

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 15, NÚM. 4, JULIO-AGOSTO 2016

ISSN: 1665-9201

INDEXADA EN SCOPUS • ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIODICA-UNAM

EDITORIAL

Ética en oncología

ARTÍCULOS ORIGINALES

Serie de casos de pacientes con hepatocarcinoma tratados con sorafenib como terapia puente a quimioembolización y finalmente como paliativo

Desempeño cognitivo en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia

Experiencia del Instituto Regional de Tratamiento del Cáncer en el manejo del cáncer cervicouterino con radioterapia

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo

Supresión tumoral por microARN en el cáncer gástrico

Los efectos carcinogénicos del acetaldehído. Una visión actual

CASOS CLÍNICOS

Vinflunina más trastuzumab en cáncer de vejiga Her2 positivo previamente tratado: reporte de un caso

Carcinoma medular de tiroides metastásico en mama en una paciente con diagnóstico clínico de neoplasia endocrina múltiple subtipo 2B: reporte de un caso

Linfoma primario óseo multifocal: reporte de caso y revisión de la literatura

Sarcoma endoluminal

CARTA AL EDITOR

Costo-efectividad de panitumumab

FE DE ERRORES

Fe de errores de «Prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa»



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

Editor en Jefe

Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo

Coeditora

Dra. Guadalupe Cervantes Sánchez

Coeditor

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Mesa directiva 2016 - 2017

Dr. Samuel Rivera Rivera

Presidente

Dr. Gregorio Quintero Beuló

Vicepresidente

Dr. Miguel Quintana Quintana

Secretario

Dra. Erika Betzabe Ruiz García

Tesorero

Dr. Odilón Félix Quijano Castro

Primer Vocal

Dr. Miguel Arnoldo Fariás Alarcón

Segundo Vocal

Dra. Farina Esther Arreguín González

Tercer Vocal

Dr. Froylán López López

Cuarto Vocal

Dr. Carlos Eduardo Aranda Flores

Quinto Vocal

Dr. Germán Calderillo Ruiz

Coordinador de Capítulos

Consejeros

Dra. Laura Torrecillas Torres

Dr. Jorge Martínez Cedillo

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

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.

Insurgentes Sur, 1388, piso 8,

Col. Actipan, C.P. 03230,

Delegación Benito Juárez, México,

D.F. Tel. +52 55 5524 4920

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología.

Publicado por Masson Doyma México S.A.

Impreso en México.

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"

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 GARCIA

Oncología Traslacional

La Gaceta Mexicana de Oncología es una publicación bimestral editada por Elsevier Masson Doyma, Insurgentes Sur, 1388, piso 8, Colonia Actipan, Delegación Benito Juárez, CP 03230, tel. 5224 4920, www.elsevier.es/gamo. 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 IM09-0547. Impresa por Editorial de Impresos y Revistas S. A. de C. V. Emilio Carranza, 100, Colonia Zacahuizco, Delegación Benito Juárez, CP 03550, México D.F., con un tiraje de 1,000 ejemplares.

Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación.

Esta revista y las contribuciones individuales contenidas en ella están protegidas por las leyes de copyright, y los siguientes términos y condiciones se aplican a su uso, además de los términos de cualquier licencia Creative Commons que el editor haya aplicado a cada artículo concreto:

Fotocopiar. Se pueden fotocopiar artículos individuales para uso personal según lo permