionamiento utilizado en estos casos fue de 3 a 5 fracciones. Dos pacientes recibieron 2 sesiones de radiocirugía a blancos intracraneales independientes por lesiones metastásicas, en tanto que 79 pacientes recibieron un solo tratamiento.

En cuanto a la morbilidad presentada, en 58 de 83 tratamientos administrados a lesiones intracraneales los pacientes se mantuvieron completamente asintomáticos (69%), 15 pacientes (18%) presentaron vértigo o mareo, 10 pacientes (12%) experimentaron cefalea asociada al tratamiento y 7 casos náuseas (8%), aunque solo uno requirió tratamiento médico (tabla 2). Un paciente con

malformaciones arteriovenosas tratado con una dosis de 20 Gy en una fracción presentó crisis convulsivas dentro de las 24 h posteriores al tratamiento, lo cual ameritó internamiento durante 12 h, así como la realización de TAC de cráneo. El estudio mostró edema perilesional y el paciente permaneció hospitalizado 24 h, durante las cuales se aplicaron medidas antiedema. Este paciente experimentaba en promedio 1-2 eventos de crisis convulsivas de ausencia cada semana, pero tras la aplicación del tratamiento de SRS, el aumento en la frecuencia de dicho cuadro ameritó su internamiento.

Como medida profiláctica se aplicó una dosis única de dexametasona intramuscular de 8-16 mg a 35 de 81 pacientes (43%). Solo un paciente requirió tratamiento antiemético parenteral y un paciente más recibió tratamiento analgésico intramuscular tras el tratamiento.

No se detectó ninguna correlación entre la morbilidad y la dosis programada de radiocirugía o radioterapia estereotáctica fraccionada, el diagnóstico o el número de sesiones. Al evaluar la relación entre el uso de esteroides profilácticos y la morbilidad, se encontró una incidencia superior de morbilidad estadísticamente significativa ($p=0.03$) en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento esteroideo profiláctico frente a aquellos que no lo recibieron. La morbilidad general (tabla 2) se consideró de grado 1 en el 74% de los casos y grado 2 en el 26%. Como morbilidad subaguda, 7 de 81 pacientes presentaron alopecia en parches que se documentó en promedio 4 semanas tras el tratamiento (fig. 1).



Figura 1 Fotografía de una paciente con parches de alopecia asociada al tratamiento de SRS.

Tabla 2 Morbilidad en tratamientos intracraneales

Síntoma	Núm. de tratamientos en los que se reportó el síntoma	%
Asintomáticos	58	73
Mareo	15	10
Náuseas	7	9
Cefalea	10	5
Convulsiones	1	1
Hipotensión y astenia	1	1

Grado 1 17/23 pacientes, 74%.

Grado 2*: 6/23 pacientes, 26%.

*Se refiere a la presencia de 2 o más síntomas y/o necesidad de manejo médico.

Tabla 3 Morbilidad de la SBRT

Síntoma	Núm. de tratamientos en los que se reportó el síntoma	%
Asintomáticos	25	44
Disuria	21	38
Náuseas y mareo	4	7
Dolor local	3	5
Polaquiuria, nicturia	2	3
Hipotensión, tos y astenia	2	3

Grado 1: 20/32 pacientes, 65%.
Grado 2*: 12/32 pacientes 35%.
*Se refiere a la presencia de 2 o más síntomas y/o necesidad de manejo médico.

Tratamientos extracraneales

Durante el mismo periodo, se administraron 57 tratamientos de radiocirugía estereotáctica corporal a 51 pacientes; es decir, el 41% del total de casos analizados correspondió a tratamientos de SBRT. El diagnóstico más frecuente fue cáncer de próstata, seguido por lesiones oligometastásicas a nivel pulmonar, hepático y ganglionar a retroperitoneo o pelvis (tabla 1). En la mayoría de estos pacientes (65%) el fraccionamiento utilizado fue de 5 sesiones, en tanto que el 35% de los pacientes recibió 3 fracciones de tratamiento.

Seis pacientes con enfermedad oligometastásica recibieron 2 sesiones independientes de tratamiento con SBRT, 2 por lesiones pulmonares bilaterales, 2 por 2 lesiones metastásicas hepáticas cada uno que no fueron incluidas en el mismo blanco, un caso se trató en pulmón y retroperitoneo y el último paciente en hígado y retroperitoneo. En todos estos casos se inició con la lesión más voluminosa y se administró el tratamiento en forma secuencial sin interrupción o con descanso semanal en función de la tolerancia al tratamiento inicial.

En la tabla 3 se presenta la morbilidad asociada a los 57 tratamientos de SBRT. En el 56% de los pacientes se presentó algún grado de morbilidad general, en tanto que el resto (25 pacientes) se mantuvo completamente asintomático. De manera global, la morbilidad más frecuente fue de tipo genitourinario grado 1 y grado 2, puesto que el 65% de los tratamientos de SBRT correspondió a cáncer de próstata. El análisis de los factores asociados a dicha morbilidad se presentará en otro reporte (preparación en curso), pero se pudo determinar que la sintomatología principal en ese grupo de pacientes fue de naturaleza irritativa genitourinaria y con menor frecuencia gastrointestinal. Asimismo, encontramos que los factores asociados a su presencia fueron principalmente aquellos que están relacionados con el paciente más que con el tratamiento. Debido a la diversidad de las áreas de tratamiento en el resto de los pacientes tratados con SBRT aparte de la próstata, los síntomas que observamos fueron muy variados, entre ellos tos, náuseas, cefalea, estreñimiento, dolor en la zona de tratamiento y mareo. En todos los casos la sintomatología fue leve y la mayoría de ellos se resolvió espontáneamente. El tratamiento médico sintomático para el control de dicha morbilidad se administró solo en 12 pacientes y 4 más recibieron

tratamiento médico sintomático de manera profiláctica, el cual incluyó el uso de antieméticos y dexametasona.

Discusión

El presente reporte analiza exclusivamente los síntomas agudos asociados al tratamiento de radiocirugía craneal y extracraneal, incluidos aquellos que se presentaron dentro de las primeras 8 semanas posteriores al tratamiento. En los tratamientos de radioterapia craneal, el principal efecto secundario asociado a la irradiación del tejido cerebral es el edema⁸, el cual se considera la causa de la intensificación de los síntomas neurológicos preexistentes causados por la lesión a tratar⁹. En la mayoría de los pacientes, la sintomatología general puede ir desde síntomas ligeros como fatiga, alopecia general o focal y eritema de la piel, hasta síntomas relacionados con un aumento de la presión intracraneal que pueden derivar en deterioro neurológico severo, neuropatía intracraneal, necrosis cerebral o del tronco encefálico, encefalomalacia, eventos vasculares cerebrales, edema y segundas neoplasias. La tolerancia del sistema nervioso central a la radiación depende de factores como la dosis total, dosis por fracción, tiempo total de tratamiento y el volumen, así como de factores propios del paciente, el tipo de radiación y el uso de otras terapias^{10,11}. En cuanto a los factores relacionados directamente con el tratamiento, la dosis total, la dosis por fracción, el tipo de radiación, los esquemas hipofraccionados y el volumen de tejido cerebral irradiado son los más importantes¹². El daño por irradiación al sistema nervioso central se clasifica de acuerdo a la severidad y el tiempo de aparición y, aunque el edema inducido por radiación puede ser un evento tanto agudo como tardío, normalmente se considera un proceso agudo o subagudo y responde de manera adecuada al uso de corticosteroides¹³. En la presente serie, la presencia de sintomatología relacionada con el tratamiento de radiocirugía o radioterapia estereotáctica intracraneal fue poco frecuente (30%) y en su mayoría se clasificó como leve y de resolución espontánea⁷. La cefalea y el mareo fueron los principales síntomas reportados dentro de las primeras 12 h posteriores al tratamiento y en la mayoría de los casos se resolvieron de manera espontánea o requirieron únicamente de tratamiento médico sintomático convencional. El uso profiláctico de esteroides se requirió en el 43% de los pacientes y no redundó en una disminución de la presencia y/o severidad del edema postradiocirugía, dado que en este grupo de pacientes el 60% no reportó sintomatología alguna posterior al tratamiento. En contraste, el 80% de los pacientes que no recibieron profilaxis con esteroides tampoco reportó sintomatología secundaria al tratamiento con radiocirugía y, si bien se reportó una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de morbilidad entre los 2 grupos, se consideró para tratamiento profiláctico con esteroides a aquellos sujetos que presentaban mayor riesgo de efectos secundarios (la mayoría de ellos con malformaciones arteriovenosas). En concordancia con nuestra casuística, Werner-Wasik et al.¹⁴, en una serie de 78 pacientes con lesiones intracraneales tratadas con SRS o SRT, no encontraron ninguna asociación entre la prevención de la aparición de efectos secundarios inmediatos y el uso de esteroides profilácticos y desaconsejan su uso rutinario. Sin embargo, es

ampliamente reconocido que, ante la presencia de efectos secundarios inmediatos, la administración de corticosteroides produce un rápido alivio de los síntomas y su uso parece una decisión razonable. Flickinger et al., en un estudio con 332 pacientes con malformaciones arteriovenosas que recibieron radiocirugía con *Gammaknife*, reportaron que si bien el 9% (30 pacientes) presentó secuelas sintomáticas agudas postradiocirugía solo el 1% de ellos persistieron con deterioro neurológico¹⁵. Por lo tanto, parece ser que, en la mayoría de los casos, la presencia de efectos secundarios inmediatos es mínima y rápidamente reversible y no se correlaciona necesariamente con la presencia de efectos neurológicos a largo plazo.

En cuanto a la morbilidad observada en el grupo de pacientes tratados con SBRT a blancos no prostáticos, la baja frecuencia y la diversidad de la sintomatología referida no permitió extraer conclusiones definitivas en cuanto a la prevención de la misma ni sobre su asociación con parámetros del tratamiento. Sin embargo, recomendamos la vigilancia estrecha y la indicación al paciente de cuáles son los signos y síntomas de alarma, especialmente en aquellos pacientes en quienes las dosis a órganos críticos son cercanas a los rangos máximos de tolerancia reportados en la literatura¹⁶. Si bien la mayoría de las series de pacientes tratados con SBRT por lesiones prostáticas reportan toxicidad tardía, Madsen et al.¹⁷, en una serie de 40 pacientes con cáncer de próstata tratados con SBRT a dosis de 33.5 Gy en 5 fracciones, solo reportaron un caso de toxicidad urinaria aguda grado 3, en tanto que en el 90% se alcanzó un control bioquímico a 4 años. En nuestro grupo de 37 pacientes con cáncer de próstata, 14 (38%) no presentaron ninguna morbilidad. Asimismo, en ninguno de los 23 pacientes con alguna sintomatología se reportó morbilidad grado 3. El análisis detallado de los parámetros asociados a la toxicidad aguda en pacientes tratados con SBRT en nuestra unidad se encuentra en proceso y se reportará en otro trabajo.

Conclusión

En conclusión, los efectos agudos inmediatos asociados a tratamientos de radiocirugía y radioterapia estereotáctica craneal y extracraneal se presentan en un tercio de los pacientes, por lo general están relacionados con el foco del tratamiento, y su naturaleza está más relacionada con el paciente que con el uso profiláctico de tratamiento médico o los parámetros del tratamiento. Por lo tanto, la administración segura de grandes dosis de radiación amerita además de una adecuada valoración integral del paciente, las posibilidades de un alto grado de precisión y concentración de la dosis en la zona irradiada, así como la preservación de órganos sanos y la adherencia a las recomendaciones sobre las dosis administradas en órganos críticos que permiten administrar dosis ablativas¹⁸, incluso con fines paliativos, con una toxicidad mínima.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

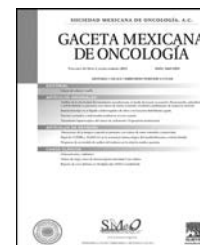
Referencias

1. Leksell L. The stereotactic method and radiosurgery of the brain. *Acta Chir Scand*. 1951;102:316-9.
2. Brenner DJ, Martel MK, Hall EJ. Fractionated regimens for stereotactic radiotherapy of recurrent tumors in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:819-24.
3. Whyte RI, Crownover R, Murhp MT, et al. Stereotactic radiosurgery for lung tumors: Preliminary report of a phase I trial. *Ann Thorac Surg*. 2003;75:1097-101.
4. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: Final report of RTOG protocol 95-08. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;47:291-8.
5. King CR, Brooks JD, Gill H, Pawlicki T, Cotrutz C, Presti JC Jr. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: Interim results of a prospective phase II clinical trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1043-8.
6. Katz AJ, Santoro M, Ashley R, Diblasio F, Witten M. Stereotactic body radiotherapy for organ-confined prostate cancer. *BMC Urol*. 2010;10:1.
7. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group and the European Organization for Research and treatment of cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1341-6.
8. Rubin P, Casarett GW. Central nervous system. Clinical radiation pathology, Vol. 2. Philadelphia, London and Toronto: W.B. Saunders; 1968. p. 609-61.
9. Sheline GE, Wara WM, Smith V. Therapeutic irradiation and brain injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980;6:1215-28.
10. Leibel SA, Sheline GE. Tolerance of the brain and spinal cord to conventional. En: Gutin P, Liebel SA, Sheline GE, editores. *Radiation injury to the nervous system*. 1st ed. New York: Raven Press; 1991. p. 211-38.
11. Schultheiss TE, Kun LE, Ang KK, Stephens LC. Radiation response of the central nervous system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31:1093-112.
12. Crossen JR, Garwood D, Glatstein E, Newalt EA. Neurobehavioral sequelae of cranial irradiation in adults: A review of radiation induced encephalopathy. *J Clin Oncol*. 1994;12:627-42.
13. Schaw EG, Robbins E. The management of radiation-induced brain injury. En: Small W Jr, Woloshack GE, editores. *Radiation toxicity: A practical guide*. Chicago: Springer Science Media Business, Inc.; 2006. p. 16-8.
14. Werner-Wasik M, Rudoler S, Preston PE, et al. Immediate side effects of stereotactic radiotherapy and radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:299-304.
15. Flickinger JC, Pollock BE, Kondziolka D, Lundsford LD. A dose-response analysis of arteriovenous malformation obliteration after radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;36:873-9.
16. Timmerman RD, Bisakis CS, Pass HI, et al. Local surgical, ablative, and radiation treatment of metastases. *CA Cancer J Clin*. 2009;59:145.
17. Madsen BL, His RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: First clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:1099-105.
18. Grills IS, Mangoma VS, Welsh R, et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:928-35.



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

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Terapia multimodal en la fatiga oncológica: estudio prospectivo, doble ciego, con asignación aleatoria fase 3



Guido Schiappacasse Cocio^{a,*} y Patricio González Soto^b

^a Servicio de Urgencias y Cuidados paliativos oncológico, Clínica Ciudad del Mar, Viña del Mar, Chile

^b Cátedra de farmacología, Universidad de Playa Ancha, Valparaíso – San Felipe, Chile

Recibido el 26 de enero de 2015; aceptado el 6 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 26 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Fatiga oncológica;
Dexametasona en la
fatiga oncológica;
Terapia multimodal
en la fatiga
oncológica

Resumen

Introducción: El cansancio es uno de los síntomas más frecuentes y contribuye al deterioro de la calidad de vida en el paciente oncológico; en la actualidad no se cuenta con ningún tratamiento de referencia. Nuestro objetivo consistió en investigar la eficacia de un tratamiento multimodal (basado en estrategias no farmacológicas más uso de dexametasona) frente a un tratamiento farmacológico (terapia unimodal) en el tratamiento del cansancio oncológico en el entorno de enfermedad avanzada, planteando como hipótesis alterna que es más beneficioso el uso de una terapia multimodal que unimodal.

Material y método: Se realizó un estudio prospectivo y doble ciego, con asignación aleatoria 1:1 de 150 pacientes de entre 20 y 80 años de edad con neoplasias avanzadas a un tratamiento multimodal (brazo A) versus terapia unimodal (brazo B). Al mes de tratamiento se evaluaron síntomas de ansiedad y/o depresión, la calidad del sueño y la calidad de vida. Se estableció un nivel de significancia alfa de 0.05 y se utilizó la prueba estadística de la χ^2 .

Resultados: La terapia multimodal mostró una mejoría en la fatiga del 64% al 80% (EVA de menos de 4 a un mes de tratamiento) en relación con la terapia unimodal ($p < 0.05$). Además, se registró un beneficio estadísticamente significativo en los síntomas de ansiedad y depresión, en la calidad del sueño y en la calidad de vida.

Discusión: Este estudio muestra un avance significativo en el manejo de este síntoma en el entorno de cuidados paliativos.

Conclusión: Se acepta la hipótesis alterna, concluyéndose el beneficio de un plan de tratamiento integral (farmacológico y no farmacológico) sobre un plan terapéutico exclusivamente farmacológico (dexametasona).

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: 5 Poniente 325, departamento 701, Viña del Mar, V Región, código postal: 2520000, Chile.
Teléfono: (56) (032) 3184844.

Correo electrónico: gk.schiapp@hotmail.com (G. Schiappacasse Cocio).

KEYWORDS

Cancer-related fatigue;
Dexamethasone in cancer-related fatigue;
Multimodal therapy in cancer-related fatigue

Multimodal therapy in cancer-related fatigue: a phase 3, prospective, randomized, double blind trial

Abstract

Introduction: Tiredness is one of the most frequent symptoms, and it deteriorates quality of life, in the oncology patient. Currently, there is no standard treatment available. Our aim was to investigate the efficacy of a combined therapy (based on non-pharmacological strategies plus the use of dexamethasone) versus pharmacological treatment alone (single therapy) in cancer-related fatigue, proposing as alternative hypothesis that the use of combined therapy is more beneficial than single therapy.

Material and method: Prospective, double blind study with a 1:1 randomization of 150 patients with advanced cancer aged between 20 and 80 years to combined treatment (arm A) versus single treatment (arm B). Psychological symptoms of anxiety and/or depression and quality of life were assessed at 1 month of treatment. The alpha level of significance was established at 0.05 and the chi-squared test was used.

Results: Combined therapy showed an improvement in fatigue (VAS lower than 4 at 1 month of treatment) with regard to single therapy from 64% to 80%; $P < .05$. In addition, there was a statistically significant improvement in the symptoms of anxiety and depression, in the quality of sleep, and in quality of life.

Discussion: This study shows a significant advance in the management of this symptom in the palliative care setting.

Conclusion: The alternative hypothesis is accepted, thus concluding the benefit of a comprehensive treatment plan (pharmacological and non-pharmacological) over an exclusively pharmacological (dexamethasone) plan.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cansancio oncológico ha sido definido por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*) como un sentimiento subjetivo y persistente de fatiga relacionada con el cáncer o su tratamiento, la cual interfiere con la función habitual¹. Se mantiene tras un periodo de descanso o sueño, presenta una magnitud y persistencia superior al cansancio normal, es más lesivo para las actividades cotidianas y exhibe un componente afectivo más negativo². La Clasificación Internacional de Enfermedades en su décima revisión lo definió operacionalmente en *J Clin Oncol* 2001³.

Es el síntoma no tratado más prevalente que se describe en la oncología, con una frecuencia de entre el 70 y el 100% de los pacientes en tratamiento oncológico⁴, del 17 al 40% en los pacientes que han completado el tratamiento⁵ y en más del 75% de los pacientes con enfermedad avanzada⁶.

De etiología compleja y multifactorial, la fatiga puede deberse a la propia neoplasia maligna, al tratamiento oncológico recibido y/o a la anemia asociada a este tipo de enfermedades y su tratamiento. Los factores fisiológicos que contribuyen a la fatiga oncológica son la caquexia, la pérdida de condición física, la anemia y el estado proinflamatorio neoplásico determinado por la concentración elevada de citocinas como la interleucina 1, la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa⁷. Los factores psicosociales que contribuyen son la ansiedad, la depresión y el insomnio. También se asocia a la sintomatología dolorosa⁸.

En la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico de referencia. En estudios controlados, los psicoestimulantes no han demostrado ningún beneficio sobre placebo⁹. Tampoco han mostrado efectividad sobre placebo los inhibidores de colinesterasa de acción central¹⁰.

La primera evidencia de beneficio farmacológico en la fatiga oncológica se presentó en la reunión anual de la ASCO en 2012, con el reporte de un pequeño estudio que asignó en forma aleatoria a 84 pacientes con cáncer avanzado a dexametasona frente a placebo. El brazo experimental mostró mejoría del cansancio oncológico ($p = 0.008$) y de la calidad de vida ($p = 0.03$), sin diferencias en la incidencia de síntomas psicológicos ($p = 0.76$) ni en la frecuencia de efectos adversos ($p = 0.14$)¹¹.

Pero en lo que se refiere al tratamiento no farmacológico, ¿qué dicen los estudios más recientes?

- 1) Medidas dietéticas: la L-carnitina no mostró ningún beneficio frente al placebo¹². En cambio, sí se registraron efectos positivos con el ginseng de Wisconsin en comparación con el placebo¹³.
- 2) Ejercicio: Varios análisis sustentan los efectos benéficos del ejercicio sobre el cansancio oncológico, observándose en un ensayo aleatorizado una reducción del 35% en el cansancio y una mejoría del 30% en la vitalidad¹⁴. Sin embargo, algunos de estos estudios mostraron debilidades metodológicas como sesgo de selección y muestra no representativa, poca constancia en la práctica de ejercicio, evaluaciones poco homogéneas de las variables

a investigar y de los criterios de valoración, así como ausencia de un grupo de control adecuado.

No obstante, dentro de los estudios de mejor calidad destaca un ensayo en sobrevivientes de cáncer de mama ($n=545$), donde el aumento de actividad física recreativa de moderada a vigorosa se relacionó con menos cansancio y dolor, así como con un mejor funcionamiento físico¹⁵.

- 3) Conservación de la energía: Intervención que utiliza el control planificado de los recursos de energía de cada paciente para prevenir su agotamiento. Existe poca literatura al respecto; sin embargo, destaca un estudio aleatorizado con 396 pacientes tratados con quimioterapia, radioterapia o ambas en el cual se compararon actividades centradas en la conservación de energía frente a un grupo de control que recibió un manejo enfocado en la nutrición. En el grupo experimental disminuyeron considerablemente los síntomas de fatiga ($p=0.01$)¹⁶.
- 4) Manejo del estrés: Las intervenciones psicosociales destinadas a reducir el estrés disminuyen el cansancio. Las intervenciones basadas en grupos de apoyo¹⁷, orientación individual¹⁸ y entrenamiento contra el estrés¹⁹ mejoraron la fatiga oncológica. Se trata de estudios aleatorizados y controlados, con un tamaño de muestra adecuado y que consideraron varias poblaciones oncológicas; sin embargo, se les critica por el hecho de que la fatiga fue un criterio de valoración secundario.

En vista de que la evidencia disponible no es concluyente, la presente investigación tiene como objetivo investigar los resultados de un tratamiento que combine terapias farmacológicas y no farmacológicas frente a una terapia únicamente farmacológica sobre la fatiga oncológica en el entorno de enfermedad avanzada, para lo cual se plantea como hipótesis alternativa un mayor beneficio de una terapia multimodal (farmacológica y no farmacológica) sobre el cansancio oncológico frente a un tratamiento exclusivamente unimodal (farmacológico con dexametasona).

Material y método

Entre los años 2012 y 2014, en la V Región de Chile, fueron reclutados 150 pacientes con cáncer avanzado bajo tratamiento paliativo con fatiga de 4 puntos ó más sobre 10 conforme al Inventario Breve de Fatiga (una escala visual analógica [EVA] aplicada al cansancio oncológico)²⁰ y al menos otros 2 síntomas relacionados (depresión, ansiedad y/o insomnio).

Los criterios de inclusión fueron un estado funcional ECOG²¹ inferior o igual a 3, función cognitiva normal evaluada mediante el Mini-Examen Cognoscitivo²², hemoglobina de más de 9 g/dl, perfil tiroideo dentro de rangos normales y dolor crónico controlado de menos de 4 evaluado con una EVA.

Los criterios de exclusión incluyeron las infecciones concomitantes (se consideró la evaluación clínica, y si se encontró necesario, de laboratorio), dolor oncológico irruptivo, enfermedad neoplásica encefálica (se consideró evaluación clínica, y de encontrarse alguna sintomatología de focalización neurológica, confirmación por resonancia

magnética nuclear de doble contraste con gadolinio) y caquexia asociada a la actividad neoplásica.

Se trató de un estudio prospectivo, doble ciego, con asignación aleatoria 1:1 a dexametasona oral 4 mg cada 12 horas por 7 días, seguida por 4 mg al día por vía oral por los 23 días posteriores tanto en el brazo de estudio A como en el brazo B. A los pacientes en el brazo A se les administró además un tratamiento no farmacológico estandarizado. Dicho manejo no farmacológico incluyó:

a) Programa domiciliario de ejercicio aeróbico moderado estandarizado y adaptado individualmente. La prescripción inicial consistió en caminar 15 a 20 minutos al día, 5 días cada semana, con intensidad moderada (frecuencia cardíaca de entre el 60% y el 80% de la frecuencia cardíaca máxima entendida como 200 - la edad en años). La pauta se modificó dependiendo de la edad del paciente y su condición física. Cada sesión comenzó y concluyó con 3 a 5 minutos a ritmo lento. Se buscó que los pacientes progresaran en función de su tolerancia hasta paseos de 30 minutos 5 veces a la semana. Si se encontraban muy debilitados o eran de hábitos extremadamente sedentarios se inició con sesiones de 5 a 10 minutos dos veces al día hasta tolerar mayores cargas de ejercicio. Se entró en contacto con los pacientes por vía telefónica cada 2 semanas a fin de documentar su progresión y los efectos secundarios derivados del ejercicio. El programa se ajustó conforme a las indicaciones y se enseñó a los pacientes cómo practicar ejercicio con seguridad, incluyendo medidas como la monitorización del pulso y cuándo contactar al médico tratante para comunicar signos y síntomas (mareos o dolor torácico). Se les animó a caminar con un familiar o un amigo en zonas cercanas a su vecindario o en instalaciones deportivas.

2) Enseñanza estandarizada personalizada y entrega de CD-ROM con técnicas de respiración y relajación en estado hipnótico superficial para reducir el estrés. Se animó a los pacientes a repetir los ejercicios respiratorios y de relajación diariamente y se monitorizaron los avances en este ámbito por vía telefónica cada 2 semanas.

Se seleccionaron estos dos tipos de tratamiento no farmacológico porque se consideró que contaban con mayores evidencias de beneficio en la fatiga oncológica como se expuso previamente.

Las variables aleatorias incluyeron la edad, el sexo, el estado funcional, el índice de masa corporal, comorbilidades de importancia (diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva crónica), tipo histológico y órgano primario afectado por la actividad neoplásica y tratamiento oncológico recibido previamente.

Al mes de seguimiento se efectuó una nueva evaluación de la fatiga (criterio principal de valoración) mediante el Inventario Breve de la Fatiga. Si el paciente presentó en este instrumento menos de 4 puntos se determinó una mejoría significativa de su fatiga, pero si su puntaje fue superior o igual a 4 se determinó la persistencia de un grado moderado o severo de fatiga.

Al mes de seguimiento también se evaluaron en ambos brazos los siguientes criterios de valoración secundarios:

- a) Síntomas de ansiedad/depresión, evaluados mediante el instrumento Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión

Tabla 1 Asignación aleatoria de variables dependientes

				Valor de p
<i>Edad (años)</i>	<i>20-40</i>	<i>40-60</i>	<i>60-80</i>	
Brazo A	23	26	26	N/S
Brazo B	21	28	26	N/S
<i>Sexo</i>	<i>Masculino</i>		<i>Femenino</i>	
Brazo A	40		35	N/S
Brazo B	39		36	N/S
<i>Estado funcional ECOG</i>	<i>0-1</i>		<i>2-3</i>	
Brazo A	18		57	N/S
Brazo B	15		60	N/S
<i>Índice masa corporal (kg/m²)</i>	<i>20-25</i>		<i>Más de 25</i>	
Brazo A	62		13	N/S
Brazo B	64		11	N/S
<i>Enfermedades concomitantes de importancia</i>	<i>Sí</i>		<i>No</i>	
Brazo A	56		19	N/S
Brazo B	60		15	N/S
<i>Tipo histológico</i>	<i>Adenocarcinoma</i>	<i>Epidermoide</i>	<i>Otro tipo</i>	
Brazo A	34	22	19	N/S
Brazo B	35	23	17	N/S
<i>Localización de la lesión primaria</i>	<i>Digestivo</i>	<i>Respiratorio</i>	<i>Mama</i>	<i>Otro sitio</i>
Brazo A	34	19	14	8
Brazo B	32	21	13	9
<i>Tratamiento previo recibido</i>	<i>Quimioterapia</i>		<i>Radioterapia</i>	<i>Ninguno</i>
Brazo A	9		9	57
Brazo B	7		10	58

Brazo A: terapia multimodal; brazo B: terapia unimodal; N/S: no significativo.

(*Hospital Anxiety and Depression Scale [HADS]*). Para el criterio de valoración de síntomas de ansiedad y depresión se determinó un punto de corte de 20 puntos; por ejemplo, si al mes de evaluación los casos presentaron menos de 20 puntos en el instrumento se consideró que existió mejoría de los síntomas de ansiedad y depresión, pero si presentaron un puntaje superior o igual a 20 puntos se consideró ausencia de mejoría en los síntomas previamente señalados²³.

- b) Calidad del sueño. Este criterio se analizó con el cuestionario del Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg (*Pittsburgh Sleep Quality Index [PSQI]*). Si al mes de evaluación los casos presentaron 5 puntos o menos en esta escala, se consideró mejoría de la calidad del sueño, pero si mostraron más de 5 puntos se consideró sueño no reparador²⁴.
- c) Calidad de vida. Se exploró al mes de seguimiento con el cuestionario QLQc30 (versión 3.0). Si el paciente presentó un puntaje inferior a 60 se concluyó que su calidad de vida era mejor, pero si el puntaje fue superior o igual a 60 se concluyó un deterioro significativo en este aspecto de significancia global²⁵.

Dado que se emplearon variables no paramétricas, para el análisis se utilizó la prueba de la χ^2 (se consideró la corrección de Yates en caso de que alguna frecuencia prevista resultara inferior a 5). En ambos brazos del estudio se asoció cada criterio de valoración definido como variable operacional, como se estableció en párrafos anteriores. El nivel alfa de significancia se definió en 0.05.

Todos los procedimientos se adhirieron a las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki (actualizada en el año 2000) y fueron revisados y aprobados por el comité pertinente de la institución en que se controlaron los casos (Centro Médico Integral, Villa Alemana, V Región, Chile).

Resultados

El estudio contó con la participación de 150 pacientes con una mediana de edad de 60 años; el 52.66% del total de los casos fueron varones y el 47.33% fueron mujeres.

No se registraron diferencias estadísticamente significativas en las distintas variables aleatorias. (tabla 1)

Criterio principal de valoración

En el brazo A se observó una mejoría de la fatiga (EVA de menos de 4 en la evaluación a un mes) en 60 casos (80%), en tanto que en el brazo B se registró mejoría en 48 casos (64%), siendo la diferencia estadísticamente significativa, con un valor $p < 0.05$ (fig. 1).

Criterios de valoración secundarios

- a) El brazo A mostró una mejoría de los síntomas de ansiedad y depresión en la escala HADS, con un puntaje inferior a 20 en la evaluación a un mes en 57 casos (76%) versus 18 casos (24%) en brazo B, con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.01$) (fig. 2).

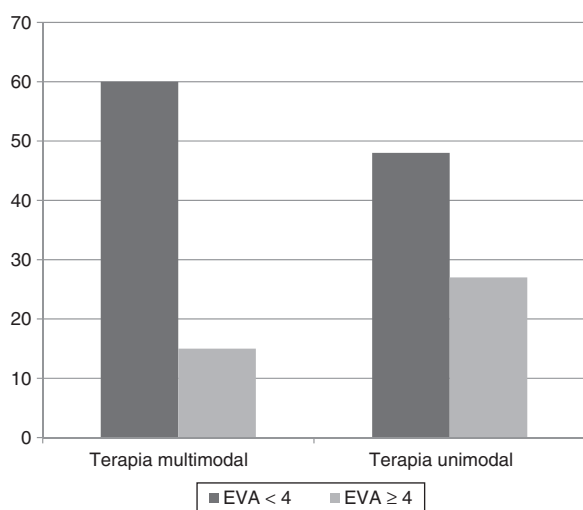


Figura 1 Evaluación del cansancio oncológico a un mes de tratamiento mediante la Escala Visual Analógica. Diferencia significativa con un valor $p < 0.05$ a favor de la terapia multimodal.

b) En el brazo con manejo multimodal se encontró un beneficio en la calidad del sueño (puntaje ≤ 5 en la evaluación a un mes en el cuestionario del PSQI) en 63 casos (84%) y en 39 casos (52%) con el tratamiento unimodal; la diferencia no se debió al azar ($p < 0.01$) (fig. 3).

c) En brazo con manejo multimodal se encontró un beneficio en la calidad de vida (puntaje inferior a 60 en la evaluación a un mes en el cuestionario QLQc30 versión 3.0) en 60 casos (84%) y en 48 casos (64%) con el tratamiento unimodal; nuevamente, la diferencia no fue producto del azar ($p < 0.05$) (fig. 4).d) No se registraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos brazos de estudio en el reporte de eventos adversos de consideración (grado mayor o igual a 3). En el brazo A se reportaron dos casos (2.66%) y en el brazo B tres casos (4%).

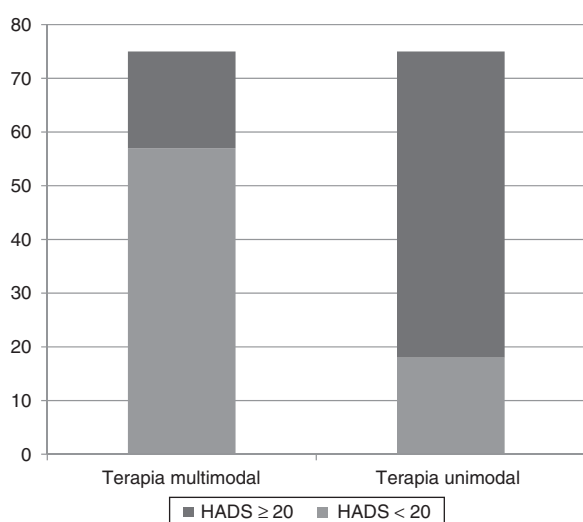


Figura 2 . Evaluación de los síntomas de ansiedad y depresión mediante la escala HADS al cabo de un mes de tratamiento. Beneficio estadísticamente significativo a favor de terapia multimodal con un valor $p < 0.01$.

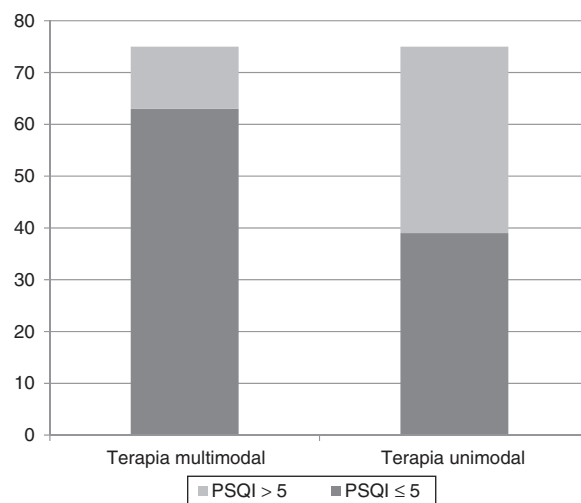


Figura 3 Evaluación del síntoma calidad del sueño a un mes de tratamiento mediante el cuestionario del PSQI. La terapia multimodal muestra un beneficio estadísticamente significativo en la calidad del sueño versus la terapia unimodal con un valor $p < 0.01$.

Discusión

Los resultados del presente estudio son muy interesantes a la luz del conocimiento actual sobre la fatiga oncológica. Si bien no existe un tratamiento farmacológico de referencia para este padecimiento, la mejor evidencia apunta a un beneficio de dexametasona sobre placebo en pacientes con cánceres avanzados, puesto que contrarresta el estado proinflamatorio de la neoplasia de base. Se ha criticado

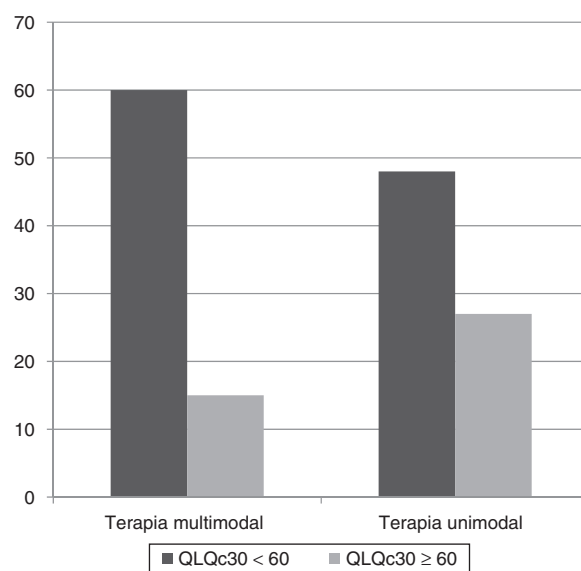


Figura 4 Evaluación de la calidad de vida a un mes de tratamiento mediante el cuestionario QLQc30 (versión 3.0). El tratamiento multimodal mejora la calidad de vida en relación con el tratamiento unimodal en forma estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

al estudio que demostró lo anterior por el tamaño poco considerable de su muestra, lo cual disminuye la validez estadística de su conclusión, y porque se comparó con placebo.

Con respecto al tratamiento no farmacológico también existen avances, incluido el uso de suplementos alimenticios (ginseng americano), terapia basada en programas de ejercicio, manejo conductual basado en la conservación de la energía y diversas técnicas de manejo del estrés. De toda la evidencia disponible sobre medidas no farmacológicas, la de mayor peso estadístico (por el número de trabajos realizados, varios de ellos con metodología bien planificada y ejecutada) apoya las terapias enfocadas en programas de ejercicio y manejo del estrés.

Sin embargo, no se han desarrollado estudios que combinen terapias farmacológicas y no farmacológicas en busca de mitigar este síntoma de difícil manejo en el entorno paliativo y es por ello que se emprendió este trabajo, pensando en un manejo racional, integral y holístico del cansancio oncológico que incluya un tratamiento multimodal basado en medidas no farmacológicas (un programa de ejercicio aeróbico y técnicas de relajación) y un tratamiento farmacológico (dexametasona).

Conclusión

El tratamiento de la fatiga oncológica debe empezar a considerar un enfoque multimodal. La presente investigación demuestra que la combinación de terapias es más beneficiosa que dexametasona sola en los síntomas de fatiga y que influye positivamente en síntomas psicológicos, a diferencia del uso del fármaco en forma aislada. Finalmente, la multimodalidad también redundará en beneficios estadísticamente significativos en la calidad de vida global.

Creemos que vamos por buen camino en nuestro concepto de la multimodalidad terapéutica y que nos encontramos en posición de estimular a diferentes grupos de investigación en la materia a nivel mundial a fin de continuar con el desarrollo de este tema.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran que este estudio es de índole exclusivamente académico y que no existió ningún tipo de conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Clínica Ciudad del Mar, Centro Médico Integral y Clínica del Ánimo, donde se reclutaron los casos para esta investigación.

Referencias

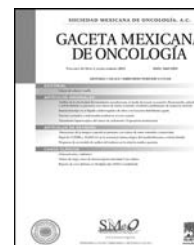
- Mock V, Atkinson A, Barsevick A. Cancer-related fatigue clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Comp Cancer Network*. 2003;1:308-31.
- Glaus A, Crow R, Hammond S. A qualitative study to explore the concept of fatigue/tiredness in cancer patients and in healthy individuals. *Eur J Cancer Care*. 1996;5:8-23.
- Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: Prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2001;19:3385-91.
- Curt G, Breitbart W, Cella D. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: New finding from the fatigue coalition. *Oncologist*. 2000;5:353-60.
- Bower J, Ganz P, Desmond K. Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2000;18:743-53.
- Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1000 patients. *Support Care Cancer*. 2000;8:175-9.
- Gutstein HB. The biologic basis of fatigue. *Cancer*. 2001;92:1678-83.
- Blesch K, Paice J, Wickham R. Correlates of fatigue in people with breast or lung cancer. *Oncol Nurs Forum*. 1991;8:81-7.
- Breitbart W, Alici Y. Psychostimulants for cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:933-42.
- Bruera E, Osta B, Valero V, Driver L, Pei B, Shen L, et al. Donepezil for cancer fatigue: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:3475-81.
- Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer J, Delgado-Guay M, Bull J, Phan A, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: A Double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:3076-82.
- Cruciani R, Zhang J, Manola J. L-carnitine supplementation for the management of fatigue in patients with cancer: An eastern cooperative oncology group phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*. 2012;30:3864-9.
- Barton D, Liu H, Dakhil S. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: A randomized, double-blind trial. *J Natl Cancer Inst*. 2013;115:1230-8.
- Berger A, Abernethy A, Atkinson A. Cancer-related fatigue. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:904-31.
- Alfano C, Smith A, Irwin M. Physical activity, long-term symptoms, and physical health-related quality of life among breast cancer survivors: A prospective analysis. *J Cancer Surviv*. 2007;1:116-28.
- Barsevick A, Dudley W, Beck S, Sweeney C, Whitmer K, Nail L. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer*. 2004;100:1302-10.
- Fawzy F, Cousins N, Fawzy N, Kemeny M, Elashoff R, Morton D. A structured psychiatric intervention for cancer patients: Changes over time in methods of coping and effective disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. 1990;47:720-5.
- Given B, Given C, McCorkle R. Pain and fatigue management: Result of a nursing randomized clinical trial. *Oncol Nurs Forum*. 2002;29:949-56.
- Jacobsen PB, Meade CD, Stein KD, Chirikos TN, Small BJ, Ruckdeschel JC. Efficacy and costs of two forms of stress management training for cancer patients undergoing chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2002;20:2851-62.
- Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: Use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer*. 1999;85:1186-96.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1982;5:649-55.
- Molloy W, Standish T. Mental status and neuropsychological assessment: A guide to the standardized Mini-Mental State examination. *Int Psychogeriatr*. 1997;9:87-94.
- Le Fevre P, Devereux J, Smith S. Screening for psychiatric illness in the palliative care in patient setting: A comparison

- between the Hospital Anxiety and Depression Scale and the General Health Questionnaire. *Palliat Med.* 1999;13:399–407.
24. Beck SL, Schwartz AL, Towsley G, Dudley WN, Barsevick A. Psychometric evaluation of the Pittsburgh sleep quality index cancer patients. *J Pain SymptomManage.* 2004;27:140–8.
25. Aaronson N, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez N, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85:365–76.



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

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Cirugía conservadora de laringe en pacientes candidatos a tratamiento combinado con quimio-radiación por cáncer laríngeo[☆]



José Francisco Gallegos Hernández^{a,*}, José Alberto Abrego^a,
Alma Lilia Ortiz Maldonado^a, Gerardo Gabriel Minauro Muñoz^a,
Héctor Arias Ceballos^a, Pablo Pichardo Romero^b y Alejandra Mantilla Morales^c

^a Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México

^b Departamento de Medicina Nuclear, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México

^c Departamento de Patología, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México

Recibido el 3 de noviembre de 2014; aceptado el 6 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 16 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer de laringe;
Cirugía conservadora;
Laringectomía
conservadora;
Laringectomía parcial

Resumen

Antecedentes: El tratamiento de referencia de tipo conservador no quirúrgico para el cáncer de laringe en etapa avanzada es combinado (quimio-radioterapia). Sin embargo, las complicaciones que se presentan con dicho tratamiento no son pocas, principalmente en lo que se refiere a la deglución. La cirugía conservadora de laringe sigue siendo una alternativa eficaz para el control oncológico sin las complicaciones asociadas a la quimio-radioterapia.

Material y métodos: Estudio retrospectivo que incluyó a pacientes con cáncer laríngeo cT3, cN0 con infiltración paraglótica, fijación cordal, pero movilidad aritenoides normal y sin infiltración subglótica que fueron tratados con laringectomía subtotal supracricoidea. Se evaluaron complicaciones, secuelas del tratamiento y recurrencia. La aspiración bronquial fue estudiada con gammagrafía de tránsito esofágico.

Resultados: Fueron intervenidos 25 pacientes; los márgenes de sección fueron negativos en 22; en uno, los márgenes mostraron contacto con el tumor, y en dos resultaron positivos. Dos pacientes recibieron radioterapia posoperatoria. La media del tiempo hasta la decanulación fue de 15 días, en tanto que para el retiro de la sonda nasogástrica fue de 25 días. La media del seguimiento fue de 26 meses. Ninguno de los pacientes ha presentado recurrencia tumoral,

[☆] Trabajo presentado en el 46^{ème} Congrès de la Société Française de Carcinologie Cervico-Faciale, Lieja, Bélgica, Noviembre de 2013.

* Autor para correspondencia. Departamento de Tumores de Cabeza y Cuello, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Avenida Cuauhtémoc 330. Colonia Doctores, 6725, México. D.F. México.

Correo electrónico: gal61@prodigy.net.mx (J.F. Gallegos Hernández).

ni conversión a laringectomía total. Todos los pacientes presentan deglución normal y ninguno ha requerido traqueotomía permanente, en tanto que la voz es considerada inteligible en todos ellos. Los estudios de gammagrafía del tránsito esofágico mostraron aspiración en 15/25 pacientes, ninguno con repercusión clínica. Cinco pacientes experimentaron complicaciones posoperatorias, cuatro requirieron re-intervención, pero ninguno requirió conversión a laringectomía total.

Conclusión: La cirugía conservadora es una alternativa eficaz a la asociación quimio-radioterapéutica, que ofrece un control oncológico con complicaciones aceptables y secuelas mínimas. Aunque la mayoría de los pacientes experimenta aspiración, ésta no repercute en el estado funcional.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Laryngeal cancer;
Conservative surgery;
Conservative
laryngectomy;
Partial laryngectomy

Conservative laryngeal surgery in larynx cancer patients who are candidates for combined treatment with chemo-radiotherapy

Abstract

Background: The non-surgical organ-preserving standard of care for advanced-stage laryngeal cancer is combined treatment (chemo-radiotherapy). However, complications occurring with this treatment are not few, and mainly with regards to swallowing. Conservative laryngeal surgery remains an effective alternative for cancer control without the complications associated with chemo-radiotherapy.

Material and methods: Retrospective study that included patients with cT3, cN0 laryngeal cancer with paraglottic infiltration, vocal cord fixation, but with normal arytenoid mobility, and without subglottic infiltration, who were treated with supracricoid subtotal laryngectomy. Complications, treatment sequels, and recurrence were assessed. Bronchial aspiration was studied with swallowing scintigraphy.

Results: Twenty-five patients underwent the intervention. Surgical margins were negative in 22, and in one, they were in contact with the tumour, and in 2 they were positive. Two patients received post-operative radiotherapy. Mean time to de-cannulation was 15 days, and 25 days to nasogastric tube removal. Mean follow-up was 26 months. None of the patients has had tumour recurrence or has required conversion to total laryngectomy. In all patients, swallowing has been normal and no one has required permanent tracheotomy. The voice is considered to be intelligible in all patients. Swallowing scintigraphy showed aspiration in 15/25 patients, which was not clinically relevant. Five patients had post-operative complications, with 4 patients requiring re-intervention, but no one required conversion to total laryngectomy.

Conclusion: Conservative surgery is an effective alternative to chemo-radiotherapy that offers cancer control with acceptable complications and minimal sequels. Although most patients experience aspiration, this does not affect the functional status.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El tratamiento de referencia con intento de preservación orgánica no quirúrgica de los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe en etapa locoregionalmente avanzada pero que mantienen una laringe funcional es la asociación de quimioterapia con radioterapia¹. Esta terapéutica permite obtener control oncológico en más del 50% de los pacientes y preservación de la función laríngea hasta en un 93%². Sin embargo, la toxicidad no es despreciable, además de que el edema laríngeo, la fijación laríngea y la estenosis faringo-laríngea pueden condicionar una imposibilidad para deglutir, aspiración traqueo-bronquial o la

conservación de un órgano no funcional, puesto que el paciente requiere alimentación artificial (gastrostomía) y traqueotomía para evitar la aspiración y la consecuente neumonía.

El objetivo en la conservación laríngea consiste en lograr el control oncológico con un resultado funcional adecuado; es decir, que el paciente pueda respirar y deglutir normalmente. Desafortunadamente no siempre se logra esta meta en pacientes sometidos a tratamiento concomitante^{2,3}.

La laringectomía subtotal permite conservar las funciones básicas de la laringe obteniendo un control oncológico satisfactorio en pacientes que de otra manera serían candidatos a laringectomía total o tratamiento combinado,

evitando la necesidad de exponerlos a los riesgos que el tratamiento combinado implica.

Antes del tratamiento, es fundamental decidir cuáles son los pacientes candidatos a tratamiento combinado y cuáles podrían beneficiarse de una cirugía conservadora de laringe.

Las opciones de conservación laríngea no se limitan al tratamiento con quimioterapia de inducción seguida por radioterapia o quimio-radioterapia ni al tratamiento combinado de inicio, sino que la conservación laríngea también puede ser quirúrgica, preservando las funciones de deglución y ventilación por la vía natural. El estado del paciente, el tamaño del tumor, la funcionalidad laríngea y el subsitio del tumor, son los factores determinantes para decidir cuál es la mejor alternativa terapéutica⁴.

La cirugía conservadora ha sido recomendada en numerosas ocasiones como tratamiento de rescate tras la falla de la radioterapia utilizada en el tratamiento de tumores en etapa inicial, momento en que la posibilidad de complicaciones y fracasos también es mayor. No obstante, la radioterapia desempeña un papel importante en el tratamiento inicial de los pacientes con tumores localmente avanzados y en aquellos en quienes sea previsible una tasa elevada de complicaciones al asociar quimioterapia a la radiación⁵.

En los pacientes con función laríngea adecuada y, con base en el volumen tumoral, la extensión tumoral y el estado general, una alternativa a la laringectomía total y al tratamiento concomitante es la conservación quirúrgica.

Aún no existe un nivel de evidencia suficiente que nos permita decidir qué paciente es candidato a conservación quirúrgica y cuál a conservación no quirúrgica. Es probable que la evaluación del estado funcional de la laringe al momento del diagnóstico sea el método más adecuado para tomar la decisión terapéutica: en los pacientes con función adecuada pero con tumores extensos, es probable que la conservación quirúrgica esté más indicada que la asociación quimioterapia-radioterapia.

El objetivo del presente estudio consistió en conocer los resultados oncológicos y funcionales de la laringectomía subtotal con cricohioidopiglotopexia en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe que mantenían una función laríngea adecuada, caracterizada por la adecuada movilidad aritenoides bilateral, y que eran considerados candidatos a tratamiento combinado con quimioterapia y radioterapia concomitante.

Material y métodos

Análisis retrospectivo de pacientes sometidos consecutivamente a laringectomía subtotal supracricoidea y a reconstrucción con cricohioidopiglotopexia en un centro oncológico de tercer nivel entre 2010 y 2011.

Se incluyeron pacientes con carcinoma epidermoide de laringe cT3 (AJCC 2010)⁶ que presentaban infiltración del espacio paraglotico, fijación cordal y ausencia de tumor masivo en el espacio pre-epiglótico en la tomografía, así como ausencia de infiltración tumoral subglótica y movilidad aritenoides bilateral conservada.

Los participantes fueron evaluados clínicamente antes de la cirugía con endoscopia fibro-óptica, tomografía computada de laringe, así como con pruebas de las funciones respiratoria y cardiovascular.

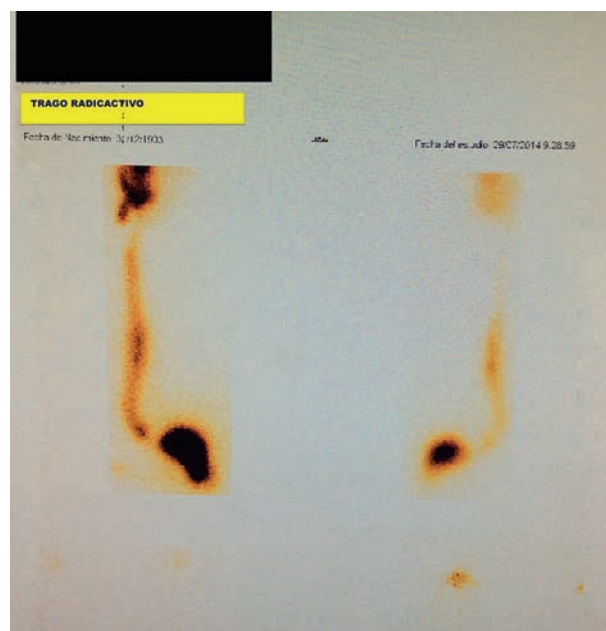


Figura 1 Gammagrafía de tránsito esofágico posoperatorio. Registro gammagráfico del tránsito de un bolo oral radiomarcado con Tc-99 efectuado en el posoperatorio mediato (día 40), el cual muestra la ausencia de aspiración al árbol bronquial. El radiocoloide transita adecuadamente por el tubo digestivo sin presencia de radiactividad invadiendo el árbol bronquial.

Todos los pacientes presentaron pruebas funcionales respiratorias y valoración cardiovascular indicando que el procedimiento podía realizarse con seguridad; el estado funcional, evaluado preoperatoriamente en todos, fue ECOG 0.

La media de seguimiento del grupo de pacientes fue de 26 meses.

A todos los pacientes se les realizó una laringectomía subtotal supracricoidea y reconstrucción laríngea con cricohioidopiglotopexia tipo Piquet⁷. En los casos con infiltración supraglótica (ventrículo de Morgagni y/o banda ventricular) se efectuó una disección radical modificada de cuello del lado afectado, niveles II a IV (lateral).

Los márgenes de sección quirúrgica fueron considerados en contacto cuando el tumor llegaba al borde de sección sin franca infiltración, positivos cuando el tumor infiltraba el límite de sección, y cercanos cuando se ubicaron a 1 mm o menos pero sin alcanzar el borde quirúrgico.

Tras la decanulación y el retiro de la sonda nasogástrica, todos los pacientes fueron evaluados mediante el registro gammagráfico del tránsito de un bolo radiomarcado con Tc99 e ingerido en una sola deglución a fin de detectar la presencia de aspiración bronquial durante la deglución, así como su eventual magnitud (fig. 1).

Se calcularon las tasas de control local, de recurrencia tumoral y de conservación de la funcionalidad laríngea.

Resultados

Se incluyeron 25 pacientes clasificados como cT3, cN0 glóticos, de los cuales 23 eran hombres y 2 mujeres, con un rango de edad de 47 a 82 años y una media de 62.9 años. Todos

Tabla 1 Complicaciones posoperatorias

Complicación	Pacientes n (%)	Re-intervención quirúrgica (%)
Sangrado	4 (16)	4 (16)
Hematoma	2 (8)	2 (8)
Enfisema subcutáneo	1 (4)	-
Infección de herida quirúrgica	3 (12)	-

Complicaciones posoperatorias en pacientes sometidos a cricohioidoepiglottopexia tipo Piquet. Cinco pacientes presentaron complicaciones posoperatorias. La más frecuente fue el sangrado posoperatorio que se presentó en cuatro pacientes, de los cuales dos desarrollaron hematomas; los cuatro tuvieron que ser reintervenidos. Cuatro pacientes experimentaron dos o más complicaciones.

La infección de la herida quirúrgica y el enfisema subcutáneo se resolvieron en forma conservadora. Ningún paciente ameritó conversión a laringectomía total.

los pacientes presentaban movilidad aritenoides bilateral, evaluada con fibra óptica al momento del diagnóstico.

En 22 pacientes, los márgenes de sección reportados en el estudio anatomopatológico final resultaron negativos; en dos, los márgenes fueron positivos y en uno los márgenes mostraron contacto con el tumor. En ningún paciente se encontró infiltración cartilaginosa ni tumor extra-laríngeo, confirmando así la etapa pT3 en todos.

Seis pacientes presentaban tumores supraglóticos (banda ventricular) y fueron sometidos a disección lateral de cuello. De dichos pacientes, sólo dos (33%) presentaron metástasis ganglionares; ambos fueron clasificados como pN1 sin factores pronósticos adversos (metástasis aislada sin ruptura capsular ni invasión a tejidos blandos). Ambas metástasis se encontraban localizadas en el nivel III (yugular medio); la media de ganglios disecados fue de 25.

Dos pacientes recibieron radioterapia posoperatoria; ambos habían presentado márgenes de sección positivos.

Cinco pacientes (20%) experimentaron complicaciones posoperatorias, de las cuales la más frecuente fue el sangrado. Dos de estos pacientes desarrollaron hematomas; cuatro debieron ser reintervenidos a fin de inducir la hemostasia y/o evacuar el hematoma. Tres de los pacientes que experimentaron sangrado presentaron infección en la herida quirúrgica en el posoperatorio mediato y recibieron tratamiento antibiótico sistémico. Un paciente presentó enfisema subcutáneo en cuello y tercio superior del tórax que se resolvió con medidas conservadoras. En ninguno de los pacientes fue necesario deshacer la cricohioidoepiglottopexia por las complicaciones ni modificar el procedimiento a laringectomía total. En la tabla 1 se desglosan las complicaciones.

La media del tiempo hasta el retiro de la cánula de traqueotomía fue de 15 días, en tanto que en el caso de la de la sonda de gastrostomía fue de 25 días. La voz fue evaluada clínicamente un mes después del retiro de la cánula de traqueotomía.

La gammagrafía con deglución de bolo radiomarcado demostró aspiración bronquial en 15 de los 25 pacientes (60%). Ninguno de ellos experimentó repercusiones clínicas ni presentó áreas de neumonía en la telerradiografía de tórax.

Ninguno de los pacientes ha requerido conversión a laringectomía total y todos mantienen funciones normales de deglución y respiración; ninguno ha requerido traqueotomía definitiva y en todos los pacientes se ha considerado que la voz es inteligible.

Ninguno de los pacientes ha presentado recurrencia tumoral local o regional.

La dieta fue similar a la que consumían antes del tratamiento en todos los pacientes; ninguno requirió reinsertación de la sonda nasogástrica ni gastrostomía temporal o definitiva.

Discusión

La conservación de la laringe es sin duda un avance en el tratamiento del carcinoma epidermoide laríngeo. Aproximadamente un 50% de los pacientes que son candidatos a laringectomía total pueden conservar el órgano con un tratamiento no quirúrgico que incluye la administración concomitante de quimioterapia y radioterapia o bien de quimioterapia de inducción seguida por radioterapia sola o de quimio-radiación, aunque el esquema ideal aún está por definirse⁸.

Sin embargo, el tratamiento combinado no está exento de complicaciones y secuelas que pueden condicionar un deterioro de la calidad de vida. Algunos pacientes conservan la laringe pero requieren de alimentación por gastrostomía o traqueotomía definitiva, lo cual implica un órgano disfuncional. Aproximadamente el 33% de los pacientes experimenta problemas severos de deglución, el 33% presenta aspiración bronquial grave y el 26% requiere gastrostomía en algún momento del tratamiento combinado, de los cuales el 5% la requiere en forma permanente.

Diversos factores influyen en la evolución de estos pacientes⁸⁻¹⁰. La extensión tumoral, el estado general del enfermo y la funcionalidad laríngea al momento del diagnóstico son quizá los más importantes.

El tratamiento quirúrgico conservador de la laringe ha surgido como una alternativa para los pacientes con tumores localmente avanzados en quienes el tratamiento concomitante no se considera ideal.

En esta serie presentamos 25 pacientes con enfermedad en etapas localmente avanzadas pero que mantenían la funcionalidad laríngea conservada y que fueron tratados con laringectomía conservadora, utilizando la técnica descrita por Piquet⁷. Todos estos pacientes eran candidatos a preservación no quirúrgica con tratamiento combinado y la selección se basó en la movilidad normal de ambos cartílagos aritenoides, un hallazgo que indica una ausencia de infiltración masiva del espacio paraglótico.

La media del tiempo hasta el retiro del tubo de alimentación y de la cánula de traqueotomía fue de 15 y 25 días, respectivamente. La gammagrafía con bolo radiomarcado oral demostró aspiración bronquial de diversos grados en el 60% de los pacientes, aunque en ninguno de ellos tuvo consecuencias clínicas ni fue motivo para modificar el procedimiento a laringectomía total.

La función laríngea resultó adecuada en los 25 pacientes y ninguno requirió de métodos alternos de nutrición ni traqueotomía definitiva. La voz fue considerada normal en todos y ninguno requirió conversión y, si bien el seguimiento aún es corto, no se registraron recaídas tumorales.

La conservación orgánica en los pacientes con carcinoma epidermoide de laringe localmente avanzado puede ser no quirúrgica asociando quimioterapia a radiación. Pero en pacientes selectos, en quienes sea previsible una mala respuesta a dicho tratamiento o peligro de altos niveles de toxicidad, la conservación quirúrgica con laringectomía subtotal es una alternativa adecuada debido a que permite un balance adecuado entre el control oncológico y la preservación de la calidad de vida^{11,12}.

Los parámetros que predicen la toxicidad al tratamiento aún requieren de estudios que los evalúen para poderlos conocer más ampliamente⁹.

Las características que deben presentar los pacientes candidatos a laringectomía subtotal supracricóidea con cricohioidoepiglotopexia, además de las indicaciones precisas de la técnica y el análisis histopatológico de la lesión¹³⁻¹⁵, incluyen una movilidad aritenóidea adecuada, un estado funcional ECOG aceptable y pruebas de la función ventilatoria que indiquen que es posible llevar a cabo el procedimiento con seguridad.

Conclusiones

La laringectomía subtotal supracricóidea y la formación de una «neo-laringe» con cricohioidoepiglotopexia es una alternativa adecuada para la conservación orgánica en pacientes con carcinoma epidermoide de laringe localmente avanzado. El procedimiento permite obtener un control oncológico adecuado y un órgano funcional; es decir, ausencia de traqueotomía, deglución por la vía normal sin aspiración que se traduzca en complicaciones ventilatorias y habla inteligible. Dicha intervención debe ser considerada como posibilidad terapéutica en pacientes que por alguna razón no sean idóneos para el tratamiento de quimiorradiación concomitante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

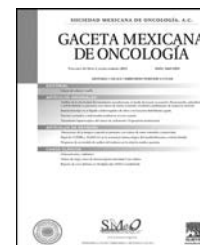
Bibliografía

1. Alterio D, Ansarin M, Jwerekzek-Fossa BA, et al. What is the price of functional surgical organ preservation in locally-regionally advanced supraglottic cancer? Long-term outcome for partial laryngectomy followed by radiotherapy in 32 patients. *Tumori*. 2013;99:667-75.
2. Eschwege F, Bourhis J, Lubinski B, et al. Organ preservation in ORL oncology: myth or reality. The case for laryngeal preservation. *Cancer Radiother*. 1998;2(5):437-45.
3. Denaro N, Russi EG, Lefevbre JL, et al. A systematic review of current and emerging approaches in the field of larynx preservation. *Radiother Oncol*. 2014;110(1):16-24.
4. Chung EJ, Lee JJ, Kim HS, et al. Alternative treatment option for hypopharyngeal cancer: clinical outcomes after conservative laryngeal surgery with partial pharyngectomy. *Acta Otolaryngol*. 2013;133(8):866-73.
5. Santoro R, Meccariello G, Mannelli G, et al. Surgical options in radiotherapy-failed early glottic cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014;271(4):777-85.
6. Edge S, Byrd DR, Compton CC, et al., editores. *AJCC Cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010.
7. Piquet JJ, Chevalier D. Subtotal laryngectomy with cricohioido-epiglottopexy for the treatment of extended glottic carcinomas. *Am J Surg*. 1991;162:357-61.
8. Lefevbre JL. Larynx preservation. *Curr Opin Oncol*. 2012;24:218-22.
9. Van der Molen L, van Rossum MA, Burkhead LM, et al. Functional outcomes and rehabilitation strategies in patients treated with chemoradiotherapy for advanced head and neck cancer: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266:889-900.
10. Rudolph E, Dyckhoff G, Becher H, et al. Effects of tumor stage, comorbidity and therapy on survival of laryngeal cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(2):165-79.
11. Márquez Moyano JA, Sánchez Gutiérrez J, Roldán Nogueras P, et al. Assessment of quality of life in patients treated by supracricoid partial laryngectomy (chep). *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2004;55:409-14.
12. Rodrigo JP, Coca-Peláez A, Suárez C. The current role of partial surgery as a strategy for functional preservation in laryngeal carcinoma. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2011;62:231-8.
13. Gallegos-Hernández JF. Cirugía parcial de laringe. Técnicas y resultados. *Cir Cir*. 2010;78(5):449-53, 78(3).
14. Lefevbre JL, Mallet Y. Faringectomías y faringolaringectomías. *EMC-Cirugía Otorrinolaringológica y Cervicofacial*. 2006;7:1-12.
15. García-Sánchez M, Romero-Durán E, Mantilla-Morales A, et al. Laringectomía subtotal supracricóidea, la importancia del análisis histopatológico. *GMM*. 2014. Submitted.



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

www.elsevier.es



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Macrófagos asociados a tumores contribuyen a la progresión del cáncer de próstata



Raúl Solís-Martínez^a, Georgina Hernández-Flores^b, Francisco Javier Ochoa-Carrillo^c, Pablo Ortiz-Lazareno^b y Alejandro. Bravo-Cuellar^{b,d,*}

^a Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas Orientación Inmunología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México

^b División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Guadalajara, Jalisco, México

^c Hospital Ángeles del Pedregal, México DF, México

^d Centro Universitario de los Altos (CUALTOS), Tepatitlán de Morelos, Jalisco, México

Recibido el 2 de marzo de 2015; aceptado el 6 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 16 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Inflamación;
Macrófagos asociados
a tumores;
M1;
M2;
Atrofia inflamatoria
proliferativa

Resumen El cáncer de próstata es la segunda causa de muerte por neoplasias en hombres. Así como en otros tumores sólidos, el microambiente tumoral está emergiendo como una pieza fundamental en la progresión de la enfermedad y como un potencial blanco terapéutico. Este microambiente contiene líneas celulares no malignas, entre ellas los macrófagos asociados a tumores (TAM), los cuales pueden controlar o favorecer el crecimiento tumoral. Por lo tanto, el conocimiento de la forma en que estas células interactúan con las células tumorales y el microambiente resulta fundamental en la comprensión del cáncer de próstata. La presente revisión se centra en el papel de los TAM en el microambiente del tumor prostático y en cómo estos pueden promover la progresión de dicha enfermedad.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Inflammation;
Tumour-associated
macrophages;

Tumor-associated macrophages contribute to the progression of prostate cancer

Abstract Prostate cancer is the second leading cause of malignancy-associated death in males. As with other solid tumours, their microenvironment is emerging as a key player in the progression of the disease, and as a potential therapeutic target. This microenvironment contains non-malignant cell lines, among them tumour-associated macrophages (TAMs), which can

* Autor para correspondencia. Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Sierra Mojada 800, Col. Independencia, 44340 Guadalajara, Jalisco, México. Tel.: +3336170060 Ext. 31024.

Correo electrónico: abravoc@prodigy.net.mx (Alejandro. Bravo-Cuellar).

M1;
M2;
Proliferative
inflammatory atrophy

control or promote tumour growth. Thus, knowledge on how these cells interact with tumour cells and with the microenvironment is central to the understanding of prostate cancer. This review focuses on the role of TAMs in tumour microenvironment of prostate cancer and how they can promote the progression of this disease.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de próstata ocupa el segundo lugar de incidencia en el ámbito mundial de acuerdo con estadísticas de la Organización Mundial de la Salud¹. Datos de la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (*International Association for Research on Cancer* [IARC]) indican que en 2012 se registraron 1,242,601 casos de dicho padecimiento y 307,471 defunciones en el mundo, siendo el segundo cáncer con mayor incidencia en hombres¹. Según el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Historia (INEGI), en México fue el tumor más frecuente a partir de los 50 años de edad en 2013, y ese mismo año fallecieron 5,889 pacientes².

Los cambios celulares ocurren bajo diferentes circunstancias, lo cual contribuye a la heterogeneidad y variabilidad de la aparición y desarrollo de fenómenos que dan como resultado la enfermedad neoplásica. Este complejo proceso se genera en varias etapas, en las cuales las células normales adquieren ciertas ventajas de crecimiento por medio de un mecanismo análogo a la evolución darwiniana³.

Aunque muchos esfuerzos son dirigidos hacia aspectos genéticos en la búsqueda de la causa del cáncer de próstata, cada vez se reconoce más la importancia del papel del microambiente en el desarrollo de este tipo de tumores⁴.

El microambiente tumoral está constituido no solo por células malignas, sino que en él también se encuentran otros tipos celulares residentes y células de linaje hematopoyético infiltradas, como los macrófagos, neutrófilos, linfocitos y mastocitos. Todas estas células producen un ambiente único de interacción entre los leucocitos del hospedero y las células tumorales, lo cual sugiere ciertas características inmunogénicas del tumor prostático⁵. Estudios previos han confirmado una relación positiva entre la presencia de leucocitos intratumorales y la supervivencia del paciente⁶. Por otro lado, los macrófagos asociados a tumores (*tumor-associated macrophages* [TAM]) representan la población más abundante que infiltra estas neoplasias y participan tanto en el control como en la progresión maligna⁷. La presente revisión se centra en los diversos papeles de los TAM en la próstata y el cáncer prostático.

Macrófagos asociados a tumores

Los macrófagos son células del sistema fagocítico mononuclear (SFM)⁸ derivados de los monocitos circulantes en sangre, los cuales se extravasan a los tejidos y se diferencian en respuesta a diferentes estímulos, aunque este dogma debe ser revisado a la luz de nuevas evidencias que sugieren que los macrófagos están dotados de capacidades de autorrenovación y para poblar los tejidos incluso antes del

nacimiento por la hematopoyesis temprana que ocurre en el saco vitelino⁹.

Los macrófagos comprenden un grupo heterogéneo de células de gran plasticidad¹⁰ y son capaces de desempeñar una amplia gama de funciones, entre ellas la fagocitosis de células y microorganismos, eliminación de células senescentes, detritus y cuerpos extraños, regulación de la hematopoyesis, presentación de antígenos para montar una respuesta inmunitaria específica, secreción de más de 100 productos biológicamente activos, actividad antitumoral (citotóxica y citotáctica)^{11,12}, reparación de tejidos, una interesante interacción bidireccional con los linfocitos y participación en la homeostasis del hospedero. Se diferencian en distintos tipos funcionales¹³, entre los cuales destacan los macrófagos antagónicos: el macrófago M1 (clásicamente activado) y el M2 (alternativamente activado). En forma general, los TAM presentan un fenotipo M2 y muestran principalmente acciones oncogénicas, facilitando la supervivencia, la proliferación y la diseminación de las células malignas. La presencia de un elevado número de estos suele relacionarse con un mal pronóstico.

Estos 2 tipos funcionales de macrófagos son activados de manera distinta conforme al estímulo recibido. Los M1 son estimulados por patrones moleculares asociados a patógenos (*pathogen-associated molecular patterns* [PAMPs]), interleucina-12 (IL-12) e interferón gamma (IFN- γ), mientras que los M2 son estimulados por IL-4, IL-13, IL-21 e IL-33, complejos inmunitarios, activina A y glucocorticoides¹⁴. Estos estados son un espejo de los Th1 y Th2 en la polarización de los linfocitos T¹⁵. Cada macrófago polarizado expresa un perfil diferente de citocinas, enzimas y marcadores de superficie. Los macrófagos M1 se caracterizan por la expresión de factores proinflamatorios como IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-23 y factor de necrosis tumoral alfa (*tumor necrosis factor alpha* [TNF- α]), especies reactivas de oxígeno (*reactive oxygen species* [ROS]) y de nitrógeno (*reactive nitrogen species* [NOS]), además de niveles elevados del complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex* [MHC]) clase I y II, así como de la quimiocina CXCL10. De esta manera, los macrófagos M1 participan en respuestas microbicidas y en la inmunidad antitumoral. Por otro lado, los macrófagos M2 expresan IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, arginasa 1, antagonista del receptor de IL-1 (*interleucin-1 receptor antagonist* [IL-1Ra]), molécula CD-163 (*receptor scavenger*), CD-206 (*macrophage mannose receptor C type 1*) y están involucrados en la inmunidad humoral y en la cicatrización de las heridas¹⁶ (tabla 1).

Por otra parte, cuando los monocitos se localizan en el sitio del tumor, son moldeados por diversas señales del

Tabla 1 Principales moléculas producidas por los 2 fenotipos de macrófagos: M1 y M2

M1			M2		
TNF- α	ROS	MHC-II	IL-4	PGE2	MM2
IL-2	NOS	IL-8	IL-10	MM9	CD-163
IL-18	IFN- γ	iNOS	IL-5	VEGF	CD-206
IL-12	CD-86	CXCL10	IL-13	FGF	IL-5
IL-1 β	IL-23		STAT-3	TGF- β	IL-1Ra
IL-6	MHC-I		Bcl-2	Arginasa-1	

Bcl-2: leucemia de células B-2; CD: grupo de diferenciación; CXCL10: ligando de la quimiocina 10; FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; IFN- γ : interferón gamma; IL: interleucina; IL-1Ra: antagonista del receptor de interleucina 1; iNOS: sintetasa inducible de óxido nítrico; M1: macrófago activado clásicamente; M2: macrófago activado alternativamente; MHC: complejo principal de histocompatibilidad; MM2: metaloproteasa 2; MM9: metaloproteasa 9; NOS: especies reactivas de nitrógeno; PGE2: prostaglandina 2; ROS: especies reactivas de oxígeno; STAT3: transductor de señal activador de la transcripción-3; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

microambiente tumoral y por las células presentes. Como se mencionó previamente, los TAM están polarizados hacia un fenotipo M2, en parte por la ausencia de señales M1, como IFN- γ (interferón gamma) o componentes bacterianos en el microambiente tumoral y por la presencia de señales M2, como TGF- β (*transforming growth factor beta* [factor de crecimiento transformante beta]), IL-4, IL-13 e IL-10¹⁶ (tabla 2).

Los macrófagos asociados a tumores en la inflamación de la glándula prostática

Cuando se considera de manera conjunta la información epidemiológica, genética y de la patogénesis molecular, todo converge en la hipótesis de que cualquier circunstancia

que favorezca la inflamación crónica puede ser causa de cáncer prostático; de hecho, esta es un área de intensa investigación¹⁷.

Las lesiones en la atrofia inflamatoria proliferativa (*proliferative inflammatory atrophy* [PIA]) están estrechamente relacionadas con inflamación crónica, y en estas se aprecia un marcado índice de replicación celular, con concentraciones elevadas de moléculas antiapoptóticas como Bcl-2, la cual se encontró en un tipo de leucemia de células B, y una disminución de p27, el cual produce un bloqueo en el proceso de replicación celular. Histológicamente, se ha observado una transición celular entre áreas de PIA y neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, y además entre PIA y cáncer de próstata¹⁸.

Evidencias recientes enfatizan un papel importante de la inflamación en la patogénesis del cáncer de próstata.

Tabla 2 Acciones de las principales moléculas sobre los 2 fenotipos de macrófagos en el microambiente tumoral: M1 y M2

M1			M2		
Producto	Célula que lo sintetiza	Actividad	Producto	Célula que lo sintetiza	Actividad
NF κ B	M1	Producción de IL-6, IL-12, IL-1 β , iNOS, TNF- α	IL-10	LTH2	Producción de IL-10, IL-4, IL-13. Inhibición de IL-12
IL-17	LTH17	Producción de IL-6, IL-8, TNF- α , IL-1 β	CCL2	Células del tumor prostático	Producción de IL-10, IL-4, IL-13, Bcl-2, p27. Inhibición de IL-12.
IL-12	LTH1	Producción de IFN- γ , IL-1 β	STAT3	M2	Producir perfil de citocinas LTH2, VEGF, MMP9, FGF, IL-6, TGF- β , MYC, ciclina D, PGE ₂
IL-1 β	M1	Producción de NF κ B, NOS, ROS, PGE ₂			
IL-6	M1	Producir perfil de citocinas LTH1, IL-6			

Bcl-2: leucemia de células B2; FGF: factor de crecimiento de fibroblastos; IFN- γ : interferón gamma; IL: interleucina; iNOS: sintetasa inducible de óxido nítrico; LTH: linfocito T cooperador; M1: macrófago activado clásicamente; M2: macrófago activado alternativamente; MM9: metaloproteasa 9; NF κ B: factor nuclear kappa de células B; NOS: especies reactivas de nitrógeno; PGE₂: prostaglandina 2; ROS: especies reactivas de oxígeno; STAT3: transductor de señal activador de la transcripción; TGF- β : factor de crecimiento transformante beta; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

Para poder estudiar mejor sus repercusiones en este tumor, la inflamación prostática por sí misma debe ser mejor comprendida¹⁹.

Se reconoce un origen multifactorial en la inflamación de la glándula prostática²⁰.

Histológicamente, un tejido prostático inflamado se caracteriza por la presencia de abundantes linfocitos, mastocitos, macrófagos y, menos frecuentemente, eosinófilos y neutrófilos. La diferenciación, crecimiento y quimiotaxis de los monocitos circulantes y macrófagos residentes en el tejido inflamado son regulados por el microambiente a través de quimiocinas, citocinas, factores de crecimiento (entre los que destaca el factor estimulante de colonias-1 [*colony-stimulating factor 1* [CSF-1]], componentes de la matriz extracelular (*extracellular matrix* [ECM]) e hipoxia. Pero la migración de estos hacia el sitio tisular inflamado se logra primordialmente bajo la influencia de la quimiocina CCL2 (proteína quimiotáctica de monocitos 1 [*monocyte chemoattractant protein-1*, MCP-1]) y por la supresión de la citocina inhibitoria de macrófagos-1 (*macrophage inhibitory cytokine-1* [MIC-1]), la cual se encuentra disminuida en el tejido prostático inflamado, favoreciendo la infiltración de una mayor cantidad de macrófagos a la región. Existe una correlación entre la quimiocina CCL2 y la acumulación de macrófagos en el cáncer de próstata. La CCL2 es derivada de células del tumor prostático, y además actúa como un potente inductor de la polarización de los linfocitos T hacia el fenotipo Th2, favoreciendo así un perfil de M2 en los TAM. Otras quimiocinas consideradas actualmente de menor importancia son CCL3, CCL4, CCL5 (RANTES) y CCL22 (quimiocina derivada de macrófagos)²¹.

En el tejido prostático inflamado, los macrófagos comienzan a producir y secretar grandes cantidades de potentes moléculas proinflamatorias, como TNF- α e IL-1 β , las cuales actúan a través de mediadores moleculares. Estas inducen la expresión de moléculas de adhesión en leucocitos, células estromales y endoteliales, lo cual promueve la inflamación y la infiltración celular en el sitio afectado. Concomitantemente, y de manera importante, la presencia de IL-17 producida por una variedad de leucocitos de linaje T, como los linfocitos LTh17 (linfocitos T cooperadores subtipo 17) y los TCD8(+) (linfocitos T citotóxicos), estimula a los macrófagos a sintetizar mayor cantidad de TNF- α e IL-1 β en el tejido glandular²².

Las moléculas de mayor relevancia inducidas la por IL-1 β son ciclooxigenasa 2/prostaglandina E2 (COX₂/PGE₂), óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) e IL-6. Esto explica la rápida respuesta de las células estromales e inmunitarias para producir grandes cantidades de IL-1, PGE₂, óxido nítrico y otras citocinas. No toda la producción de COX₂/PGE₂ es dependiente de la IL-1 β en el ambiente prostático inflamado, también la IL-17 participa de manera importante a través del factor de transcripción nuclear kappa B (*nuclear factor-kappa B* [NF- κ B])²³. A su vez, se ha demostrado una capacidad autocrina de COX₂/PGE₂ inducida por la activación de IL-6, puesto que PGE₂ estimula la liberación del receptor soluble de IL-6 (sIL-6R), la dimerización de gp130, la fosforilación del transductor de señal activador de la transcripción 3 (*signal transducer and activator of transcription 3* [STAT3]) y la unión de este al ácido desoxirribonucleico (ADN)²⁴.

La respuesta inflamatoria de los macrófagos es amplificada por el factor de transcripción NF- κ B, el cual es activado por IL-1 β y TNF- α ²⁵. Su actividad conduce a la síntesis de parte de los macrófagos, de IL-12, IL-6, IL-1, TNF- α e iNOS, lo cual provoca una retroalimentación positiva que hace que se incremente la expresión de mediadores inflamatorios, lo cual favorece la inflamación y la carcinogénesis²⁶.

En el tejido prostático inflamado, los macrófagos son las principales células productoras de ROS y NOS, moléculas que reaccionan con el ADN de las células proliferantes y estimulan la expresión de enzimas que inducen alteraciones en los nucleótidos, lo cual puede provocar mutaciones cancerosas que podrían ser un importante factor oncogénico²⁷. Otras acciones de las NOS y ROS incluyen la modulación de la actividad de las ADN metiltransferasas y de manera peculiar la desregulación de la autorrenovación y diferenciación de las células troncales hematopoyéticas²⁸.

Por otra parte, la IL-17 es capaz de estimular a los macrófagos y a las células estromales para producir hasta 9 y 26 veces más IL-6 e IL-8, respectivamente, en la hiperplasia prostática benigna (HPB). En las lesiones características de la atrofia inflamatoria proliferativa, la producción de IL-17 depende exclusivamente de los macrófagos²⁹.

La IL-6 posee capacidad autocrina y paracrina además de ser capaz de activar genes proinflamatorios y oncogénicos. Además de estar involucrada en la respuesta inmunitaria de la misma manera que la IL-1 β , puede influir en procesos malignos como la angiogénesis y la actividad antiapoptótica, siendo este un efecto que la IL-6 promueve por la vía de señalización del fosfatidil inositol 3-cinasa (*phosphatidylinositol 3-kinase* [PI-3K]) acompañado por la activación de la ciclina A³⁰.

Macrófagos asociados a tumores, inflamación prostática y cáncer

Durante la progresión del tumor prostático, los macrófagos cambian totalmente de un fenotipo M1 predominante en áreas de inflamación crónica, que son los sitios donde el tumor se desarrolla, y se produce la transición de atrofia inflamatoria a neoplasia intraepitelial prostática de alto grado, un fenotipo M2 presente en áreas tumorales ya establecidas. Los TAM en el tumor prostático suprimen la actividad antitumoral del sistema inmunitario, incrementan la diseminación de las células tumorales, potencian la metástasis y estimulan la neoangiogénesis. Se considera que el 20% de los TAM posee un fenotipo M1 y el 80% un fenotipo M2, lo cual explica las concentraciones de IFN- γ e IL-4 hasta 10 veces mayores y de IL-13 4 veces superiores en relación con el tejido prostático normal³¹.

Los TAM secretan citocinas, como la IL-10, la cual ejerce un pronunciado efecto inmunosupresor que impide la producción de IL-12, la cual a su vez es un poderoso estimulante de la proliferación de linfocitos T, de células citolíticas naturales (*natural killer* [NK]) y de la producción de IFN- γ . Otra molécula producida de manera importante por los TAM es el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), el cual inhibe la actividad citotóxica de las células NK y de los LTCD8(+) y mantiene la diferenciación hacia linfocitos Treg (linfocitos T reguladores)³² favoreciendo la

inmunosupresión, lo cual a su vez facilita el crecimiento y la invasión tumoral.

La hipoxia es el principal mecanismo implicado en la neoangiogénesis en el cáncer de próstata. Los TAM se acumulan principalmente en estas áreas del tumor en asociación con tejido necrótico, donde son reclutados por el factor de transcripción inducible por hipoxia- α (*hypoxia-inducible factor alpha* [HIF α]) cuya expresión en los TAM induce la activación de genes proangiogénicos, como el del factor de crecimiento del endotelio vascular (*vascular endothelial growth factor* [VEGF]), y en las células de la glándula prostática, los de las quimiocinas CXCL18 y CXCL12³³.

La proliferación de las células cancerígenas se ve favorecida por la producción de c-MYC, ciclina D1 e IL-6 en estas células. En las células del cáncer de próstata, el NF- κ B inhibe la muerte celular a través de la activación de genes antiapoptóticos como Bcl-2 y el TNF- α . Otra de las acciones del NF- κ B estriba en la invasión y metástasis mediante la promoción de la síntesis de metaloproteasa de matriz 9 (MMP9) en los TAM. Las concentraciones nucleares de NF- κ B se incrementan en los TAM y en las células cancerígenas durante la transición de tejido prostático benigno a neoplasia intraepitelial prostática, y de esta a cáncer de próstata³⁴.

Existe una relación positiva interesante entre la expresión de IL-6 y la agresividad del cáncer de próstata, y los valores de esta citocina superiores a 7 pg/ml son consideradas un factor de pronóstico desfavorable en este tipo de tumores. Otro efecto importante de esta estriba en su capacidad para estimular la expresión de receptores de andrógenos en las células proliferantes del cáncer de próstata, lo cual implica cambios negativos en el pronóstico de la enfermedad y en la estrategia terapéutica para este tipo de tumores. Esta activación puede ser tanto por la vía de las cinasas de Janus/transductor de señal activador de la transcripción 3 (*Janus kinases/signal transducer and activator of transcription 3* [JAK/STAT3]), como por la de la proteína cinasa activada por mitógenos (*mitogen-activated protein kinase* [MAPK]), lo cual de cierta manera explica cómo la IL-6 constituye un factor que media en la resistencia a la quimioterapia y a la terapia por castración. En las células lumbales de la glándula prostática, STAT3 permite la expresión del receptor de andrógenos (RA), un factor central en la supervivencia y proliferación del cáncer de próstata³⁵. Se ha demostrado que la molécula de STAT3 se asocia a dichos receptores en forma independiente de los andrógenos. También existe un incremento en la actividad de la vía JAK/STAT3 en el cáncer de próstata, de modo que el desarrollo de nuevas estrategias que tengan como blanco a STAT3 es una de las prioridades en la oncología³⁶.

La IL-6, además de ser regulada por NF- κ B, como otras moléculas, también es controlada por el factor supresor de tumores Rb (retinoblastoma), el cual frecuentemente se encuentra ausente en el cáncer prostático³⁷.

Iliopoulos et al. presentaron en un estudio evidencia interesante de una retroalimentación positiva entre la inflamación y la activación de IL-6, STAT3 y NF- κ B producidos por los macrófagos en el cáncer prostático, los cuales mantienen a las células en un estado de transformación constante³⁸.

La fagocitosis de las células apoptóticas por los macrófagos, conocida como eferocitosis y mediada por la proteína factor de crecimiento epidérmico de glóbulos de grasa láctea 8 (*milk fat globule-EGF 8* [MFG-E8]), favorece la

polarización hacia un fenotipo M2; esto se logra utilizando la vía STAT3/SOCS3 al fosforilar STAT3 en la tirosina 705 e inhibir el supresor de la señalización de citocinas SOCS3³⁹.

En el cáncer de próstata, la vía JAK/STAT3 es crucial para una polarización completa y plena a un fenotipo M2, puesto que la IL-6, la IL-10 y el VEGF secretados por estos tumores, y que son vitales para la inmunosupresión y el crecimiento tumoral, son capaces de favorecer aún más la activación de STAT3, creando así un mecanismo anticipado que asegura su actividad incrementada, tanto en los TAM como en las células tumorales. La fosforilación de este factor de transcripción se logra por medio de los integrantes de la familia JAK⁴⁰.

Los genes blanco de STAT3 están relacionados con la proliferación y la supervivencia, como en el caso de *MYC*, *ciclina D1/D2*, *BCL-X_L* y *p53*; con la angiogénesis, como *VEGF*, *FGF* (gen del factor de crecimiento de fibroblastos), *MMP9* y *MMP2*, y con la inmunosupresión, como *IL-6*, *IL-10* y *TGF- β* ⁴¹. Estas moléculas activadas por concentraciones elevadas de STAT3 fosforilado que migró al núcleo de los TAM, al ser sintetizadas y secretadas al microambiente, son los mediadores por los cuales este fenotipo de macrófagos ejerce funciones oncogénicas, de proliferación celular, antiapoptóticas y de promoción de metástasis y neoangiogénesis⁴². Esto explica por qué la densidad de los TAM es superior en los pacientes con cáncer prostático cuando este ya presenta extensión extracapsular y recurrencia bioquímica; en cambio, los macrófagos con el fenotipo M1 predominan más en el cáncer de próstata que se encuentra confinado a la glándula.

Conclusiones

Los macrófagos asociados a tumores han demostrado desempeñar un papel clave en la creación de un microambiente inmunosupresor, así como en la promoción del crecimiento tumoral prostático, en la progresión, la metástasis y la angiogénesis. Los estudios mencionados en la presente revisión señalan algunos puntos a través de los cuales los TAM pueden constituir blancos terapéuticos, entre ellos IL-6, NF- κ B y STAT3, y sugieren que la disminución de los niveles de TAM o la reversión a un fenotipo M1 puede derivar en un decremento en el crecimiento y la dispersión tumoral, así como en una mejor respuesta a la quimioterapia. En conclusión, se ha demostrado que los TAM son un componente importante en el microambiente del tumor prostático, y estudios adicionales deberán evaluar esta célula como un potencial blanco terapéutico.

Conflicto de intereses

Los autores manifiestan no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Cancer, I.A.f.R.o., GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. World Health Organization [consultado 10 Feb 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc>
2. México, principales causas de mortalidad desde 1938. Recopilación: Ing. Manuel Aguirre Botello, con datos de INEGI,

- OMS y SINAIS [consultado 10 Feb 2015]. Disponible en: <http://www.mexicomaxico.org/Voto/MortalidadCausas.html>. INEGI
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144:646–74.
 4. Pollard JW. Tumour-educated macrophages promote tumor progression and metastasis. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:71–8.
 5. Rodríguez-Berriguete G, Prieto A, Fraile B, et al. Relationship between IL-6/ERK and NF- κ B: A study in normal and pathological human prostate gland. *Eur Cytokine Netw*. 2010;21:241–50.
 6. Di Carlo E. Interleukin-30 A novel microenvironmental hallmark of prostate cancer progression. *Oncoimmunology*. 2014;3:e27618.
 7. Gollapudi K, Galet C, Grogan T, et al. Association between tumor-associated macrophage infiltration, high grade prostate cancer, and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Am J Cancer Res*. 2013;3:523–9.
 8. Van Furth R, Cohn ZA, Hirsch JG, Humphrey JH, Spector WG, Langevoort HL. The mononuclear phagocyte system: A new classification of macrophages, monocytes, and their precursor cells. *Bull World Health Organ*. 1972;46:845–52.
 9. Sieweke MH, Allen JE. Beyond stem cells: Self-renewal of differentiated macrophages. *Science*. 2013;342:1242974.
 10. Bravo-Cuellar A, Scott-Algara D, Metzger G, Orbach-Arbouys S. Enhanced activity of mouse peritoneal cells after aclacinomycin administration. *Cancer Res*. 1987;47:3477–84.
 11. Sánchez-Reyes K, Bravo-Cuellar A, Hernández-Flores G, et al. Cervical cancer cell supernatants induce a phenotypic switch from U937-derived macrophage-activated M1 State into M2-like suppressor phenotype with change in toll-like receptor profile, 2014. *BioMed Research International*; 2014. Article ID 683068.
 12. Bravo-Cuellar A, Balercia G, Levesque JP, Liu XH, Osculati F, Orbach-Arbouys S. Enhanced activity of mouse peritoneal cells after aclacinomycin injection: effect of pretreatment with superoxido dismutase on aclacinomycin-induced cytological alterations and antitumoral activity. *Cancer Res*. 1989;49:1578–86.
 13. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2003;3:23–35.
 14. Mantovani A, Sica A, Locati M. New vistas on macrophage differentiation and activation. *Eur J Immunol*. 2007;37:14–6.
 15. Goerdts S, Politz O, Schledzewski K, et al. Alternative versus classical activation of macrophages. *Pathobiology*. 1999;67:222–6.
 16. Mantovani A, Sica A, Sozzani S, Allavena P, Vecchi A, Locati M. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends Immunol*. 2004;25:677–86.
 17. Twua O, Dessib D, Vuc A, et al. *Trichomonas vaginalis* homolog of macrophage migration inhibitory factor induces prostate cell growth, invasiveness, and inflammatory responses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014;111:8179–84.
 18. Wang W, Bergh A, Damber JE. Chronic inflammation in benign prostate hyperplasia is associated with focal upregulation of cyclooxygenase-2, Bcl-2, and cell proliferation in the glandular epithelium. *Prostate*. 2004;61:60–72.
 19. Sfanos KS, de Marzo AM. Prostate cancer and inflammation: the evidence. *Histopathology*. 2012;60:199–215.
 20. Mimeault M, Batra SK. Development of animal models underlining mechanistic connections between prostate inflammation and cancer. *World J Clin Oncol*. 2013;4:4–13.
 21. Sierra-Filardi E, Nieto C, Domínguez-Soto A, et al. CCL2 shapes macrophage polarization by GM-CSF and M-CSF: Identification of CCL2/CCR2-dependent gene expression profile. *J Immunol*. 2014;192:3858–67.
 22. Fossiez F, Djossou O, Chomarat P, et al. T cell interleukin-17 induces stromal cells to produce proinflammatory and hematopoietic cytokines. *J Exp Med*. 1996;183:2593–603.
 23. Liu XH, Kirschenbaum A, Lu M, et al. Prostaglandin E(2) stimulates prostatic intraepithelial neoplasia cell growth through activation of the interleukin-6/GP130/STAT3 signaling pathway. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002;290:249–55.
 24. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors. *Oncogene*. 1999;18:6853–66.
 25. Wong CP, Bray TM, Ho E. Induction of proinflammatory response in prostate cancer epithelial cells by activated macrophages. *Cancer Lett*. 2009;276:38–46.
 26. Hofseth LJ, Saito S, Hussain SP, et al. Nitric oxide-induced cellular stress and p53 activation in chronic inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100:143–8.
 27. Schuettpeitz LG, Link DC. Regulation of hematopoietic stem cell activity by inflammation. *Front Immunol*. 2013;4:204.
 28. Vykhovanets EV, MacLennan GT, Vykhovanets OV, Gupta S. IL-17 Expression by macrophages is associated with proliferative inflammatory atrophy lesions in prostate cancer patients. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011;4:552–65.
 29. Wegiel B, Bjartell A, Culig Z, Persson JL. Interleukin-6 activates PI3K/Akt pathway and regulates cyclin A1 to promote prostate cancer cell survival. *Int J Cancer*. 2008;122:15211529.
 30. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer related inflammation. *Nature*. 2008;454:436–44.
 31. Flavell RA, Sanjabi S, Wrzesinski SH, Limon L. The polarization of immune cells in the tumour environment by TGF β . *Nat Rev Immunol*. 2010;10:554–67.
 32. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation, and cancer. *J Clin Invest*. 2007;117:1175–83.
 33. Rodríguez-Berriguete G, Prieto A, Fraile B, et al. Relationship between IL-6/ERK and NF- κ B: a study in normal and pathological human prostate gland. *Eur Cytokine Netw*. 2010;21:241–50.
 34. Bishop JL, Thaper D, Zoubeydi A. The multifaceted roles of STAT3 signaling in the progression of prostate cancer. *Cancers (Basel)*. 2014;6:829–59.
 35. Santer FR, Malinowska K, Culig Z, Cavarretta IT. Interleukin-6 trans-signalling differentially regulates proliferation, migration and maspin expression in prostate cancer cells. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17:241–53.
 36. Zerbin LF, Wang Y, Cho Y, Libermann TA. Constitutive activation of nuclear factor kappaB p50/p65 and Fra-1 and JunD is essential for deregulated interleukin 6 expression in prostate cancer. *Cancer Res*. 2003;63:22062215.
 37. Iliopoulos D, Hirsch HA, Struhl K. An epigenetic switch involving NF-[kappa]B, Lin28, Let-7 microRNA, and IL6 links inflammation to cell transformation. *Cell*. 2009;139:693–706.
 38. Alexander WS. Suppressors of cytokine signalling (SOCS) in the immune system. *Nature Rev Immunol*. 2002;2:410–6.
 39. Culig Z. Proinflammatory cytokine interleukin-6 in prostate carcinogenesis. *Am J Clin Exp Urol*. 2014;2:231–8.
 40. Kinjyo I, Inoue H, Hamano S, et al. Loss of SOCS3 in T helper cells resulted in reduced immune responses and hyperproduction of interleukin 10 and transforming growth factor- β 1. *J Exp Med*. 2006;203:1021–31.
 41. Xiong A, Yang Z, Shen Y, Zhou J, Shen Q. Transcription factor STAT3 as a novel molecular target for cancer prevention. *Cancers (Basel)*. 2014;6:926–57.
 42. Lanciotti M, Masieri L, Raspollini MR, et al. The role of M1 and M2 macrophages in prostate cancer in relation to extracapsular tumor extension and biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Biomed Res Int*. 2014;2014:486798.

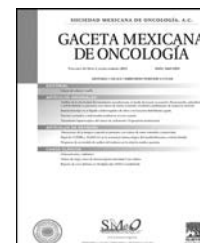


ELSEVIER



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

www.elsevier.es



ARTÍCULO ORIGINAL

Revisiones sistemáticas de la literatura, la piedra angular de la medicina basada en evidencia. Documento de la serie Medicina basada en evidencia, 2 de 3



Alejandro Gabriel González-Garay^{a,*}, José Luis Mayorga-Butrón^{b,c}
y Francisco Javier Ochoa-Carrillo^d

^a Red Mexicana Cochrane, Centro Colaborador, Instituto Nacional de Pediatría, México DF, México

^b Instituto Nacional de Pediatría, México DF, México

^c Steering Committee, Guidelines International Network North America, Nueva York, Estados Unidos de América

^d Instituto Nacional de Cancerología (INCan), México DF, México

Recibido el 23 de enero de 2015; aceptado el 6 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 30 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Toma de decisiones;
Medicina basada
en evidencia;
Práctica clínica
basada en evidencia;
Guías de práctica
clínica;
Revisiones
sistemáticas de la
literatura;
Metaanálisis

Resumen

Introducción: La medicina basada en evidencia (MBE) nos proporciona la metodología para una mejor toma de decisiones: una toma de decisiones basada en la mejor evidencia científica disponible hasta el momento. La revisión sistemática de la literatura se constituye como el mejor modelo para responder una pregunta de investigación de una manera protocolizada, reproducible y explícita.

Material y métodos: Revisión narrativa. Describir los fundamentos de la metodología y protocolización de una revisión sistemática de la literatura.

Resultados: Las revisiones sistemáticas de la literatura contienen protocolos explícitos para responder una pregunta clínica estructurada. Consideran la búsqueda exhaustiva de la literatura, la evaluación de la calidad de los artículos que satisfacen los criterios y la extracción de los resultados. El metaanálisis se llevará a cabo dependiendo del grado de heterogeneidad de los resultados, si bien no siempre es posible efectuarlo.

Conclusión: Las revisiones sistemáticas de la literatura son la piedra angular de la MBE. En ellas se deben basar las recomendaciones de las guías de práctica clínica y los protocolos de atención. Este es el segundo de una serie de 3 artículos de revisión de la MBE, cuya finalidad consiste en promover la realización de revisiones sistemáticas de la literatura que apoyen la toma de decisiones clínicas en nuestro gremio.

© 2015 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: Departamento de Metodología de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur 3700-C, Colonia Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, C.P. 04530. México D.F. Teléfono: +52 10840900.

Correo electrónico: agonzalezg@pediatria.gob.mx (A.G. González-Garay).

KEYWORDS

Decision-making process;
Evidence-based medicine;
Evidence-based clinical practice;
Clinical practice guidelines;
Systematic literature reviews;
Meta-analysis

Systematic literature reviews: The cornerstone of evidence-based medicine. Evidence-based medicine Series, 2nd of 3

Abstract

Introduction: Evidence-based medicine (EBM) provides us with the methodology for a better decision-making process: decision-making based on the best currently available scientific evidence. Systematic reviews are the best model to answer a research question in a standardised, reproducible, and explicit way.

Material and methods: Narrative review describing the methodological fundamentals of systematic reviews and the standardisation of a literature systematic literature review.

Results: Systematic literature reviews are comprised by explicit protocols intended to answer a structured research question. They consider an exhaustive literature search, quality assessment of the articles that meet specific criteria, and extraction of outcomes. A meta-analysis will be performed depending on the heterogeneity of the results, which is not always possible.

Conclusions: Literature systematic reviews are the cornerstone of EBM. Clinical practice guidelines and clinical protocols must base their clinical recommendations on them. This is the second part of a series of three that aims to promote the conducting of systematic literature reviews in order to support the decision-making process among our colleagues.

© 2015 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Sociedad Mexicana de Oncología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Hasta hace algunos años, el conocimiento aprendido durante las experiencias de la práctica clínica, las pruebas de ensayo y error y los lineamientos gubernamentales fueron los recursos utilizados para la toma de decisiones clínicas, lo cual redundaba en un proceso poco reflexivo que repercutía en la calidad de la atención de los pacientes¹⁻³.

En la práctica de la medicina existe una tendencia a aplicar de manera automática el conocimiento adquirido durante el entrenamiento y de los reportes publicados en textos y revistas científicos. Sin embargo, resulta evidente que la información que se publica ha mostrado un crecimiento exponencial, haciendo difícil que los profesionales sanitarios puedan reunir toda la información en el momento preciso para la toma de decisiones clínicas. Incluso si esta paradoja en materia de información pudiera sufragarse, existe un porcentaje considerable de información publicada con resultados sesgados debido a⁴⁻⁸:

- Tamaños muestrales pequeños.
- Análisis estadísticos incorrectos.
- Errores en la planeación del diseño de los ensayos.
- Sesgo de publicación debido al patrocinio de la industria farmacéutica.

Esto ha derivado en que las decisiones clínicas resulten heterogéneas e incorrectas, lo cual repercute en un incremento en las complicaciones y gastos para las instituciones sanitarias asociado a un detrimento en la calidad de la atención de los pacientes. Por tal motivo, diferentes investigadores en todo el mundo han señalado la importancia de analizar de manera crítica la información publicada, con la finalidad de identificar las fuentes de errores y determinar la veracidad de sus datos para así mejorar la toma de decisiones sanitarias⁹⁻¹¹.

Como resultado de la conjunción de estos problemas, es sabido que pueden transcurrir hasta más de 10 años de latencia desde que se publica que una intervención resulta efectiva hasta su aplicación en la clínica diaria por los profesionales, con el perjuicio que esto implica para los pacientes, quienes podrían haberse beneficiado con dicha intervención si la información se hubiese aplicado con celeridad¹²⁻¹⁴.

De acuerdo con lo anterior y para facilitar la toma de decisiones por los profesionales de la salud con base en evidencia sólida, libre de sesgo y de calidad adecuada, se ha desarrollado un tipo de documentos conocidos como «revisiones sistemáticas de la literatura».

Se trata de documentos científicos integradores que siguen un método explícito para resumir la mejor evidencia disponible sobre determinado tema o problema de salud mediante la respuesta a preguntas estructuradas y la evaluación crítica de estudios primarios de investigación a través de métodos homologados, mediante los cuales se analiza e integra la información esencial con la finalidad de expresar un resultado global^{15,16}.

Si bien el vocablo *metaanálisis* se utiliza indistintamente, este término debe aplicarse únicamente cuando los resultados de los trabajos de investigación incluidos en la revisión se pueden combinar por medio de una síntesis estadística cuantitativa a fin de obtener una estimación combinada de sus efectos.

Una ventaja de las revisiones sistemáticas radica en que permiten incrementar la precisión en la estimación del efecto debido a que agrupan en una fuente común los diferentes aspectos de temas específicos, estableciendo una visión general clara, completa y rigurosa, lo cual permite observar la magnitud real del efecto y la potencia estadística que normalmente es pequeña en los estudios independientes, evitando de este modo los errores de tipo II.

Sus principales ventajas son:

- a) Proporcionan una revisión de la literatura compleja que permite orientar decisiones y dirigir futuras investigaciones.
- b) Ilustran el carácter de la relación entre las diferentes variables.
- c) Detectan y exploran las contradicciones aparentes de los resultados de cada estudio.
- d) Resuelven los conflictos generados por diferencias en los resultados publicados de diferentes estudios.
- e) Investigan la presencia y la magnitud del sesgo de publicación.
- f) Facilitan una apreciación más objetiva de la evidencia y contribuyen a resolver la incertidumbre cuando las investigaciones originales y los editoriales no concuerdan en un mismo resultado.
- g) Disminuyen la cantidad de decisiones subjetivas y sesgos atribuibles al investigador.
- h) Ahorran tiempo a los profesionales de la salud para definir una conducta en su práctica diaria¹³.

El proceso para llevar a cabo una revisión sistemática es complejo, puesto que requiere de la integración de un equipo multidisciplinario constituido por un investigador con experiencia en el tema examinado, epidemiólogos, bioestadísticos y documentalistas que puedan dar cumplimiento a la siguiente serie de etapas:

1. Especificación del problema de investigación mediante preguntas estructuradas en el formato «PICO», donde se define claramente la población, las intervenciones a comparar y los desenlaces que serán investigados.
2. Especificación precisa de los criterios de selección de los estudios y de los individuos que participaron en los estudios reportados.
3. Formulación de un plan de búsqueda sistematizada mediante algoritmos de búsqueda en las principales bases de datos tanto de la literatura publicada (Medline, Embase, Lilacs, Central y Organización Mundial de la Salud) como no publicada (PsycINFO, congresos, resúmenes de congresos, tesis, contactos personales con investigadores).
4. Selección y recopilación de los estudios que cumplen con los criterios de selección propuestos en la revisión sistemática.
5. Valoración crítica de la calidad científica de los estudios seleccionados a través de métodos uniformados utilizando listas de comprobación a fin de identificar la validez interna y posibles fuentes de sesgo mediante la evaluación por 2 revisores independientes^{17,18}.
6. Extracción de los datos de las fuentes primarias de información y combinación de los resultados mediante técnicas estadísticas (metaanálisis) a fin de determinar la estimación del efecto global, su precisión y la robustez de la medición obtenida.
7. Finalmente, una formulación de conclusiones y recomendaciones basadas en los hallazgos obtenidos de la revisión en forma sencilla a través de cuadros y gráficas con estimaciones de los efectos a fin de determinar si son admisibles dentro del marco del conocimiento¹⁹⁻²².

Debido a su complejidad, existen organismos que se encargan de realizarlas; el principal es la Colaboración Cochrane, con una sede en México. Se trata de una organización internacional, independiente, sin fines de lucro, cuyo objetivo consiste en asegurar la existencia de información disponible sobre los efectos de las intervenciones sanitarias, generada en forma rigurosa, actualizada y sintetizada, con la finalidad de facilitar y sustentar la toma de decisiones de los profesionales de la salud. Actualmente, la divulgación de las revisiones sistemáticas es realizada a través de formato electrónico por la editorial Wiley en *The Cochrane Library*.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

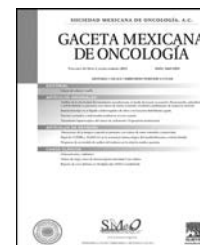
1. Faba G, Sánchez M. La colaboración Cochrane en México. *Anales Médicos Hospital ABC*. 2001;46:130-6.
2. Cochrane AL. A critical review, with particular reference to the medical profession. *Medicines for the year*. 2000;1979:1-11.
3. Hibble A, Kanka D, Pencheon D, Pooler F. Guidelines in general practice: The new Tower of Babel. *BMJ*. 1998;317:862-3.
4. Davidoff F, Haynes B, Sackett D, Smith R. Evidence based medicine. *BMJ*. 1995;310:1085-6.
5. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what is and what it isn't. *BMJ*. 1996;312:71-2.
6. Burls A. Antecedentes históricos, marco conceptual e importancia de la medicina basada en la evidencia. *Memoria del Seminario Internacional sobre Medicina Basada en la Evidencia* 1999: 21-33.
7. Docherty J. Atención a la salud basada en la evidencia práctica clínica; Memoria del Seminario Internacional sobre Medicina Basada en la Evidencia. CENIDS. 1999:35-8.
8. Lifshitz A, Sánchez M. *Medicina Basada en Evidencias*. McGraw-Hill Interamericana; 2001.
9. Grol R. Improving the quality of medical care: Building bridges among professional pride, payer profit, and patient satisfaction. *JAMA*. 2001;286:2578-85.
10. Gol Freixa JM. Bienvenidos a la medicina basada en la evidencia. La medicina basada en la evidencia. Guías del usuario de la literatura médica. *JAMA* (ed esp). 1997:5-14.
11. Marión Buen J, Peiró S, Márquez Calderón S, Meneu de Guillerma R. Variaciones en la práctica clínica: importancia, causas e implicaciones. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:382-90.
12. Ortiz Z. Meta-análisis como método básico en la investigación científica y en la práctica diaria. *Boletín Academia Nacional de Medicina*. 1997;75:469-75.
13. Naylor D. Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. *J Rheumatol*. 1989;16:424-6.
14. National Research Council. *Clinical Practice Guidelines We Can Trust*. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
15. Antman EM, Lau J, Kupelnick B, et al. A comparison of results of meta-analysis of randomized control trials and recommendations of clinical experts. *JAMA*. 1992;268:240-8.
16. Dickersin K, Min Yuan-I, Meinert C. Factors influencing publication of research results. Follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *JAMA*. 1992;267:374-8.
17. Browman G, Gómez de la Cámara A, Haynes B, Jadad A, Gabriel R. Herramientas para la práctica de la medicina basada en la evidencia (y II). Desarrollo de guías de práctica clínica

- basadas en la evidencia: de abajo-arriba. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:267–70.
18. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DA, Moher D, Sox H, Riley D, the CARE Group. The CARE Guidelines: Consensus-based clinical case reporting guideline development. *BMJ Case Rep*. 2013;7:223.
 19. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6:e1000097.
 20. Centre for Reviews and Dissemination. Undertaking Systematic Reviews of Research on Effectiveness. CRD Report Number 4. 2nd ed; 2001.
 21. Critical Reviews Advisory Group (CRAG). *SCHARR Introduction to systematic reviews*. Sheffield: School for Health and Related Research (SCHARR); 1996.
 22. Oxman AD, editor. Section VI: Preparing and maintaining systematic reviews: The Cochrane Collaboration Handbook. Oxford: Cochrane Collaboration; 1994.



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

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Aldosteronoma. Reporte de un caso y revisión bibliográfica



Zaira Eunice Montes-Osorio^{a,*}, José Manuel Aguilar-Priego^b, Lorena Soriano-Ramírez^c
y Jorge Miguel García-Salazar^d

^a Departamento de Cirugía General, Hospital General Zona Norte. SSEP, Puebla, Puebla, México

^b Departamento de Oncología Quirúrgica, Hospital General Zona Norte. SSEP, Puebla, Puebla, México

^c Departamento de Medicina Interna, Hospital General Zona Norte. SSEP, Puebla, Puebla, México

^d Departamento de Anatomía Patológica, Christus Muguerza® Hospital Betania, Puebla, Puebla, México

Recibido el 9 de octubre de 2014; aceptado el 6 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 16 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Aldosteronoma;
Hiperaldosteronismo
primario;
Adrenalectomía
laparoscópica

Resumen

Introducción: El aldosteronoma o adenoma productor de aldosterona es un tumor de la corteza suprarrenal que secreta aldosterona y es una causa de hipertensión quirúrgicamente tratable. Por lo menos el 2% de los pacientes con hipertensión pueden presentar un aldosteronoma.

Caso clínico: Mujer de 45 años con hipertensión arterial secundaria de 17 años de evolución, manejada con 4 clases de antihipertensivos. Presentó un evento vascular cerebral hemorrágico y signos de hidrocefalia por crisis hipertensiva, con evidencia tomográfica de un tumor en la glándula suprarrenal izquierda con una relación renina/aldosterona de 10.3 y prueba de supresión salina determinante de hiperaldosteronismo primario. La paciente fue sometida a adrenalectomía izquierda por medio de laparoscopia con una evolución favorable y normalización de sus cifras tensionales.

Conclusiones: La hipertensión arterial es la manifestación principal del hiperaldosteronismo primario, suele ser de moderada a severa y puede durar desde meses hasta décadas. Debe sospecharse la presencia de este proceso patológico en los casos de hipertensión resistente al tratamiento (cifras tensionales no controladas en un paciente tratado con 3 o más antihipertensivos, incluido un diurético), ante la presencia de hipopotasemia en forma espontánea y en pacientes con eventos vasculares cerebrales precoces o con antecedentes familiares, así como ante el hallazgo de un tumor a nivel de la glándula suprarrenal (incidentaloma) en un paciente hipertenso.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Departamento de Cirugía General, Hospital General Zona Norte, Servicios de Salud del Estado de Puebla, 88 Poniente y 7 Norte Infonavit San Pedro, Puebla C.P. 72230, México. Teléfono: (52+) 22-23-67-92-84.

Correo electrónico: drazaireunice@gmail.com (Z.E. Montes-Osorio).

KEYWORDS

Aldosteronoma;
Primary
hyperaldosteronism;
Laparoscopic
adrenalectomy

Aldosteronoma. A case report and literature review**Abstract**

Introduction: Aldosteronoma or aldosterone-producing adenoma is a tumour of the adrenal cortex that secretes aldosterone and is a surgically curable cause of hypertension. At least 2% of the patients with hypertension may have an aldosteronoma.

Clinical case: A 45-year female patient with a history of secondary hypertension of 17 years onset, managed with 4 anti-hypertensive agents. She experienced a haemorrhagic stroke with signs of hydrocephalus caused by a hypertensive crisis, with CT evidence of a tumour in the left adrenal gland, with an aldosterone-to-renin ratio of 10.3 and saline-suppression test consistent with primary hyperaldosteronism. The patient underwent laparoscopic left adrenalectomy, with satisfactory progress and blood pressure values returning to normal.

Conclusions: Hypertension is the main manifestation of primary aldosteronism, is usually moderate to severe, and can last from months to decades. Presence of this condition should be suspected in cases of treatment-resistant hypertension (uncontrolled blood pressure values in a patient receiving 3 or more anti-hypertensive medications, including a diuretic), upon spontaneous onset of hypokalaemia, and in patients with early strokes or with a family history, as well as upon the discovery of a tumour in the adrenal gland (incidentaloma) in a hypertensive patient.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El aldosteronoma, o adenoma productor de aldosterona, es un tumor de la corteza suprarrenal que secreta aldosterona y es una causa de hipertensión quirúrgicamente tratable. Por lo menos el 2% de los pacientes con hipertensión pueden ser portadores de un aldosteronoma¹. La resistencia a los anti-hipertensivos y la presencia de hipertensión refractaria son características comunes del aldosteronismo primario atribuibles a la presencia de un aldosteronoma. Normalmente este tipo de adenomas se presentan en forma aislada, pero en raras ocasiones pueden ser bilaterales. Los aldosteronomas son menores de 2.0 cm de diámetro, dentro de un rango de 1.5 a 2.0 cm².

El hiperaldosteronismo primario, también denominado síndrome de Conn, se caracteriza clínicamente por hipertensión arterial intratable e hipopotasemia³. La incidencia de tumores en la glándula suprarrenal descubiertos por CT abdominal es de entre el 0.6 y el 1.3%, y la incidencia en autopsias de pacientes que no presentaron evidencia de enfermedad suprarrenal se encuentra entre el 1.4 y el 9%^{4,5}.

Caso clínico

Mujer de 45 años, originaria de Nicaragua y residente de Puebla, con escolaridad secundaria. La paciente es asmática desde los 10 años, alérgica a los AINE (ketorolaco) y a las cefalosporinas. Padece hipertensión arterial secundaria de 17 años de evolución, la cual fue manejada inicialmente con telmisartán 40 mg cada 24 h. Su tratamiento actual consta de hidralazina 30 mg cada 8 h, prazosina 4 mg cada 6 h, espironolactona 100 mg cada 24 h, verapamilo 160 mg cada 6 h y metoprolol 200 mg cada 12 h. Presentaba antecedentes de

6 embarazos, 5 de ellos atendidos por cesárea y un aborto, así como preeclampsia severa en los 2 últimos embarazos.

En los últimos 2 años su padecimiento había evolucionado con hipertensión arterial sistémica inadecuadamente controlada, cefalea intensa de localización occipital refractaria a los analgésicos, así como ataque al estado general. Dos meses antes había experimentado un evento vascular cerebral hemorrágico en el hemisferio cerebeloso izquierdo con irrupción al sistema ventricular, lo cual derivó en hidrocefalia. La paciente fue sometida a una craneotomía con drenaje de hematoma más ventriculostomía, lo cual condicionó su ingreso a unidad de cuidados intensivos. Posteriormente su evolución fue tórpida, de modo que se inició un protocolo de hipertensión arterial secundaria.

A la exploración física no se encontró ninguna anomalía relevante. Los exámenes de laboratorio reportaron anemia en la citología hemática (10 g/dl), electrolitos séricos sin hipopotasemia (K: 4.7 mmol/l), metanefrinas normales, cortisol sérico de 12.2 g/24 h, aldosterona sérica de 23.2 ng/dl y una relación renina plasmática (ng/ml)/ aldosterona (ng/dl) de 10.35 ng/dl (los rangos normales para la aldosterona sérica en bipedestación son de 4.0-31 ng/dl, y en decúbito de 1.0-16 ng/dl, en tanto que el valor de corte de la relación aldosterona/renina plasmática expresada en ng/dl y ng/l es de 3.8).

Una prueba de infusión salina (+) confirmó la autonomía en la producción de aldosterona, con un resultado de aldosterona sérica postinfusión de 189.5 pg/ml = 18.95 ng/dl.

Se realizó una tomografía axial computarizada (TAC) contrastada de abdomen, la cual mostró evidencia de un tumor de 3 cm en la glándula suprarrenal izquierda (fig. 1).

Dado que se concluyó que se trataba de un aldosteronoma izquierdo, la paciente fue sometida a adrenalectomía laparoscópica izquierda.



Figura 1 TAC de suprarrenales. Se observa la presencia de masa tumoral de 3.0 cm de diámetro en la glándula suprarrenal izquierda.

El estudio histopatológico de la pieza quirúrgica de aspecto nodular de 3.0×2.0 cm, con superficie lisa, opaca y de coloración amarillenta, se reportó como una neoplasia benigna de estirpe epitelial originada en la corteza suprarrenal, constituida por células poligonales con núcleo redondo, algunos con hiperchromatismo y atipia leve; estas células se encontraban dispuestas en grupos o cordones aislados separados por finos tabiques fibrovasculares, de modo que se concluyó que se trataba de un adenoma de corteza suprarrenal izquierda (figs. 2-5).

La paciente actualmente presenta una buena evolución y se encuentra clínicamente estable, solo mantiene el uso de metoprolol con tratamiento antihipertensivo a dosis mínimas.

Discusión

El hiperaldosteronismo primario es una causa común y tratable de hipertensión secundaria, y puede ser diagnosticado en entre el 5 y el 18% de los pacientes hipertensos. Jerome W. Conn, endocrinólogo de la Universidad de Michigan,

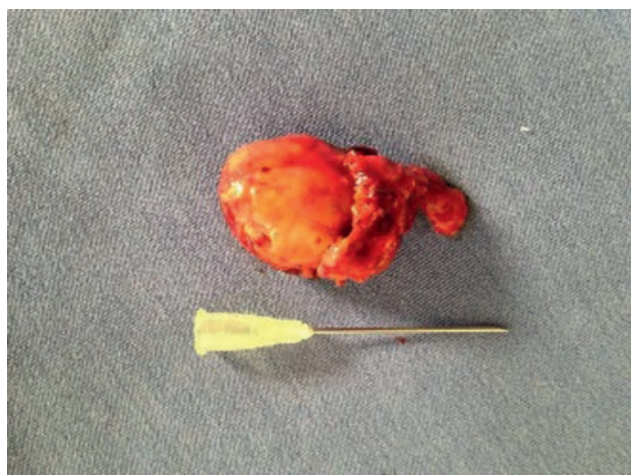


Figura 2 Pieza quirúrgica de 3.0×2.0 cm con superficie lisa, opaca y de coloración amarillenta.

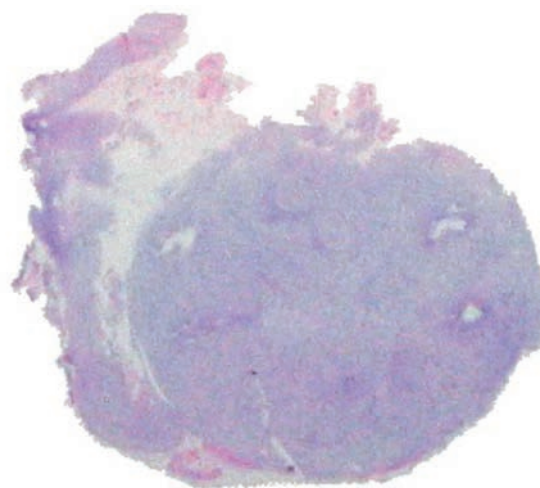


Figura 3 Corte histopatológico de la pieza quirúrgica que demuestra una neoplasia de estirpe epitelial con bordes bien delimitados.

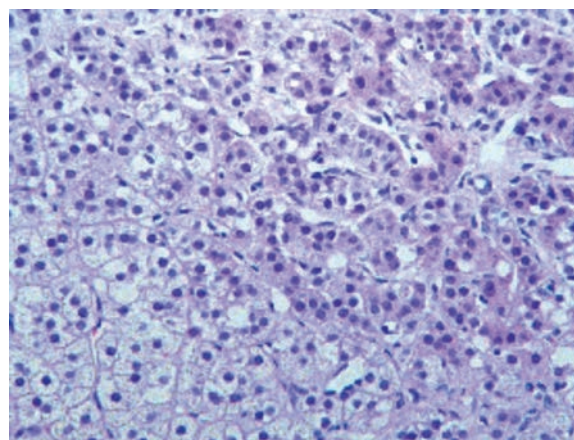


Figura 4 Se muestra el tipo de células poligonales con núcleo redondo, algunos de ellos con hiperchromatismo y atipia leve.

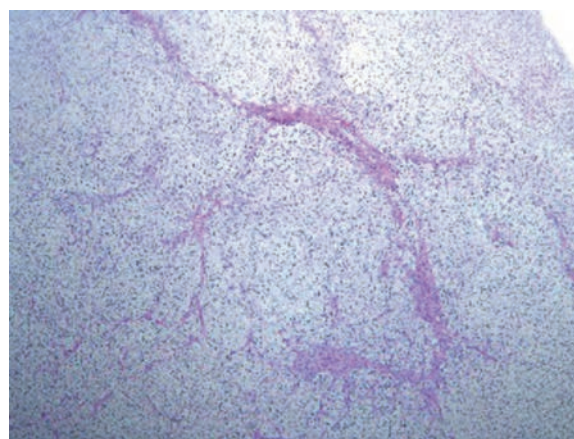


Figura 5 Las células se encuentran dispuestas en grupos o cordones separados por finos tabiques fibrovasculares.

describió en 1955 el caso de un paciente que presentó hipertensión resistente e hipopotasemia mencionando por primera vez la presencia de hiperaldosteronismo por un adenoma suprarrenal⁶.

El exceso de aldosterona se ha vinculado a trastornos sistémicos a nivel cardiovascular, renal y vascular en un 30% de los casos, además de ser causa de hipopotasemia e hipertensión⁷.

La aldosterona ocasiona un aumento de la absorción de sodio a nivel renal, lo cual produce un incremento en el volumen intravascular que incrementa la presión arterial. A nivel cardiovascular se produce un aumento de volumen del ventrículo izquierdo e hipertrofia por presencia de fibrosis y producción de colágeno a nivel del tabique interventricular por efecto de la aldosterona⁸.

Milliez et al. demostraron en un estudio retrospectivo un notorio incremento en la incidencia de eventos vasculares cerebrales (12.9% vs. 3.4%) y fibrilación auricular (7.3% vs. 0.6%) en pacientes con hiperaldosteronismo primario en comparación con pacientes con hipertensión idiopática⁹.

El diagnóstico del hiperaldosteronismo primario se centra en confirmar que el exceso de secreción de aldosterona es autónomo del eje renina-angiotensina¹⁰.

La determinación aislada de la aldosterona plasmática (AP, ng/dl) o la actividad de la renina plasmática (ARP, ng/ml) han sido aceptadas para la detección de aldosteronismo primario¹¹. Antes de efectuar la detección es necesario suspender la administración de espironolactona y eplerenona (antagonistas de los receptores de mineralocorticoides) por unas 4 a 6 semanas^{2,4,7,8,10}.

De este modo, en el diagnóstico del aldosteronismo primario es importante demostrar un valor suprimido de la actividad de la renina plasmática y un valor elevado de la relación AP/ARP. Las muestras deben ser obtenidas entre las 8 y las 10 a.m. después de que el paciente haya permanecido sentado por cuando menos 15 min y no necesariamente después de estar recostado por 2 h como indicaba el protocolo original^{7,10,12}.

La presencia de aldosteronismo primario puede confirmarse demostrando la ausencia de supresión de los niveles de aldosterona tras la carga de sal¹³. Esto puede demostrarse en 2 formas: a) indicar a los pacientes que deben añadir una cucharadilla de sal a sus alimentos de la ingesta diaria y consumir alimentos salados por 72 h, y b) efectuar la prueba de supresión con una infusión de solución salina isotónica de 300 a 500 ml/h por 4 h^{2,9}.

El tratamiento de este tipo de neoplasias es quirúrgico y requiere monitorización cuidadosa de las cifras de potasio ante el hipoaldosteronismo subsecuente durante al menos 4 semanas. A pesar de que se ha descrito que la hipertensión arterial se resuelve en un periodo de entre una y 3 semanas, los pacientes con hiperplasia unilateral parecen responder rápidamente al tratamiento quirúrgico¹⁴⁻¹⁶.

La adrenalectomía laparoscópica es un gran avance en la tecnología laparoscópica. Dentro de los beneficios que se reportan figuran: una disminución de la pérdida sanguínea durante el procedimiento, mejor control hemodinámico en el transoperatorio y una reducción de la estancia intrahospitalaria^{15,17,18}.

En 1992, Michael Gagner anunció la primera adrenalectomía laparoscópica en Estados Unidos^{5,19}, en tanto que en Francia hizo lo propio Joseph Petelin^{20,23}, y desde

entonces la técnica ha sido utilizada ampliamente, convirtiéndose en el procedimiento de referencia para la adrenalectomía^{17,21-23}.

La ubicación retroperitoneal de las glándulas suprarrenales las hace accesibles a través de una variedad de accesos quirúrgicos: transabdominal, retroperitoneal o por ambos flancos, ya sea mediante laparoscopia o cirugía abierta^{1,2,17,24,25}.

Murphy et al., en un análisis del periodo de 1998 a 2006 con un total de 40,363 pacientes con una media de edad de 54 años, de los cuales en el 83% la adrenalectomía se efectuó por patologías benignas^{26,27}, determinaron un aumento del total anual de adrenalectomías de 3,241 en 1998 a 5,323 en 2006, concluyendo que la adrenalectomía se realiza cada vez más en todo el mundo tanto para patologías benignas como para patologías malignas²⁷.

Los tumores de la glándula suprarrenal son frecuentes, con una prevalencia estimada del 5% en los exámenes de TAC abdominal y torácica. Con el creciente número de estudios de imagen disponibles, la detección de tumores suprarrenales ha ido en aumento de manera acelerada, lo cual explica el incremento en el número anual de adrenalectomías descrito entre 1998 y 2006 en Estados Unidos^{28,29}.

Durante la evaluación de un tumor de glándulas suprarrenales se deben abordar 3 preguntas básicas: a) ¿Es el tumor hormonalmente activo?, b) ¿Tiene la lesión características radiológicas sugestivas de una lesión maligna?, y c) ¿Presenta el paciente antecedentes de lesiones malignas previas?². Finalmente, concluimos que el paciente debe ser abordado para identificar tumores hormonalmente activos investigando la presencia de hipercortisolismo y/o aldosteronismo (si es hipertenso) o de un feocromocitoma. En esta revisión de la literatura se reveló que aproximadamente el 80% de los pacientes con incidentalomas son portadores de un adenoma endocrinológicamente inactivo, en tanto que un 5% presentan síndrome de Cushing subclínico, otro 5% son portadores de feocromocitomas, en tan solo un 1% se encuentra un aldosteronoma, menos del 5% son portadores de un carcinoma de glándulas suprarrenales y un 2.5% presentan una lesión metastásica^{30,31}.

Conclusiones

La hipertensión arterial es la manifestación principal del hiperaldosteronismo primario, suele ser de moderada a severa y puede durar desde meses hasta décadas. Debe sospecharse la presencia de este proceso patológico en los casos de hipertensión resistente al tratamiento (cifras tensionales no controladas en un paciente tratado con 3 o más antihipertensivos, entre ellos un diurético), ante la presencia de hipopotasemia en forma espontánea y en pacientes con eventos vasculares cerebrales precoces y antecedentes familiares. El hallazgo de un tumor a nivel de la glándula suprarrenal (incidentaloma) en un paciente hipertenso debe ser motivo para identificar su actividad hormonal. Asimismo, antes de considerar la resección quirúrgica se debe tener un alto grado de certeza en el diagnóstico, con el apoyo de una combinación de estudios bioquímicos y radiográficos.

En cuanto al abordaje quirúrgico, la adrenalectomía laparoscópica ofrece resultados superiores en comparación con la adrenalectomía abierta en términos de tiempo quirúrgico,

pérdida sanguínea, retorno de la función intestinal, duración de la estancia intrahospitalaria y recuperación funcional del paciente. Por tales motivos, la disponibilidad de laparoscopia avanzada en las instituciones públicas de salud ha dado lugar a un incremento significativo en el número de adrenalectomías realizadas.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

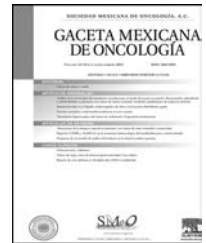
Referencias

1. Brunaud LA, Duh Quan-Yang A. Aldosteronoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2002;3:327-33.
2. Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al. American Association of Clinical Endocrinologist and American Association of Endocrine Surgeons Medical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentalomas. *Endocr Pract*. 2009;15 Suppl 1.
3. Michael D. Transcatheter alcohol embolization of an aldosteronoma. *Semin Intervent Radiol*. 2007;24:96-9.
4. Arnold D, Blumoff RJ, Burt K. Evaluation and management of incidental adrenal mass. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2003;16:7-12.
5. Vigilljus B, Kryzauskas M, Simutis G, Sileikis A, Strupas K. Surgical treatment options for aldosteronomas. *Videosurgery Miniinv*. 2012;4:260-7.
6. Aronova A, Fahey JT, Zarnegar R. Management of hypertension in primary aldosteronism. *World J Cardiol*. 2014;6:227-33.
7. Hood S, Canno J, Foo R, Brown M. Prevalence of primary hyperaldosteronism assessed by aldosterone/renin ratio and spironolactone testing. *Clin Med*. 2005;5:55-60.
8. Rossi G, Sechi L, Giacchetti G, Ronconi V, Strazzullo P, Funder J. Primary aldosteronism: Cardiovascular, renal and metabolic implications. *Trends Endocrinol Metab*. 2008;19:88-90.
9. Milliez P, Gired X, Plouin P, Blacher J, Safar M, Mourad J. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J AM Coll Cardiol*. 2005;45:1243-8.
10. Young WJ. Minireview: Primary aldosteronismo-changing concepts in diagnosis and treatment. *Endocrinology*. 2003;144:2208-13.
11. Fardella C, Moss L, Gómez-Sánchez C, Soto J, Gómez L. Primary hyperaldosteronism in essential hypertensives: Prevalence, biochemical profile, and molecular biology. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1863-7.
12. Funder JW, Carey MR, Fardella C, Gómez-Sánchez CE, Mantero F, Stowasser M, et al. Case Detection, Diagnosis and Treatment of Patients with Primary Aldosteronism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93:3266-81.
13. Schwartz G, Turner S. Screening for primary aldosteronim in essential hypertension: Diagnostic accuracy of the ratio of plasma aldosterone concentration to plasma renin activity. *Clin Chem*. 2005;51:386-94.
14. Ferreria-Hermosillo A, Hernández-Martínez AF, Hernández-García I, Molina-Ayala M. Hiperaldosteronismo primario (HAP) por hiperplasia suprarrenal unilateral (HSU). Reporte de dos casos. *Gac Med Mex*. 2013;149:668-72.
15. Shen W, Lim R, Iperstein E. Laparoscopic vs open adrenalectomy for the treatment of primary hyperaldosteronism. *Arch Surg*. 1999;134:628-32.
16. Amar L, Plouin P, Steichen O. Aldosterone-producing adenoma and other surgically correctable forms of primary aldosteronism. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:115.
17. Gulla N, Patrìti A, Fabri B, Lazzarini F, Tristano B. Surgical technique and haemodynamic changes in adrenalectomy for secreting neoplasia. Personal experience and review of the literature. *Minerva Chir*. 2003;58:87-92.
18. Kapoor A, Morris T, Rebello R. Guidelines for management of the incidentally discovered adrenal mass. *Can Urol Assoc J*. 2011;5:241-7.
19. Gagner M, Pomp A, Heniford B, Pharand D, Lacroix A. Laparoscopic adrenalectomy: Lessons learned from 100 consecutive patients. *Ann Surg*. 1997;226:238-47.
20. Jukka-Sirén M. A clinical study on incidentaloma, aldosteronomas and laparoscopic [tesis doctoral]. Institute of Clinical Medicine, Faculty of Medicine, University of Helsinki; 1999.
21. Martin K, Piero FA, Wenfer F, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy results of 560 procedures in 520 patients. *Surgery*. 2006;140:943-50.
22. Perier N, Kennamer D, Bao R, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy: preferred technique for removal of benign tumors and isolated metastases. *Ann Surg*. 2008;248:666-74.
23. Dicckson P, Alex G, Ramirez-Ayala M, et al. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy is a safe and effective alternative to transabdominal laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgery*. 2011;150:452-8.
24. Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow up study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;70:674-9.
25. Berber E, Tellioglu G, Harvey A, Mitchell J, Milas M, Siperstein A. Comparison of laparoscopic transabdominal lateral versus posterior retroperitoneal adrenalectomy. *Surgery*. 2009;146:621-6.
26. Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher K, Hope WW, Richardson W. Guidelines for the minimally invasive treatment of adrenal pathology. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons; 2011.
27. Murphy M, Witkowski E, Sing-Chau N, et al. Trends in adrenalectomy: a recent national review. *Surg Endosc*. 2010;24:2518-26.
28. Donatini G, Caiazzo R, Cao C, et al. Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): A retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:284.
29. Tsujihata M, Nonomura N, Tsujimura A. Laparoscopic adrenalectomy for primary hyperaldosteronism: Clinical experience with 60 cases. *J Endourol*. 2006;20:262-5.
30. Gajraj H, Young A. Adrenal incidentaloma. *Br J Surg*. 1993;80:422-6.
31. Kloss R, Gross M, Francis I, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endocr Rev*. 1995;16:460-84.



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

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Lipoma retrofaríngeo causante de apnea del sueño y disfagia



Antonio Palomeque López^{a,*}, Hernán José Ramírez^a, Sergio Vásquez Ciriaco^b,
José Manuel Matías Salvador^a, Néstor Cruz López^a y Mario Méndez Maldonado^a

^a División de Cirugía, Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso», Oaxaca, México

^b Cirujano Oncólogo, Hospital Regional de Alta Especialidad, Oaxaca, México

Recibido el 25 de noviembre de 2014; aceptado el 6 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 23 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Lipoma;
Espacio
retrofaríngeo;
Disfagia;
Lipoma retrofaríngeo

Resumen Los lipomas son los tumores mesenquimatosos más frecuentes. Pueden aparecer a cualquier edad y en cualquier localización. Su aparición en cabeza y cuello es relativamente rara, más aún la localización en el espacio retrofaríngeo. Estos lipomas tienden a evolucionar asintomáticos hasta que su tamaño causa síntomas compresivos. El diagnóstico se establece por tomografía y resonancia magnética. El tratamiento es quirúrgico y el tipo de abordaje dependerá de la localización del lipoma.

Presentamos el caso de una mujer de 75 años, con aumento de volumen de 2 años de evolución progresiva e indolora en las caras anterior y lateral del cuello y que en los últimos 6 meses causa disfagia a sólidos, así como ronquidos y sensación de ahogo por las noches. En la tomografía se identifica lesión hipodensa en el espacio retrofaríngeo y extensión a espacios parafaríngeos compatible con lipoma retrofaríngeo. Es sometida a resección quirúrgica. El reporte histológico confirma que se trata de un lipoma. En su evolución posquirúrgica presentó disfonía, la cual remitió en forma espontánea en 3 meses.

Los lipomas retrofaríngeos son neoplasias sumamente raras con un excelente pronóstico, dependiendo de la morbilidad asociada al procedimiento quirúrgico seleccionado para su resección.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: Porfirio Díaz N.° 400, Col. Reforma. C.P. 68050 Oaxaca de Juárez, Oaxaca, México. Tel.: +951 5151300.
Correo electrónico: drpalomequeonco@yahoo.com.mx (A. Palomeque López).

KEYWORDS

Lipoma;
Retropharyngeal
space;
Dysphagia;
Retropharyngeal
lipoma

Retropharyngeal lipoma causing sleep apnea and dysphagia

Abstract Lipomas are the most common mesenchymal tumours. They may appear at any age and body location. Its appearance in the head and neck is relatively uncommon, and even rarer in the retropharyngeal space. These lipomas are often asymptomatic until their size causes compressive symptoms. Diagnosis is established by means of computed tomography (CT) or magnetic resonance imaging. Surgical excision is the treatment of choice, and the type of approach will depend on the location of the lipoma.

The case is reported on a 75-year-old female presenting with a 2-year history of progressive, painless enlargement of a mass in the anterior and posterior neck that caused dysphagia to solid food, as well as snoring and shortness of breath at night in the previous 6 months. The CT scan showed a hypodense lesion in the retropharyngeal space, extended to parapharyngeal area, consistent with retropharyngeal lipoma. The patient underwent surgical excision. The histology report confirmed the previous diagnosis of lipoma. Postoperatively, she experienced dysphonia, which resolved spontaneously in 3 months.

Retropharyngeal lipomas are very rare neoplasms with an excellent prognosis that depends on the morbidity associated with the surgical procedure selected for their excision.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Los lipomas son las neoplasias mesenquimales más frecuentes. Pueden aparecer a cualquier edad y en cualquier localización anatómica. Pueden ser encapsulados o infiltrantes. La mayoría de estas neoplasias son subcutáneas o submucosas y rara vez aparecen en espacios profundos. Los lipomas de cabeza y cuello representan menos del 15% de este tipo de neoplasias. La presentación en el espacio retrofaríngeo solo se ha descrito en unos cuantos reportes a nivel mundial. Debido a su lento crecimiento, estas lesiones producen síntomas hasta que su tamaño causa compresión de la vía aérea o digestiva. Los síntomas van desde disfagia ligera, disnea, apnea del sueño y, cuando las lesiones son infiltrantes o prevertebrales, pueden causar síntomas neurológicos. El diagnóstico se establece por medio de estudios de imagen, básicamente tomografía computarizada o resonancia magnética. El tratamiento es quirúrgico y existen diversas vías de abordaje, con distintas indicaciones y morbilidades, dependiendo de la localización del lipoma. El pronóstico es bueno.

Presentamos el caso de una paciente de 75 años de edad con diagnóstico de lipoma retrofaríngeo de gran volumen que fue sometida a resección quirúrgica mediante un abordaje anterolateral prevascular, lo cual requirió de la movilización completa de la faringe. La evolución posquirúrgica se caracterizó por disfonía severa y disfagia ligera, ambas transitorias.

Presentación del caso

Paciente femenino de 75 años de edad, con antecedentes de hemitiroidectomía derecha 18 años atrás, con reporte histológico de bocio coloide. Presentaba hipertensión y diabetes de larga evolución controladas con tratamiento. Refería la presencia de tumoración en cuello en el triángulo anterior

bilateral y a nivel central de 2 años de evolución, indolora, sin síntomas agregados y de crecimiento lento. En el curso de los 3 meses previos había comenzado a experimentar síntomas de disfonía leve, disfagia leve a sólidos y ronquidos con sensación de ahogo durante el sueño, así como accesos esporádicos de tos no productiva. Fue referida a esta unidad por sospecha de bocio coloide recidivante. En la exploración se identificó una lesión difusa y reblandecida que abarcaba ambos triángulos musculares del cuello, no dolorosa. La exploración de cavidad oral mostró la protrusión de toda la pared posterior de la faringe (fig. 1). La tomografía computarizada de cuello reveló la presencia de una masa hipodensa indicativa de lipoma en el espacio retrofaríngeo con extensión a ambos espacios parafaríngeos y que se extendía desde la base del cráneo hasta la base del cuello, con un área discretamente más densa indicativa de fibrosis (fig. 2).

La paciente fue sometida a cervicotomía anterolateral con acceso prevascular, identificando la lesión característica de un lipoma multilobulado de aproximadamente 15 cm en su diámetro mayor (figs. 3 y 4), el cual se encontraba parcialmente fijo a la pared posterior de la faringe (fig. 5). Durante el procedimiento se identificaron intencionalmente los nervios laríngeos recurrentes.

La evolución posoperatoria de la paciente transcurrió con una marcada disfonía transitoria de aproximadamente 3 meses de duración y una muy ligera disfagia que duró 2 semanas. El reporte histológico correspondió a un lipoma con áreas limitadas de fibrosis (fig. 6). A 2 años de seguimiento no se ha evidenciado recurrencia de la lesión y la paciente permanece asintomática.

Discusión

Los lipomas son tumores subcutáneos o submucosos generalmente encapsulados que se localizan la mayoría de las veces



Figura 1 Aspecto clínico de la lesión, previo al inicio de la cirugía. Se puede observar el aumento de volumen secundario al tumor de forma bilateral.

en el tejido subcutáneo. También existen los lipomas infiltrantes que por lo regular se extienden a través del músculo esquelético y los tejidos subyacentes, confiriendo a estos un mayor riesgo de recidiva de hasta un 62% tras su resección¹.

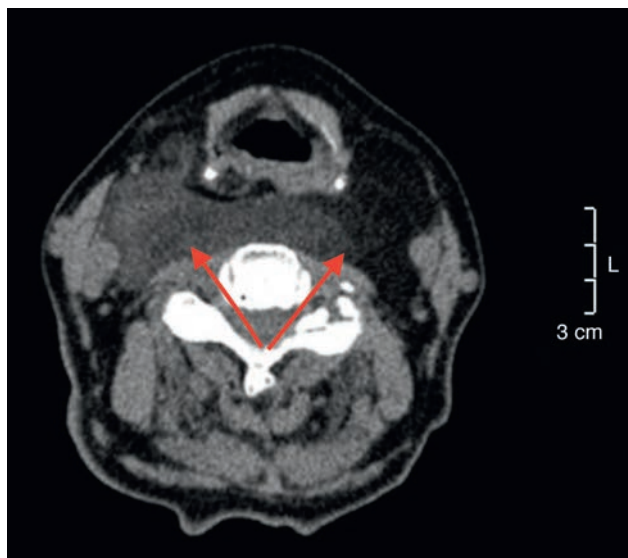


Figura 2 Tomografía computarizada donde se observa la lesión (flechas) en el espacio retrofaríngeo y extensión a ambos espacios parafaríngeos. Se observan los 2 componentes del tumor: el fibroso y el de tejido graso.

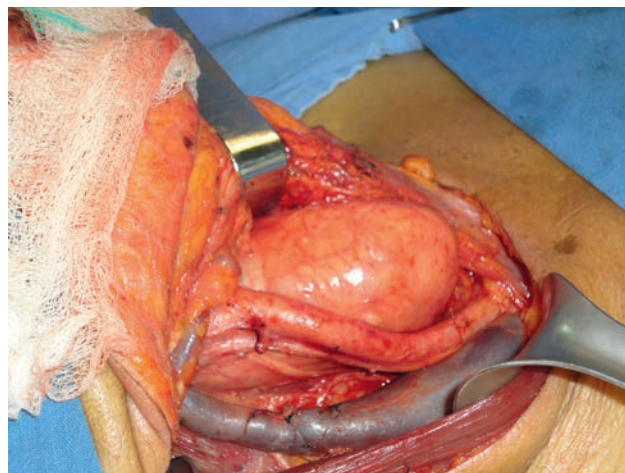


Figura 3 Se observa el abordaje quirúrgico anterolateral pre-vascular identificando la lesión lobulada y encapsulada, la cual se extiende por la cara posterior de la faringe; también se observa su presencia adyacente a la vaina carotídea.

Solo entre el 10 y el 15% de los lipomas se presentan en la región de cabeza y cuello, siendo el triángulo posterior la ubicación más frecuente².

Los lipomas retrofaríngeos son sumamente raros. Se han descrito apenas un poco más de 30 casos en la literatura desde 1800 hasta el año 2000³.

Generalmente descritos como lipomas retrofaríngeos, en realidad se pueden originar en 2 espacios distintos: el espacio retrofaríngeo, donde ha sido más frecuente su descripción, y el espacio prevertebral, localizado entre la fascia prevertebral y las vértebras y que se extiende desde la base del cráneo hasta el cóccix.

A diferencia de los lipomas del espacio retrofaríngeo, que suelen ser de crecimiento lento y que tienden a ser grandes lesiones cuando ya ocasionan síntomas, los lipomas prevertebrales, más raros aun, pueden afectar a las raíces nerviosas y causar síndromes de radiculopatías incluso

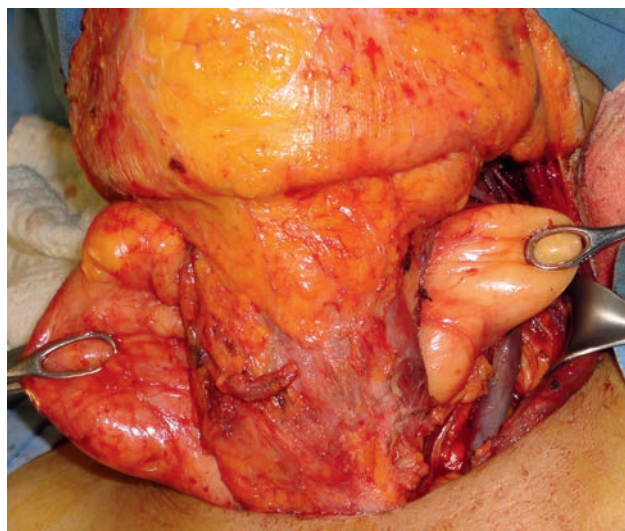


Figura 4 Se puede observar la lesión, con extensión bilateral a espacios parafaríngeos, localizada por detrás de la faringe.

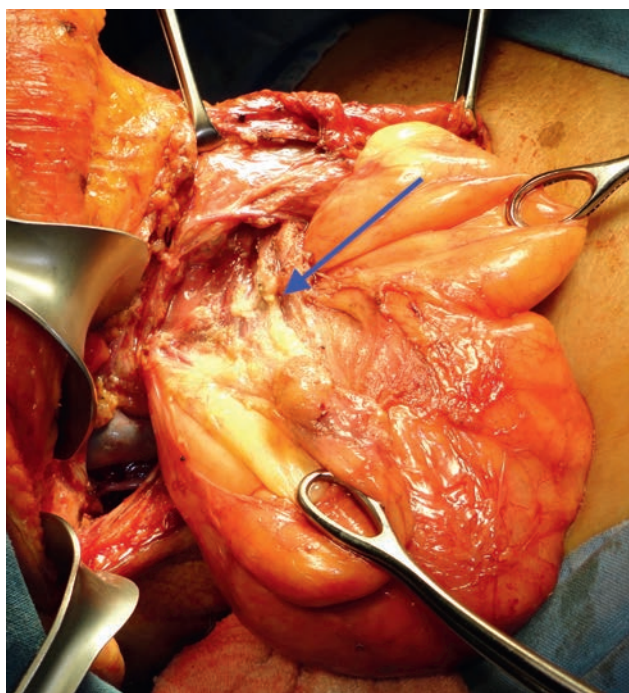


Figura 5 Se observa una pequeña porción del lipoma con comportamiento infiltrante adherido a la pared posterior de la faringe (flecha).

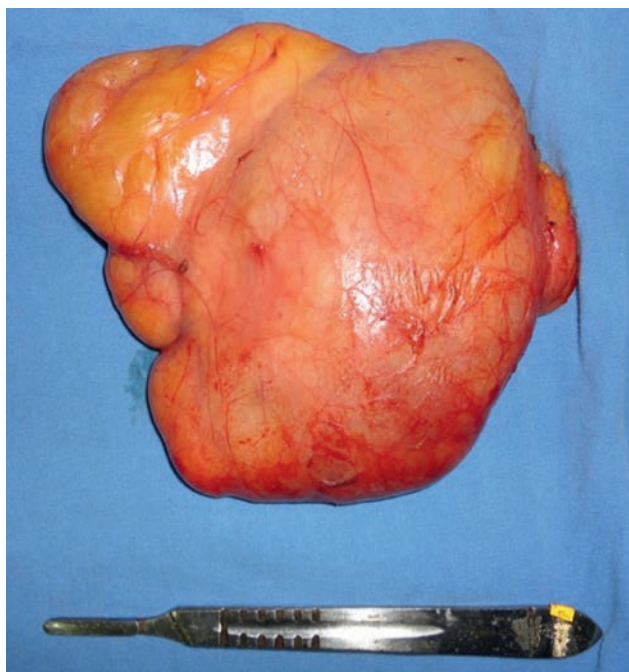


Figura 6 Aspecto de la pieza una vez realizada la resección.

cuando son de tamaño pequeño⁴. Dado que este tipo de tumores se pueden extender desde la base del cráneo hasta el mediastino superior, pueden causar una amplia variedad de síntomas dependiendo de la porción de la vía aerodigestiva que afecten. Sus síntomas suelen ser inespecíficos,

desde una protrusión en la faringe posterior hasta disfagia, disnea obstructiva o apnea del sueño⁵. Es de vital importancia descartar otras causas de obstrucción aerodigestiva, sobre todo en pacientes añosos, donde la patología maligna o las alteraciones neuromusculares son las principales causas. Los lipomas retrofaríngeos son extremadamente raros.

Las características radiológicas de los lipomas pueden establecerse por medio de tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM). En la TAC no contrastada se aprecian como lesiones homogéneas de baja densidad de entre (-60 a -120 HU). En la RM aparecen como lesiones de alta intensidad en T1 y de intensidad grasa en T2⁶. La RM puede proporcionar información adicional, como la relación de la lesión con los músculos prevertebrales, indicar la posible presencia de un liposarcoma o descartar invasión al canal medular o a las raíces nerviosas. Por tanto, la RM parece ser el estudio de elección en estos casos⁷.

Rara vez está indicada la toma de una biopsia transoperatoria, ya que con estudios de imagen adecuados prácticamente se puede llegar a establecer el diagnóstico. Sin embargo, ante la sospecha de otro tipo de patología, es conveniente realizar una biopsia por aspiración con aguja fina, aunque se debe tener en cuenta que esta difícilmente podrá diferenciar entre un lipoma y un liposarcoma.

Como se mencionó previamente, cuando se presentan síntomas por la presencia de un lipoma retrofaríngeo, por lo regular este es de tal volumen, que llega a causar compresión de las estructuras adyacentes; sin embargo, consideramos que aun cuando estos sean pequeños y asintomáticos, incluso en personas jóvenes, debe realizarse la resección, puesto que eventualmente la lesión presentará crecimiento y síntomas subsecuentes. Solo se manejará con observación en aquellos pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico por comorbilidad⁸. En estos casos se debe llevar a cabo una vigilancia estrecha a fin de descartar crecimiento de la neoplasia o incremento de la sintomatología⁹.

El tratamiento de los lipomas retrofaríngeos es quirúrgico y consiste en su completa resección, siendo más fácil esto en los lipomas encapsulados. El abordaje quirúrgico de los lipomas retrofaríngeos puede ser transoral, anterolateral y anterolateral retrovascular.

El abordaje transoral ofrece una exposición adecuada de la parte más craneal de la columna, se acompaña de glossectomía y mandibulotomía paramediana con movilización (*swing*) mandibular, lo cual incrementa considerablemente la morbilidad asociada, motivo por el cual ha caído en desuso¹⁰. Sin embargo, algunos autores sugieren el abordaje transoral sin la realización de mandibulotomía, argumentando que debido al encapsulamiento de los lipomas, estos pueden ser resecados mediante faringotomía posterior longitudinal con bajos índices de morbilidad⁸. El abordaje retrofaríngeo anterolateral es una excelente opción para los niveles cervicales bajos; sin embargo, se complica en el caso de las lesiones más altas. Proporciona una exposición sumamente adecuada de la vaina carotídea, así como del espacio parafaríngeo y las paredes laterales de hipofaringe, esófago, tráquea y laringe. Las complicaciones de este abordaje se relacionan con la delicadeza de las estructuras que se manipulan y entre los problemas más frecuentes figuran la perforación faríngea, lesiones vasculares a la

yugular o carótida, lesiones nerviosas al vago, al laríngeo superior y laríngeo recurrente, al hipogloso, al simpático cervical y a las ramas mandibular y cervical del nervio facial.

El abordaje retrovascular puede realizarse sobre el borde anterior o posterior del músculo esternocleidomastoideo y la vaina carotídea. Es adecuado para los niveles bajos del cuello. De la misma forma que en el abordaje lateral anterior, es preciso proceder con suma cautela para no afectar las estructuras neurovasculares del cuello¹¹.

Es muy importante mantener una adecuada comunicación y contar con una valoración preanestésica adecuada en estos casos, debido a que los lipomas de gran tamaño pueden dificultar la intubación de los pacientes y deben considerarse técnicas de intubación alternativas como la asistida por fibra óptica¹².

La resección completa del lipoma hará que remitan los síntomas ocasionados por el mismo y la recuperación será rápida, aunque en algunos casos, la disfonía y la sensación de disfagia pueden perdurar por algunos meses debido a la manipulación de la faringe y de algunas estructuras nerviosas de la fonación. En términos generales, se ha descrito una tasa de recurrencia hasta del 5% para los lipomas en el área de cabeza y cuello, motivo por el cual es recomendable dar seguimiento a estos casos¹³.

Conclusiones

Los lipomas de localización retrofaríngea son neoplasias benignas sumamente raras que muestran un crecimiento lento a través del tiempo. La sintomatología obedece al gran volumen que pueden alcanzar y está relacionada con la compresión de las estructuras adyacentes. El tratamiento es quirúrgico y el tipo de abordaje dependerá de la localización de la lesión y la experiencia del cirujano. El pronóstico es sumamente favorable.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Los autores no recibieron ningún patrocinio para la realización del presente artículo.

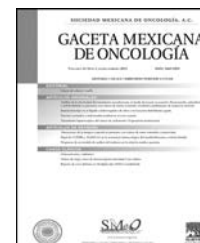
Referencias

1. Alex S, John WWE, Edgar DS. Radiographic assessment of the infiltrating retropharyngeal lipoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125:658–60.
2. Jean EA, Eduarda C, Prassana V, et al. A rare prevertebral ordinary lipoma presenting as obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Sug.* 2008;134(9):1001–3.
3. Akhtar J, Shaykhon M, Croker J, et al. Retropharyngeal lipoma causing dysphagia. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2001;258(9), 458–445.
4. Park JS, Shirachi I, Sato K, Ando N, Nagata K. Lipoma with dumb-bell extradural extension through the intervertebral foramen into the spinal canal. *J Neurosurg Spine.* 2005;2(1):69–71.
5. Yoshihara T, Kawano K, Mita N. Retropharyngeal lipoma causing severe dysphagia and dyspnea. *J Otolaryngol.* 1998;27:363–6.
6. Doms GC, Hricak H, Solitto, et al. Liposarcomatous tumours and tumours with fatty components: MR imaging potential and comparisons between MR and CT results. *Radiology.* 1985;157:479–83.
7. Senchenkov A, Werning JW, Staren ED. Radiographic assessment of the infiltrating retropharyngeal lipoma. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125:658–60.
8. Dennis YKC, Ming YL, Dawn TWT, et al. Retropharyngeal lipoma with parapharyngeal extension: Is transoral excision possible? *Singapore Med J.* 2013;54(9):e176–8.
9. Neil GH, Timothy AA, Gul M, et al. Retropharyngeal lipoma causing obstructive sleep apnea: Case report including five-year follow-up. *The Laryngoscope.* 2002;112:1603–5.
10. Philpott CM, Selvadurai D, Banerjee AR. Paediatric retropharyngeal abscess. *J Laryngol Otol.* 2004;118(12):919–26.
11. Whitesides TE Jr, Kelly RP. Lateral approach to the upper cervical spine for anterior fusion. *South Med J.* 1966;59(8):879–83.
12. Sameer S, Vikramjeet A. Use of the glidescope and external manipulation in airway management of an unusual retropharyngeal lipoma. *J Anaesth Clin Pharmacol.* 2010;26(4):557–8.
13. Rosell A, Garcia-Arraz G, Llaverio M. Lipoma of the retropharyngeal space. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1998;107:726–8.



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

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

El autocuidado en el diagnóstico oportuno de enfermedades



Luis Eduardo Bustamante Leija^a, César Sánchez González^b
y María del Carmen Dubón Peniche^{c,*}

^a Árbitro Médico, Sala Arbitral, CONAMED, México, D.F., México

^b Servicio Social de la Carrera de Medicina, UNAM, México, D.F., México

^c Directora de la Sala Arbitral, CONAMED, México, D.F., México

Recibido el 10 de febrero de 2015; aceptado el 6 de marzo de 2015

Disponible en Internet el 30 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Autocuidado;
Cáncer mamario;
Mastografía

Resumen Se presenta el caso de una paciente que promovió su inconformidad ante la Comisión Nacional de Arbitraje Médico, refiriendo que acudió con el médico demandado a realizarse mastografías en varias ocasiones para la detección oportuna de cáncer. Sin embargo, debido a que el médico no interpretó los estudios de manera adecuada, permitió la evolución de cáncer en la mama izquierda, así como su diseminación.

© 2015 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Self-care;
Breast cancer;
Mammogram

Self-care in timely diagnosis of diseases

Abstract The case is presented of a patient who filed a complaint with the National Medical Arbitration Commission referring to that she had mammograms performed by the defendant physician on several occasions for early detection of cancer. However, since the physician failed to interpret the studies properly, she developed disseminated breast cancer.

© 2015 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Sociedad Mexicana de Oncología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: Comisión Nacional de Arbitraje Médico. Mitla n.º 250 esq. Eugenia, 3.º piso, Col. Vértiz Narvarte. Del. Benito Juárez, C.P. 03020, México, D.F., México. Tel.: +54207069.

Correo electrónico: mdubon@conamed.gob.mx (M.C. Dubón Peniche).

Introducción

La promoción de la salud consiste en proporcionar los medios necesarios para mejorar la salud y ejercer mayor control sobre la misma. Para alcanzar un estado de bienestar físico, mental y social, el individuo o grupo debe ser capaz de identificar y realizar sus aspiraciones, de satisfacer sus necesidades y adaptarse al medio ambiente; es por ello que es un componente fundamental el desarrollo de habilidades para cuidar su vida y su salud¹.

Una persona puede convertirse por sí misma, o con la ayuda de otros, en su propio agente de autocuidado. Los integrantes del equipo de salud, en razón de su preparación, deben actuar como facilitadores de dicho proceso.

La educación ofrecida a los pacientes por el profesional de la salud no es simplemente la repetición o entrega de información impresa, sino que se trata de un proceso que requiere del dominio de habilidades para obtener información de la persona, seleccionar la metodología de enseñanza, evaluar el logro de metas y llevar a cabo un seguimiento, vigilando su evolución, a fin de incrementar la habilidad de la persona para la toma de decisiones sobre el cuidado de su salud y la adopción de conductas adecuadas ante las enfermedades².

El autocuidado de la salud comprende todas las acciones y decisiones que toma una persona con el propósito de prevenir, diagnosticar y tratar su enfermedad. Incluye todas las actividades individuales orientadas a mantener y mejorar la salud, entre ellas realizar actividad física, abandonar hábitos nocivos (tabaquismo y alcoholismo), llevar una alimentación sana, vigilar la presión arterial, el peso corporal y la glucemia, realizar exámenes de detección oportuna como la autoexploración mamaria y, en caso de padecer enfermedades crónico-degenerativas, acudir al médico para el control de las mismas.

Características del autocuidado:

- El autocuidado es una actividad que permite a las personas convertirse en sujetos activos en la prevención, diagnóstico y tratamiento de sus enfermedades con la finalidad de mejorar su calidad de vida. Es un proceso voluntario de la persona para consigo misma.
- Debe apoyarse tanto en un sistema formal de salud como en uno informal, entendido este último como el apoyo social.
- Las acciones de autocuidado son llevadas a cabo por las personas con la confianza de que mejorarán su nivel de salud.

Presentación del caso

Paciente mujer de 58 años de edad que en noviembre de 2010 consultó a un ginecólogo para la detección oportuna de cáncer de mama. En la exploración física el especialista reportó una mama izquierda con adenosis secundaria a calcificaciones agrupadas en el cuadrante superoexterno, situación clínica que ameritó abundar en el estudio, por lo que fue referida a un oncólogo médico para la obtención de una biopsia.

El 1 de septiembre de 2011 acudió por primera vez al médico radiólogo demandado, quien le realizó una

mastografía que reportó mamas simétricas, patrón de tipo fibroadiposo, ganglios axilares bilaterales de morfología y densidad normal, con centro radiolúcido, que correspondía a hilio graso; enfermedad fibroquística de la mama de variedad de quistes pequeños; calcificaciones gruesas, benignas en ambas mamas, de predominio en el cuadrante superior externo de la mama izquierda, tejido mamario ectópico axilar bilateral. Al realizar la comparación con el estudio previo, señaló que existía estatismo, estableciendo una clasificación del Sistema de reporte y registro de datos de imagen de la mama (*Breast Imaging Reporting and Data System* [BI-RADS] 2) (hallazgos benignos). El médico recomendó control mastográfico anual de no existir cambios en el contexto clínico, señalando que el 15% de los carcinomas mamarios no son demostrados en la mastografía, de modo que ante una mastografía negativa y sospecha clínica debían efectuarse estudios complementarios.

La paciente consultó nuevamente al médico radiólogo demandado el 12 de marzo de 2012 para la realización de una mastografía de seguimiento, cuyo reporte fue BI-RADS 2.

En abril de 2012 la paciente consultó al ginecólogo, refiriendo dolor en el sitio de la punción de la toma de biopsia, cuyo resultado había sido concluyente para adenosis asociada a microcalcificaciones e hiperplasia epitelial sin atipias. En esta consulta mostró al facultativo la mastografía del 12 de marzo de 2012, clasificada como BI-RADS 2. En la exploración física se reportó mama izquierda con adenosis y dolor postraumático en el sitio de punción de la biopsia. Se informó a la paciente de que la mama izquierda debía mantenerse en observación por la presencia de una zona sospechosa de cáncer.

La paciente regresó con el demandado el 18 de octubre de 2012 para la realización de una mastografía de control, la cual reportó calcificaciones benignas en la mama izquierda, las cuales mostraron estatismo respecto a la mastografía previa y se volvió a clasificar como BI-RADS 2.

El demandado realizó otra mastografía el 29 de octubre de 2013, reportando entre los hallazgos calcificaciones de aspecto benigno en ambas mamas y clasificando el estudio como BI-RADS 2.

En mayo de 2014 la paciente fue valorada por el ginecólogo, a quien mostró la mastografía del 29 de octubre de 2013, clasificada como BI-RADS 2. En la exploración física reportó que continuaba la zona con adenosis en la mama izquierda e indicó continuar en vigilancia clínica y radiológica. En junio de 2014 la paciente regresó a consulta con el ginecólogo por presentar un tumor de 2 cm, móvil, no doloroso, en la región inferior de la axila izquierda. Se revaloró la última mastografía, apreciándose una zona sospechosa en el cuadrante supero-externo de la mama izquierda, motivo por el cual fue referida al oncólogo médico.

Ese mismo mes la paciente asistió con otro radiólogo para que le realizara una mastografía, la cual reportó una mama izquierda de tipo mixto con cambios fibroquísticos difusos, calcificaciones en el cuadrante superoexterno de aspecto benigno; nódulo hipoecoico en radio 12, de aspecto benigno, adenopatía axilar de aspecto indeterminado, posiblemente de tipo reactivo. El estudio se clasificó como BI-RADS 3 (hallazgos probablemente benignos), sugiriéndose correlación clínica y control ultrasonográfico en 6 meses. En julio de 2014 se realizó el estudio histopatológico de un ganglio

axilar, el cual reportó histología de carcinoma metastásico compatible con carcinoma lobulillar de mama.

La paciente recibió tratamiento con quimioterapia y mastectomía radical izquierda. El estudio histopatológico reportó 11 ganglios linfáticos con cápsula íntegra, 5 de ellos con metástasis por carcinoma, el resto con hiperplasia mixta. El parénquima mamario presentaba cambios histológicos extensos e intensos postratamiento, fibrosis extensa, hialinización, infiltrado inflamatorio crónico periductal e hiperplasia ductal atípica focal, piel sin lesión y límites quirúrgicos profundos libres de lesión. Fue referida al servicio de radioterapia.

Análisis

En su queja, la paciente manifestó que desde el año de 2011 asistió regularmente al radiólogo demandado a realizarse mastografías para la detección oportuna de cáncer mamario, refiriéndole el médico que no presentaba problemas en sus mamas. Sin embargo, en 2014 se le practicó una biopsia de ganglio axilar diagnosticándole cáncer de mama metastásico.

El demandado realizó la primera mastografía el 1 de septiembre de 2011, reportando mamas simétricas, patrón de tipo fibroadiposo; ganglios axilares bilaterales de morfología y densidad normal, con centro radiolúcido que correspondía a hilio graso; enfermedad fibroquistica de la mama, variedad de quistes de tipo pequeño; calcificaciones gruesas y benignas en ambas mamas, de predominio en el cuadrante superoexterno de la mama izquierda, tejido mamario ectópico axilar bilateral. Al realizar la comparación con el estudio previo, el médico señaló que existía estatismo. La mastografía fue clasificada como BI-RADS 2 (hallazgos benignos). El médico recomendó control mastográfico anual de no existir cambios en el contexto clínico.

Dicha mastografía fue valorada y mostró lo siguiente:

Calcificaciones redondas con densidad semejante entre ellas, localizadas en el cuadrante superior externo de la mama izquierda.

Atendiendo a la literatura especializada, las calcificaciones mamarias que corresponden a la clasificación mastográfica BI-RADS 2 son homogéneas y pueden tener forma redonda, esférica, con centro claro, en copos de maíz, hilos de sutura, puntiformes dispersas y leche cálcica (fig. 1). En este tipo de clasificación, el valor predictivo positivo para cáncer de mama es del 0% y se debe llevar a cabo un control rutinario periódico³.

En dichos términos, el demandado cumplió con sus obligaciones en lo que respecta a medios de diagnóstico y tratamiento al interpretar y clasificar adecuadamente la mastografía, puesto que la descripción de calcificaciones redondas y gruesas efectivamente correspondía a la clasificación mastográfica BI-RADS 2. Asimismo, recomendó control mastográfico anual de no existir cambios clínicos.

La paciente acudió nuevamente con el demandado el 12 de marzo de 2012 para una segunda mastografía de seguimiento, la cual reportó persistencia de calcificaciones grandes y benignas en las mamas, de predominio en el cuadrante superoexterno de la mama izquierda. El médico señaló que existía estatismo al efectuar una comparación

con la mastografía del 1 de septiembre de 2011 y el estudio se clasificó como BI-RADS 2.

La mastografía del 12 de marzo de 2012 mostró calcificaciones redondas con densidad semejante entre ellas, localizadas en el cuadrante superior externo de la mama izquierda (fig. 2).

Se apreció que las calcificaciones del 12 de marzo de 2012 permanecían homogéneas, mostrando estatismo con respecto a las de la mastografía previa. Esto demostró, que la interpretación del demandado fue correcta, puesto que las características de las calcificaciones (redondas y homogéneas) eran similares a las de 2011 y no presentaban cambios respecto a estas.

Para la valoración integral del caso, debe mencionarse que en abril de 2012 la paciente consultó al ginecólogo, presentándole la última mastografía BI-RADS 2 y el resultado de una biopsia del cuadrante supero-externo de la mama izquierda, con un reporte concluyente de adenosis asociada a microcalcificaciones e hiperplasia epitelial sin atipias (proceso patológico benigno). En la exploración física se reportó persistencia de adenosis axilar izquierda, de modo que el médico indicó vigilancia estrecha por zona sospechosa de cáncer mamario.

La tercera mastografía que efectuó el demandado fue el 18 de octubre de 2012, reportando calcificaciones benignas en la mama izquierda que mostraron estatismo en comparación con el estudio previo; el médico siguió clasificando el estudio radiográfico como BI-RADS 2.

La mastografía del 18 de octubre de 2012 mostró microcalcificaciones redondas con densidad semejante entre ellas, localizadas en el cuadrante superior externo (fig. 3).

Radiográficamente, existe estatismo entre las calcificaciones de la mastografía del 18 de octubre de 2012 y las del 12 de marzo de 2012, apreciándose homogéneas y manteniendo características similares entre ellas. Por lo tanto, el demandado actuó diligentemente al volver a clasificar el estudio como BI-RADS 2.

Cabe puntualizar que en el expediente aportado para el estudio del caso no existe evidencia de que la citada mastografía del 18 de octubre de 2012 hubiera sido valorada por el ginecólogo, lo cual era fundamental, puesto que el mencionado estudio es un auxiliar diagnóstico dirigido al médico tratante. A tal efecto, quedó demostrado que la paciente soslayó la importancia de que su ginecólogo la explorara físicamente y valorara la mastografía, a pesar de que en la última consulta se le había indicado la necesidad de una valoración estrecha por la presencia de una zona sospechosa de cáncer de mama.

El 29 de octubre de 2013 el demandado realizó la cuarta mastografía de control, reportó que las calcificaciones en ambas mamas continuaban con aspecto benigno y que al comparar con el estudio previo no existían cambios, de modo que la clasificó también como BI-RADS 2, indicando control mamográfico anual, de no existir cambios clínicos.

En la mastografía del 29 de octubre de 2013 se apreció un grupo de calcificaciones heterogéneas en relación con su morfología y densidad (fig. 4).

En términos de la literatura especializada, el aspecto mastográfico de las calcificaciones en las lesiones malignas depende del grado neoplásico y de la proliferación celular que las rodea. En el carcinoma, las calcificaciones son extremadamente variables en forma, tamaño, densidad y

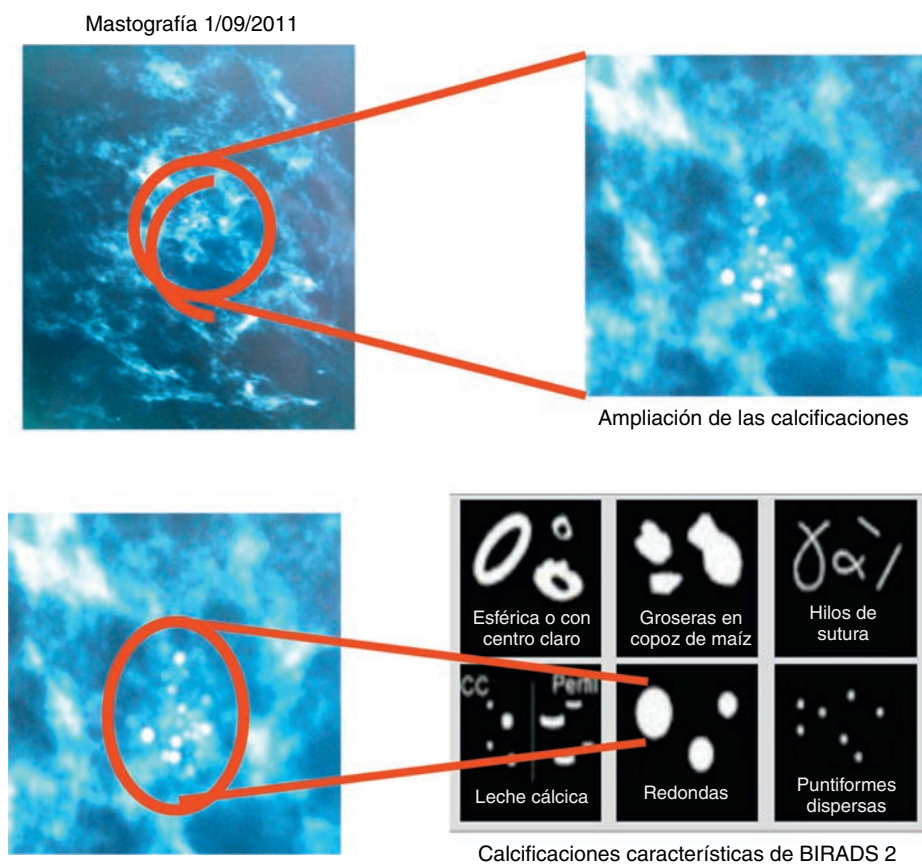
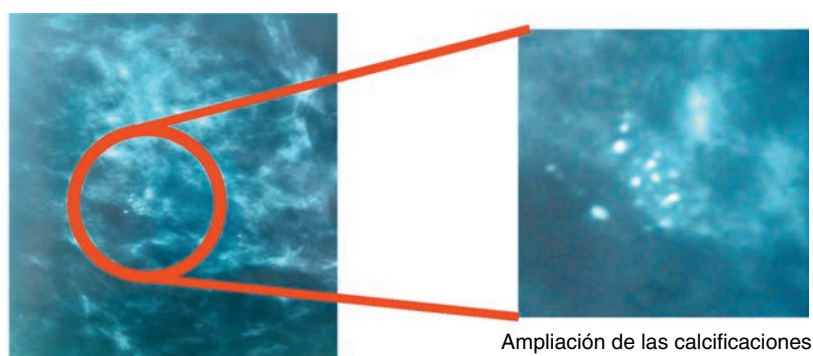


Figura 1 Análisis comparativo de la mastografía del 1 de septiembre de 2011.



Análisis comparativo

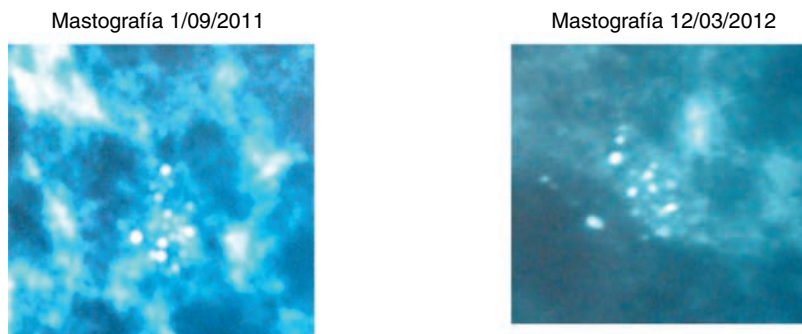


Figura 2 Análisis comparativo de la mastografía del 12 de marzo de 2012.

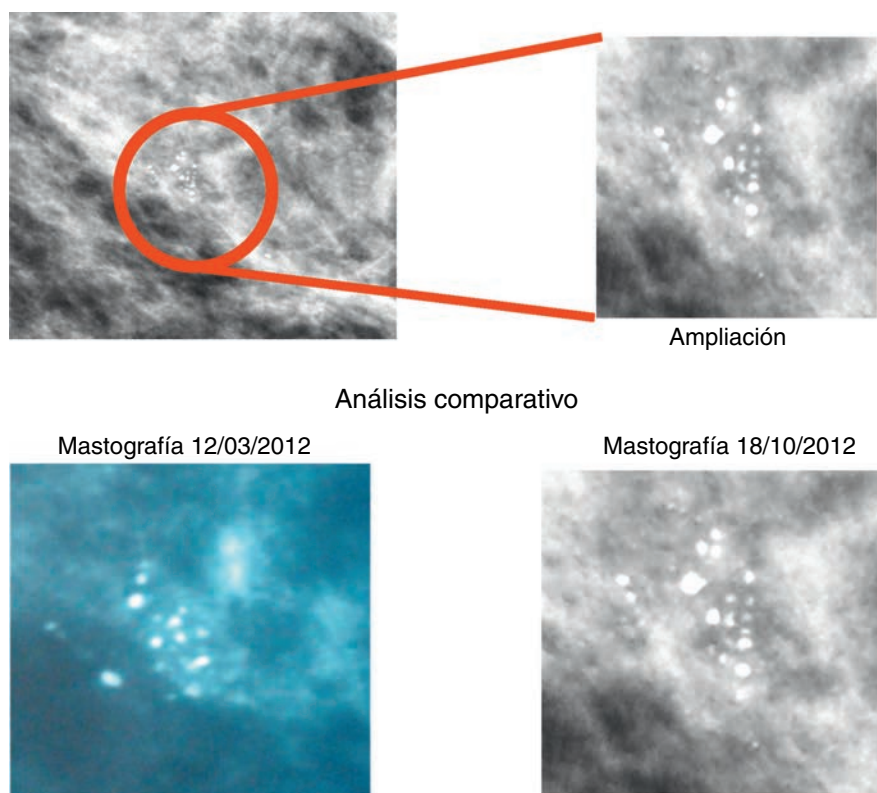


Figura 3 Análisis comparativo de la mastografía del 18 de octubre de 2012.

cantidad; las que se presentan con mayor frecuencia son heterogéneas (presentan forma, dimensiones y densidades irregulares, están agrupadas muy juntas y en grupos únicos o múltiples). También la literatura refiere que este tipo de lesiones son sospechosas de malignidad y corresponden a la clasificación mastográfica BI-RADS 4, la cual es indicativa de biopsia para correlación histopatológica⁴.

En el análisis comparativo entre las calcificaciones de la mastografía del 29 de octubre de 2013 y las imágenes de calcificaciones correspondientes a la clasificación BI-RADS 4, se aprecia que son heterogéneas, mostrando irregularidad en forma, dimensión y densidad (fig. 5).

Por consiguiente, quedó demostrado que el médico radiólogo demandado incurrió en *mala praxis* por negligencia,

puesto que su interpretación radiográfica fue inadecuada al no establecer que se trataba de un patrón de calcificaciones heterogéneo. Asimismo, no advirtió el incremento en el número de calcificaciones, lo cual correspondía a una clasificación mastográfica BI-RADS 4 y no BI-RADS 2, como reportó, indicando control mastográfico anual de no existir cambios clínicos, cuando la paciente ameritaba biopsia.

Ahora bien, debe puntualizarse que a pesar de la mala práctica del demandado, no era su obligación integrar el diagnóstico de cáncer de mama, dado que esto corresponde al médico tratante, quien cuenta con elementos necesarios como la anamnesis, la exploración física, estudios de imagen (mastografía y/o ultrasonido) y el estudio histopatológico de la pieza obtenida mediante biopsia para integrar el

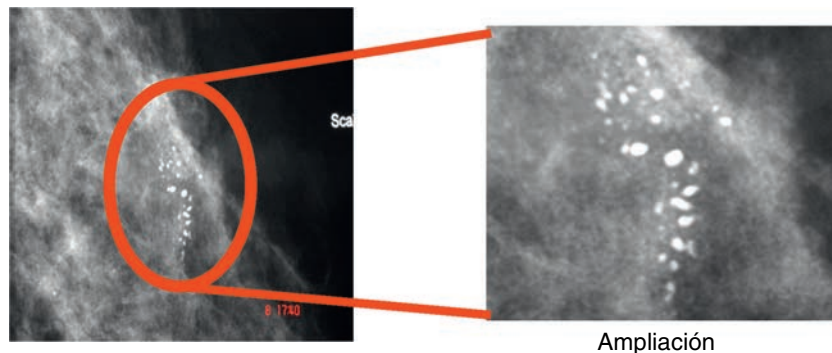


Figura 4 Grupo de calcificaciones heterogéneas en relación con su morfología y densidad.

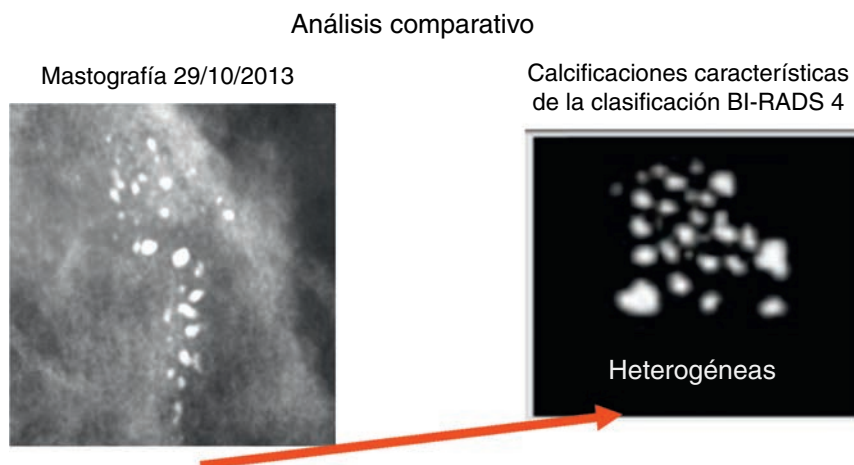


Figura 5 Análisis comparativo de la mastografía del 29 de octubre de 2013.

diagnóstico e indicar la conducta terapéutica adecuada. Por otro lado, el diagnóstico de cáncer de mama se establece mediante estudio cito-histopatológico de biopsia de mama y no por mastografía.

La literatura especializada refiere que la interpretación de un estudio mastográfico no establece el diagnóstico, puesto que en la clasificación BI-RADS solo se describen hallazgos, pudiéndose reportar únicamente sospecha o probabilidad de malignidad.

En el mismo sentido, la Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, en su numeral 8.4.1, señala que la sospecha clínica y de las pruebas de imagen de cáncer mamario requiere de la confirmación citohistopatológica mediante biopsia, que debe ser efectuada exclusivamente por el médico especialista⁵.

Por otro lado, en lo que respecta a la mastografía del 29 de octubre de 2013, tampoco existe prueba que acredite que la paciente acudió de manera oportuna asu médico tratante a fin de que valorara la citada mamografía, a pesar de que existía la indicación de seguimiento estrecho por zona sospechosa de cáncer desde abril de 2012.

Esto demuestra que la paciente soslayó el cuidado de su propia salud, puesto que no fue sino hasta el 6 de mayo de 2014 que consultó al ginecólogo; es decir, 2 años después de la última consulta y 7 meses después de la mastografía en cuestión.

Lo anterior hace inatendible lo referido por la paciente en su queja en cuanto a que la atención inadecuada del demandado derivó en la evolución y diseminación del cáncer en su mama izquierda, puesto que, como se ha venido razonando en este análisis, el diferimiento prolongado de su atención pudo incidir en la evolución de su enfermedad, lo cual es atribuible a la propia paciente, dado que debió acudir oportunamente a su ginecólogo para el seguimiento de su proceso patológico mamario.

Para mejor entendimiento del caso se debe referir que, en junio de 2014, la paciente regresó a consulta con el ginecólogo por presentar un tumor de 2 cm móvil, no doloroso, en la región inferior de la axila izquierda. Al revalorar la última mastografía se apreció una zona sospechosa en el

cuadrante superoexterno de la mama izquierda, motivo por el cual fue referida a oncología. En julio de 2014 se realizó el estudio histopatológico de un ganglio axilar linfático, cuyo resultado fue carcinoma metastásico compatible con carcinoma lobulillar de mama.

La paciente fue hospitalizada y recibió tratamiento mediante quimioterapia, se realizó una mastectomía radical izquierda, y posteriormente fue referida al servicio de radioterapia por ser candidata a dicho tratamiento.

Discusión

El desarrollo de depósitos de calcio en las mamas es común, encontrándose calcificaciones benignas en el 8% de las mamografías de mujeres de 25 años, con un aumento progresivo hasta alcanzar el 85% en mujeres de 80 años, de modo que la mayoría de las calcificaciones reportadas como hallazgos en los estudios mastográficos son benignas. Sin embargo, un pequeño porcentaje se forma en asociación al carcinoma ductal, de modo que es necesaria su diferenciación. Es función del radiólogo detectar, valorar y clasificar dichos hallazgos, así como ofrecer recomendaciones apropiadas cuando se identifican calcificaciones en la mastografía⁴.

Existen diferentes tipos de calcificaciones basadas en la clasificación BI-RADS; particularmente, en BI-RADS 2 y 4 se presentan calcificaciones con características que muestra la figura 6.

El aspecto mastográfico de las calcificaciones en las lesiones malignas depende del grado neoplásico y de la proliferación celular que las rodea. En el carcinoma, las calcificaciones son extremadamente variables en forma, tamaño, densidad y cantidad. Su distribución refleja el lugar en que se originaron, ya sea en los conductos, donde aparecen lineales y diseminadas, o localizadas en el interior del lóbulo⁴.

Para la interpretación mastográfica se debe utilizar la clasificación del BI-RADS, la cual incluye una categorización de las lesiones mamarias en función del grado de sospecha de malignidad. Cada categoría implica una recomendación

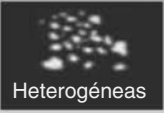
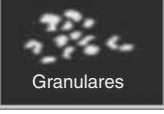
BI-RADS	Descripción	VPP	Hallazgos	Sugerencia
BR2	Patología benigna		 Oval con calcificaciones  Oval con grasa	
BR4A	Baja a moderada sospecha	~5%	 Heterogéneas	Punción cito/histológica
BR4B	Moderada sospecha	~25% 11 al 40%	 Amorfas difusas  Puntiformes agrupadas hacia el pezón	Estudio histológico
BR4C	Moderada a alta sospecha	~70% 41 al 94%	 Granulares	Estudio histológico

Figura 6 Tipos de calcificaciones basadas en la clasificación BI-RADS.

para el seguimiento o el procedimiento, intervencionista o no, que debe seguirse. Particularmente, en la clasificación BI-RADS 2 y 4 se señala:

- BI-RADS 2 (mastografía con hallazgos benignos): las imágenes características de esta categoría son el fibroadenoma calcificado, calcificaciones de tipo secretor, lesiones con contenido graso (quistes oleosos, lipomas, galactoceles), lesiones de contenido mixto (hamartoma), ganglio intramamario, calcificaciones vasculares. El valor predictivo positivo es de 0% y se recomienda control rutinario periódico.
- BI-RADS 4 (hallazgo sospechoso o dudoso de malignidad): consiste en un hallazgo que no tiene el aspecto típico de malignidad, pero la probabilidad es lo suficientemente alta para que se realice una biopsia. Las lesiones más representativas de esta categoría son las masas de contornos indefinidos, polilobuladas, mal visualizadas, de ecoestructura heterogénea y las microcalcificaciones (heterogéneas, amorfas o granulares). El valor predictivo positivo de malignidad es del 15% al 30%⁶.

El estudio de las calcificaciones en la mastografía es complejo, puesto que depende de muchos factores, desde los de naturaleza técnica, hasta la habilidad y experiencia del radiólogo. Por tal motivo es importante estudiar apropiadamente las mastografías y efectuar proyecciones adicionales cuando sean necesarias. Se debe considerar que, en ocasiones, el cáncer no es palpable y, por lo tanto, en etapa temprana puede ser diagnosticado en función de las calcificaciones que se presentan, de modo que es importante diferenciarlas de las benignas⁴.

La mastografía es un examen de gabinete que no integra un diagnóstico, puesto que en la clasificación de BI-RADS solo se describe el tipo de hallazgo y puede establecerse sospecha o probabilidad de malignidad⁵.

Los métodos para integrar el diagnóstico incluyen: anamnesis, exploración física de mamas y zonas linfoportadoras (ganglios axilares y supraclaviculares), estudio(s) de imagen

(mastografía y/o ultrasonido) y toma de biopsia de la lesión para estudio citohistopatológico. Estos procedimientos integran el triple diagnóstico y aportan en su conjunto la mayor certeza en el diagnóstico del cáncer de mama⁷.

La Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama en su numeral 8.4.1, establece que la sospecha clínica y de imagen de cáncer mamario requiere de la confirmación citohistopatológica mediante biopsia, la cual debe ser efectuada exclusivamente por el médico especialista⁵.

Apreciaciones finales

- En el presente caso quedó demostrado que el demandado incurrió en mala práctica, por negligencia, al interpretar de forma inadecuada la mastografía del 29 de octubre de 2013, puesto que de acuerdo a sus características correspondía a una clasificación BI-RADS 4 y no a BI-RADS 2.
- A pesar de que el demandado incurrió en mala práctica, no era su obligación integrar el diagnóstico de cáncer de mama.
- El diagnóstico de cáncer de mama se establece mediante estudio citohistopatológico de biopsia y no por mastografía.
- El autocuidado es fundamental en este tipo de enfermedad, puesto que de soslayarlo esta puede evolucionar de manera acelerada sin ser detectada, agravando las complicaciones y ameritando tratamientos radicales.

Recomendaciones

- Debe considerarse que, desde 2006, la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres mexicanas es el carcinoma mamario.
- Se deben implementar medidas de prevención mediante la información, orientación y educación de la población femenina acerca de los factores de riesgo y promover

conductas favorables para su salud, fomentando el autocuidado.

- La mastografía es un auxiliar diagnóstico que debe recomendarse anualmente o cada 2 años a las mujeres de 40 a 49 años con 2 o más factores de riesgo, y anualmente a toda mujer de 50 años o más. El reporte de este estudio está dirigido al médico tratante, quien deberá integrar el diagnóstico. Ante dicha situación, es recomendable indicar claramente a la paciente que debe regresar con el médico tratante.
- La participación informada de la mujer y de su entorno familiar en la toma de decisiones es otro aspecto esencial, así como el soporte psicológico, por ello debe promoverse la información apropiada, de manera que las pacientes comprendan mejor este padecimiento y, en consecuencia, asuman el autocuidado de su salud.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

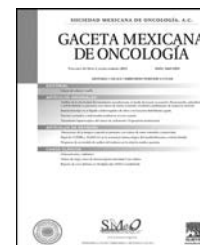
Referencias

1. Carta de Ottawa. Primera conferencia internacional sobre promoción de la salud. Canadá, noviembre 1986.
2. Anzola P, Galinsky D, Morales M. La atención de los ancianos: un desafío para los años noventa. Salas AM. Publicación científica No. 546, Washington: OPS/OHS; 1994. p. 353.
3. Crocco M, Stoisa D, Lucena M, et al. Cáncer de mama y BIRADS (RX-US-RMI): Puesta al día. Anuario Fundación Dr. J. R. Villavicencio. 2004;(12):68-75.
4. Noel L, Aguilar L, Ramírez J. Importancia de las calcificaciones en la mamografía. Acta Médica Grupo Ángeles. 2004;2(3):175-81.
5. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. 2002.
6. Colegio Americano de Radiología. BI-RADS. Sistema de Informes y Registro de Datos de Imagen de Mama. 4.^a ed. 2003; Madrid: SERAM; 2006 (Edición Española).
7. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer de Mama en Segundo y Tercer nivel de Atención. México: Secretaría de Salud; 2009.



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

www.elsevier.es



CASO CLÍNICO

Abordaje submaseterino ampliado para la resección de lipoma del espacio masticatorio: nota anatomoquirúrgica y reporte de un caso



Luis Ferbeyre Binelfa*

Especialista en Oncología, Hospital Regional de Especialidades Instituto Mexicano del Seguro Social #17, Cancún, Quintana Roo, México

Recibido el 5 de febrero de 2015; aceptado el 6 de marzo de 2015
Disponible en Internet el 17 de julio de 2015

PALABRAS CLAVE

Lipoma;
Espacio masticatorio;
Abordaje
submaseterino

Resumen

Introducción: Los lipomas del espacio masticatorio son lesiones benignas de origen mesenquimal localizadas en los espacios profundos de la cara dentro de los límites de lo que anatómicamente es denominado «espacio masticatorio».

Reporte de caso: Reportamos el caso de un niño de 5 años con hiperplasia en la región parotídea donde se sospechaba un tumor de glándula salival. Los estudios de imagen revelaron una lesión de aspecto lipomatoso en el espacio masticatorio que provocaba abombamiento de la región parotídea. El abordaje quirúrgico de este paciente pediátrico se realizó por la vía submaseterina, técnica ampliamente utilizada para resolver infecciones submaseterinas de origen dentario pero que, ligeramente más extendida en su magnitud, sirvió para reseccionar el tumor de manera íntegra y lograr el control de la lesión a largo plazo.

Discusión: Se examina la probable utilidad de la técnica para el abordaje de tumores benignos en esta área anatómica, así como detalles anatomoquirúrgicos y radiológicos del espacio masticatorio. No encontramos reportes en la literatura sobre el uso previo de esta técnica en la resección de tumores.

Conclusiones: El abordaje submaseterino ampliado es una opción más en el manejo de tumores benignos del espacio masticatorio en casos seleccionados.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Hospital Amerimed Onco Center Cancún, Consultorio 205-6, Avenida Tulum #260, Plaza Las Américas, SM 7, M4, 5 y 9, Cancún Centro, Delegación Benito Juárez, C.P. 77500, Quintana Roo, México. Teléfono: +(998) 8841307.

Correos electrónicos: luisferbeyre@yahoo.com.mx, drferbeyre@oncocentercancun.com

KEYWORDS

Lipoma;
Masticator space;
Submasseteric
approach

Extended submasseteric approach to the excision of masticator space lipoma: Surgical anatomy note and case report

Abstract

Introduction: Masticator space lipomas are benign lesions of mesenchymal origin emerging in deep facial spaces within the limits of what anatomically is known as the masticator space.

Case report: The case is presented on a 5-year-old child with a swelling in the parotid region, suspected to be a salivary gland tumour. Imaging studies revealed an apparently lipomatous lesion in the masticator space causing swelling of the parotid region. The surgical approach for this paediatric patient was submasseteric, a technique widely used for odontogenic infections invading the submasseteric space, but that with a slightly larger incision to allow the tumour to be completely removed and to achieve long-term control of the lesion.

Discussion: The probable usefulness of this surgical approach for benign lesions, as well as radiological and surgical anatomy details are discussed. No previous reports on the use of this technique in tumours were found in medical literature.

Conclusions: Extended submasseteric approach is one more choice in the management of masticator space benign tumours in selected cases.

© 2015 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El espacio masticatorio es un área virtual donde están contenidos los músculos masticatorios (masetero, pterigoideos lateral y medial y temporal) así como la rama de la mandíbula y el segmento posterior distal del cuerpo mandibular. Este espacio fue descrito inicialmente por Juvara en 1870, y posteriormente Collier e Yglesias lo denominaron espacio masticatorio en 1935¹. Lo que define anatómicamente a este espacio es la aponeurosis cervical superficial que en dirección ascendente se divide a nivel del borde inferior de la mandíbula y su capa externa envuelve los músculos maseteros y se extiende sobre el arco cigomático para insertarse en la bóveda craneal. La capa interna se extiende por detrás de la mandíbula cubriendo el músculo pterigoideo medial antes de unirse con la fascia interpterigoidea e insertarse en la base del cráneo a nivel de la espina esfenoidal justo medial al agujero oval. Las capas separadas de esta aponeurosis vuelven a unirse en los bordes ventral y dorsal de la rama ascendente de la mandíbula y de esta forma cierran el espacio alrededor de los músculos de la masticación, de manera que el músculo pterigoideo lateral queda contenido dentro de este espacio; sin embargo, las fascias del pterigoideo medial, el temporal y el masetero contribuyen a limitar este espacio. Este espacio contiene, además de los músculos masticadores y la rama ascendente de la mandíbula, la arteria maxilar interna, la tercera rama del trigémino y grasa². De ahí que las neoplasias o lesiones pseudotumorales del espacio masticatorio se originen en hueso, músculo, nervios o tejido conectivo local y su crecimiento se pueda ver encapsulado por las fascias antes descritas. Lesiones de áreas vecinas como la orofaringe, la nasofaringe y la cavidad bucal pueden extenderse al espacio masticatorio, para lo cual deben invadir y atravesar las fascias que contienen el espacio. Las lesiones más comunes del espacio masticatorio son los abscesos secundarios a la diseminación de las infecciones dentarias, principalmente molares

inferiores; sin embargo, también suelen aparecer neoplasias y lesiones pseudotumorales. En partes blandas se han descrito hemangiomas³, linfangiomas quísticos⁴, lipomas en el músculo maseterico⁵, schwannomas⁶ y adenomas pleomorfos⁷. También se han publicado casos de lesiones malignas de partes blandas en el área, como rabdomiosarcoma⁸, sarcoma sinovial⁹ y schwannoma maligno¹⁰, entre otras. La rama del hueso mandibular está incluida en este espacio anatómico donde se han reportado innumerables tipos de lesiones, entre ellas tumores óseos benignos como los osteomas¹¹ y tumores de células gigantes¹², así como tumores óseos malignos primarios como el osteosarcoma¹³, y condrosarcomas¹⁴ o tumores metastásicos^{15,16}. En esta área también se observan neoplasias de origen dentario, principalmente quistes odontogénicos y ameloblastomas¹⁷.

El abordaje quirúrgico submaseterino ha sido descrito y documentado por muchos autores para el tratamiento quirúrgico de infecciones dentarias con extensión al espacio submaseterino¹⁸⁻²⁰. La técnica consiste en una incisión bordeando el cuerpo mandibular y un colgajo submaseterino hasta llegar al espacio entre la cara externa de la mandíbula y la cara interna del masetero, drenando cualquier colección a este nivel²¹. Por otra parte, el abordaje quirúrgico de los tumores del espacio masticatorio depende en buena medida de la naturaleza biológica del tumor, así como de su origen y extensión. Los tumores malignos en partes blandas suelen resecarse mediante abordajes transmandibulares y a veces combinados²², en tanto que las lesiones benignas y las fracturas mandibulares son resueltas por técnicas menos invasivas por vía externa o transoral²³. Los tumores óseos de la rama de la mandíbula con indicación de cirugía implican una resección mandibular que en ocasiones puede extenderse a todo el contenido del espacio masticatorio (resección compartimental), especialmente cuando existe compromiso de partes blandas²⁴. En este artículo se presenta el caso de un niño con un lipoma primario de la



Figura 1 Tumoración en región parotídea derecha en un niño de 5 años, sospechosa de lesión de glándula salival.

grasa del espacio masticatorio con crecimiento predominante hacia la región maseterica y extensión pterigoidea. Se describe la técnica quirúrgica empleada para su abordaje y resección, donde con una incisión estética y un abordaje expedito se logró campo suficiente para reseccionar la lesión sin dejar secuelas y con excelentes resultados estéticos y funcionales, así como un control de la patología en el curso de 7 años de seguimiento. Se analiza esta técnica como un arma más en el manejo de lesiones benignas en esta localización.

Presentación del caso

Se trata de un niño de 5 años que en noviembre del 2006 se presentó en la consulta externa de oncología quirúrgica

del Hospital General de Zona #3 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de Cancún, Estado de Quintana Roo, con aumento de volumen de la región parotídea derecha de aproximadamente 6 meses de evolución. Esto había sido interpretado como parotiditis, pero dada la persistencia del cuadro, fue referido a la consulta de oncología quirúrgica ante la sospecha de neoplasia de glándula salival (fig. 1). El niño no refería síntomas locales sino solamente una ligera cefalea. A la palpación, la lesión se presentaba como una tumoración mal definida con tendencia a la fijación, de consistencia firme, no dolorosa. La tomografía axial computarizada con fecha del 28 de noviembre de 2006 mostró una tumoración con densidad grasa bien delimitada, localizada en el espacio masticatorio y que se extendía en forma

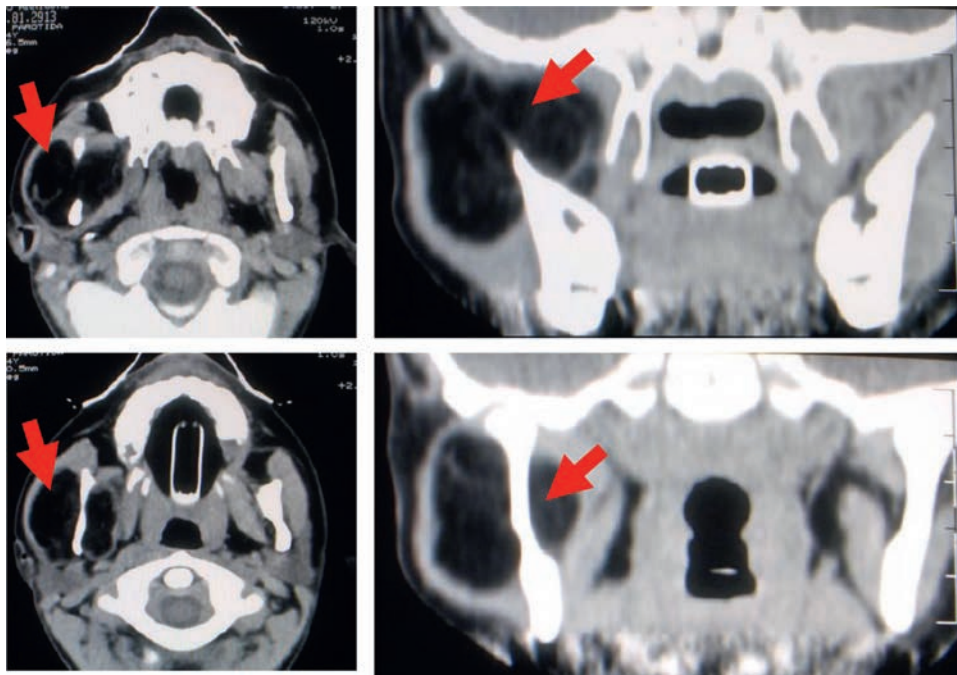


Figura 2 Tomografía axial computarizada. Los cortes axiales y coronales muestran lesión hipodensa de aspecto grasa en el espacio masticatorio derecho (flecha) que se extiende de la región maseteriana a la región pterigoidea a través de la escotadura sigmoidea entre el. cóndilo y la coronoides mandibular. Diagnóstico: lipoma.

de reloj de arena pasando sobre la escotadura sigmoidea, sin aparente infiltración a hueso o tejidos blandos (fig. 2).

El día 20 de enero de 2007 se sometió a cirugía utilizando un abordaje submaseterino extendido. Se realizó una incisión arciforme bordeando cuerpo y rama mandibular hasta la proyección del cóndilo del lado derecho, con colgajo de piel subplatismal hasta exponer el músculo masetero y la glándula parótida. Se localizó y se disecó la rama marginal del nervio facial hasta su entrada en la parótida, misma que fue rechazada en sentido cefálico sobre el cuerpo mandibular, ligando y seccionando previamente la vena y la arteria facial. Cabe señalar que este paso es importante, puesto que la fina rama nerviosa, si no está totalmente independizada y rechazada hacia arriba, puede dañarse durante la tracción del colgajo. A continuación se seccionó con electrobisturí la inserción del masetero sobre la mandíbula hasta llegar al plano óseo supraparietístico (fig. 3) y se despegó totalmente el masetero en sentido cefálico. En algún momento de la disección ascendente sobre el cuerpo y rama de la mandíbula apareció la tumoración de aspecto lipomatoso, la cual se insinuó gradualmente una vez que se fueron liberando de forma ascendente las adherencias del tejido circundante. Al exponer la coronoides y llegar a la escotadura sigmoidea, se observó sobre la misma la prolongación del tumor hacia la región pterigoidea. La continuación de la lesión fue retirada con disección cuidadosa introduciendo una pinza de Kelly curva por encima de la escotadura sigmoidea y por

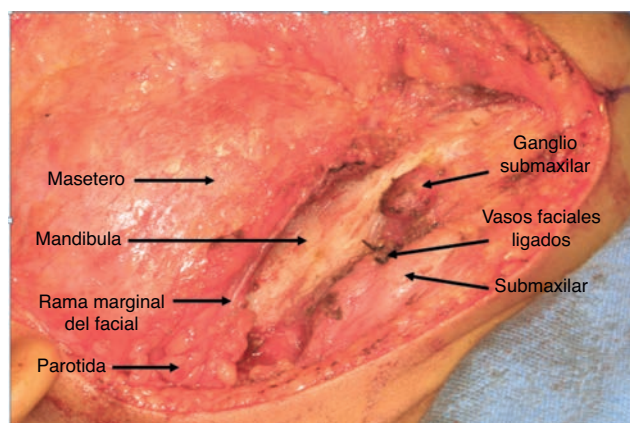


Figura 3 Colgajo de piel subplatismal con exposición del masetero, disección de la rama marginal del facial hasta su entrada en la parótida, sección de la aponeurosis superficial del cuello sobre la mandíbula y exposición del cuerpo mandibular.

debajo del tumor, haciendo tracción sucesiva para exteriorizar hacia el campo quirúrgico la masa tumoral remanente, la cual, finalmente, se extrajo en bloque de manera íntegra (fig. 4). Se realizó hemostasia del área y se exploró digitalmente para revisar la parte no visible de la cavidad quirúrgica. Se reafrentó la aponeurosis cervical y se

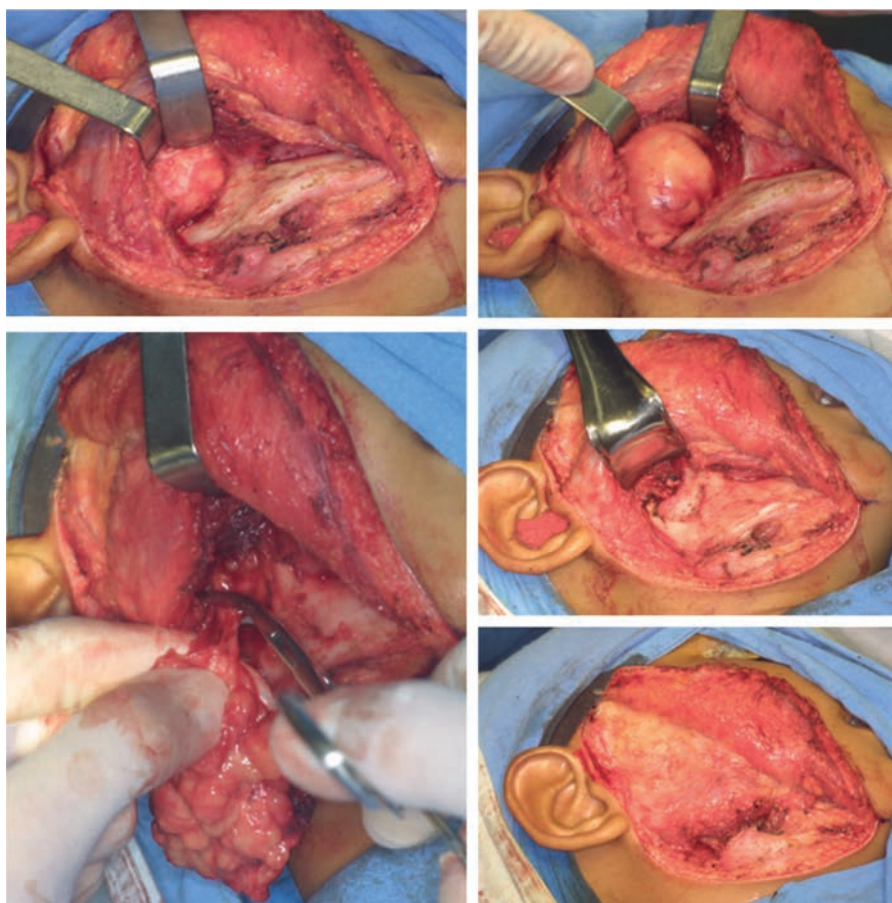


Figura 4 Superior de izquierda a derecha: exposición progresiva de la lesión. Abajo a la izquierda: tracción de la parte pterigoidea de la lesión con pinza curva de Kelly. Abajo a la derecha: lecho quirúrgico y reaproximación de la aponeurosis cervical superficial.



Figura 5 Cierre de la herida quirúrgica dejando drenaje de Penrose y pieza quirúrgica compatible con lipoma del espacio masticatorio en forma de reloj de arena.

realizó el cierre de la piel en 2 planos. Se dejó un drenaje de Penrose. Tal y como se había observado en la tomografía, la pieza quirúrgica consistió en una tumoración grasa compatible con lipoma en forma de reloj de arena (fig. 5). El postoperatorio transcurrió sin eventualidades significativas y el niño quedó en vigilancia periódica.

Siete años después acudió a consulta con cefalea ligera y se realizó TAC de cráneo contrastado para descartar recidiva. El estudio mostró que el espacio masticatorio derecho se encontraba libre de lesión (fig. 6).

Discusión

El abordaje submaseterino ha sido utilizado clásicamente en la cirugía maxilofacial para drenaje de abscesos de origen dentario que se extienden a esta área anatómica^{20,21} y en el manejo de algunas fracturas mandibulares²³. La técnica comienza con una pequeña incisión en el reborde del cuerpo mandibular. Mediante disección roma se llega al plano del periostio, y a partir de ese momento la disección roma se direcciona en sentido cefálico pegado a la rama mandibular. De esta forma se evita lesionar cualquier estructura vascular o nerviosa (vasos faciales y rama marginal del facial). Este mismo plano de disección, con una incisión más amplia, puede extenderse en sentido cefálico hasta exponer toda la rama de la mandíbula y llegar a la escotadura sigmoidea próxima al arco cigomático, con acceso total al espacio submaseterino. Para no dañar la rama mandibular del facial en este paso es recomendable localizarla y disecarla hasta su entrada en la parótida; de esta forma, la elevación del colgajo submaseterino incluye el nervio en todo su trayecto

extraparotídeo y su desplazamiento no ejerce acodamiento ni tracción excesiva en ningún segmento del nervio.

Al momento de analizar el abordaje quirúrgico de este caso se tomó en cuenta la naturaleza benigna de la lesión. Una tumoración de esta naturaleza no justifica una cirugía que deje secuelas estéticas o funcionales y, por lo tanto, se diseñó una técnica sin osteotomías ni cicatrices antiestéticas. En la evaluación inicial del caso también se propuso la opción de abordaje intraoral, pero se consideró menos viable y más riesgosa por la estrechez del campo quirúrgico con una cirugía prácticamente a ciegas, además de la contaminación potencial de la herida con la flora bacteriana oral.

Existe cierta confusión al hablar del espacio masticatorio y la fosa infratemporal, por lo cual sería conveniente aclarar estos conceptos para evitar errores de interpretación. En la clasificación radiológica de Harnsberger²⁵ de espacios profundos de la cara, el espacio masticatorio es el área piramidal con base cefálica que contiene los músculos masticatorios (temporal, pterigoideos y masetero), además de la arteria maxilar interna, la rama mandibular del trigémino y grasa. Esta área anatómica se define bien en la tomografía axial y coronal gracias a las fascias que la envuelven y se encuentra anterolateral al espacio parafaríngeo. A diferencia de la fosa infratemporal, el espacio masticatorio está limitado por fascias que representan una barrera anatómica a todo aquello que ahí se expande. Algunos autores subdividen el espacio masticatorio a partir del arco cigomático en supra (fosa temporal) e infracigomático; este último se subdivide en espacio maseteriano por fuera de la mandíbula y espacio pterigoideo por dentro de la mandíbula. Por su

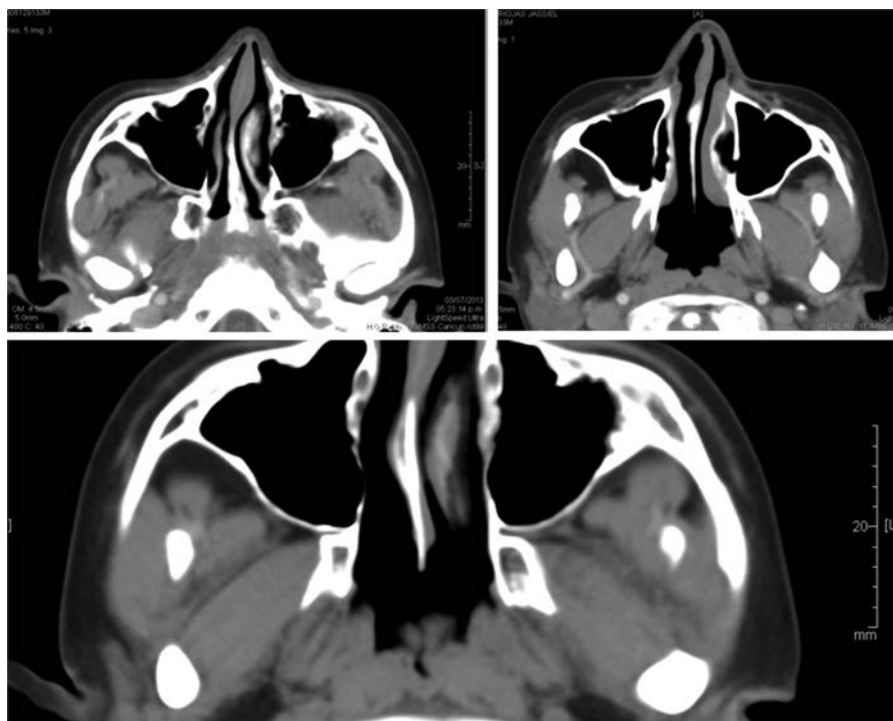


Figura 6 Tomografía axial computarizada evolutiva sin datos de lesión 7 años después.

parte, la fosa infratemporal corresponde a un espacio anatómico no rodeado de fascias, cuyos límites no están bien definidos. Esta incluye el espacio limitado lateralmente por la cara interna de la rama de la mandíbula y el arco cigomático; en sentido anterior, la pared posterior del seno maxilar y la fisura orbitaria inferior; en sentido posterior, la apófisis mastoides y la porción timpánica del temporal; y en sentido superior, el ala mayor del esfenoides y la porción petrosa del temporal. El límite medial varía según diferentes autores²⁶, donde puede ser la apófisis lateral de la pterigoides y la faringe. El límite inferior es la inserción mandibular del pterigoideo medial. En resumen, la fosa infratemporal contiene la mayor parte del espacio masticatorio (excepto la mandíbula y el masetero) y corresponde a la región pterigoidea del espacio infracigomático, agregando además parte de la región preestiloidea del espacio parafaríngeo y la grasa retroantral del espacio bucal.

Según Fisch²⁷, el abordaje de tumores en la fosa infratemporal implica resecciones del hueso temporal (petrosectomía subtotal) con incisiones retroauriculares en la mayoría de los casos, sobre todo en las lesiones estrechamente relacionadas con el hueso temporal. Dichas técnicas fueron clasificadas con las letras A, B, C y D, y solo la última se realiza por la vía preauricular con una exposición más limitada, pero a diferencia de las otras, sin riesgos para la audición ni el nervio facial. Hernández-Palestina y Cárdenas-Maldonado²⁸ reportaron 2 casos con abordajes laterofaciales transcigomáticos con incisiones preauriculares (Fisch tipo D) en lesiones de la fosa infratemporal con resultados exitosos.

Conclusiones

De manera general, en el espacio masticatorio pueden presentarse lesiones óseas derivadas de la mandíbula

(osteosarcomas, plasmocitomas, ameloblastomas) que requieren de osteotomías y resecciones mandibulares por la vía cervical y eventualmente con reconstrucción. Estas lesiones óseas, sobre todo si son biológicamente malignas, pueden invadir las partes blandas, lo cual implica resecciones compartimentales del espacio masticatorio. También existen lesiones puras de partes blandas que a su vez pueden ser de localización submaseterica, pterigoidea o mixta, como el caso que nos ocupa. El abordaje submaseterino ampliado puede ser una técnica quirúrgica viable en el manejo de tumores benignos del espacio masticatorio por fuera de la rama de la mandíbula (espacio maseterico), sobre todo en lesiones cuya imagen en los estudios radiológicos sugiera un proceso bien encapsulado sin invasión a estructuras osteomusculares y predominantemente submaseterino o con extensión limitada a la fosa infratemporal, como en el caso que hemos descrito. Lesiones más posteriores relacionadas con el hueso temporal requieren abordajes más invasivos, como los descritos por Fisch²⁷, u osteotomías de la mandíbula, del maxilar superior o del arco cigomático, ya sea por vía abierta o endoscópica^{29,30}.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Coller F, Yglesias L. Infections of the lip and face. *Surg Gynecol Obstet.* 1935;60:277-90.
2. Som PT, Curtin HD. Fascias y espacios del cuello. *Radiología de Cabeza y Cuello*, vol. 2, 4.^a ed Mosby; 2004. p. 1819-20, 1987-1988.

3. Gordon JS, Mandel L. Masseteric intramuscular hemangioma: Case report. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:2192-6.
4. Chisin R, Fabian R, Weber AL, Ragozzino M, Brady TJ, Goodman M. MR imaging of a lymphangioma involving the masseter muscle. *J Comput Assist Tomogr.* 1988;12:690-2.
5. Tsumuraya G, Yamada H, Shimizu H, Hamada Y. Intramuscular lipoma in the masseter muscle: A case report. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2014;52:e21-3.
6. Lau PP, Yau DT, Lau WH, Mak LS, Chan JK. Multinodular reticular schwannoma in the head and neck region: A potential diagnostic pitfall. *Int J Surg Pathol.* 2013;21:54-8.
7. Panigrahi RG, Sahoo SR, Panda S, et al. Juvenile pleomorphic adenoma of masticator space: The first case report. *Contemp Clin Dent.* 2013;4:527-30.
8. Franco T, la Boria A, Domanico R, Piazzetta GL, Donato G, Allegra E. Rare adult masseteric rhabdomyosarcoma and a review of the literature. *Case Rep Oncol.* 2013;6:472-9.
9. Fernandez Dominguez M, Sanchez Sanchez R, Sainz Gonzalez F, Reina Perticone MA, Martinez Gonzalez JM, Mancha de la Plata M. Synovial sarcoma of the masticator space: Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69:e482-7.
10. Palacios E, Valvassori G. Masticator space tumor malignant schwannoma. *Ear Nose Throat J.* 2000;79:550.
11. Kaplan I, Nicolaou Z, Hatuel D, Calderon S. Solitary central osteoma of the jaws: A diagnostic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;106:e22-9.
12. Kulkarni D, Shetty L, Kulkarni M, Mahajan B. Extensive giant cell tumour of the mandible: A case report with review. *J Maxillofac Oral Surg.* 2013;12:461-5.
13. Oda D, Bavisotto LM, Schmidt RA, et al. Head and neck osteosarcoma at the University of Washington. *Head Neck.* 1997;19:513-23.
14. Goutzanis L, Kalfarentzos EF, Petsinis V, Papadogeorgakis N. Chondrosarcoma of the mandibular condyle in a patient with Werner syndrome: A case report. *J Craniomaxillofac Surg.* 2013;41:e170-4.
15. Pesis M, Taicher S, Greenberg G, Hirshberg A. Metastasis to the jaws as a first manifestation of hepatocellular carcinoma: Report of a case and analysis of 41 cases. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014;42:1997-2001.
16. Dhupar V, Akkara F, Kamat RD, Shetye O. Mandibular metastasis from a pulmonary squamous cell carcinoma. *Ann Maxillofac Surg.* 2014;4:103-6.
17. Fernandes T, Lobo JC, Castro R, Oliveira MI, Som PM. Anatomy and pathology of the masticator space. *Insights Imaging.* 2013;4:605-16.
18. Schuknecht B, Stergiou G, Graetz K. Masticator space abscess derived from odontogenic infection: Imaging manifestation and pathways of extension depicted by CT and MR in 30 patients. *Eur Radiol.* 2008;18:1972-9.
19. Abdel Razek AA, Nada N. Role of diffusion-weighted MRI in differentiation of masticator space malignancy from infection. *Dentomaxillofac Radiol.* 2013;42:20120183.
20. Velasco I, Soto R. Principios para el tratamiento de infecciones odontogénicas con distintos niveles de complejidad. *Rev Chilena de Cirugía.* 2012;64:586-98. Disponible en: http://www.cirujanosdechile.cl/revista_anteriores/PDF%20Cirujanos%202012.06/16-Velasco.pdf
21. Bratton TA1, Jackson DC, Nkungula-Howlett T, Williams CW, Bennett CR. Management of complex multi-space odontogenic infections. *J Tenn Dent Assoc.* 2002;82:39-47.
22. Pizzigallo A, Mazzoni S, Cipriani R, Marchetti C. Surgical approach to the masticator space: Wide excision for an hemangiopericytoma. *Ital J Maxillofac Surg.* 2008;19:99-106.
23. Ellis E, Miles BA. Fractures of the mandible: A technical perspective. *Plast Reconstr Surg.* 2007;120 7 Suppl 2:76S-89S.
24. Trivedi NP, Kekatpure V, Kuriakose MA. Radical (compartment) resection for advanced buccal cancer involving masticator space (T4b): Our experience in thirty patients. *Clinical Otolaryngology.* 2012;37:470-83.
25. Harnsberger HR. Introduction to the suprahyoid neck. En: Harnsberger HR, editor. *Handbook of Head and Neck Imaging.* 2nd ed San Luis, Missouri: Mosby; 1995. p. 8-28.
26. Arya S, Rane P, d'Cruz A. Infratemporal fossa, masticator space and parapharyngeal space: Can the radiologist and surgeon speak the same language? *Otorhinolaryngol Clin An Int J.* 2012;4:25-35. Disponible en: http://www.jaypeejournal.com/eJournals/ShowText.aspx?ID=4498&Type=FREE&TYP=TOP&IN=_eJournals/images/JPLGO.gif&IID=350&isPDF=YES
27. Fisch U, Fagan P, Valvanis A. The infratemporal fossa approach for the lateral skull base. *Otolaryngol Clin North Am.* 1984;17:513-52.
28. Hernández-Palestina M, Cárdenas-Maldonado NC. Abordajes laterofaciales, presentación de dos casos y revisión de la literatura. *An ORL Mex.* 2004;49:25-9. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/anaotomex/aom-2004/aom043c.pdf>
29. Theodosopoulos PV, Guthikonda B, Brescia A, Keller JT, Zimmer LA. Endoscopic approach to the infratemporal fossa: Anatomic study. *Neurosurgery.* 2010;66:196-202, discussion 202-3.
30. Taylor RJ, Patel MR, Wheless SA, et al. Endoscopic endonasal approaches to infratemporal fossa tumors: A classification system and case series. *Laryngoscope.* 2014;124:2443-50.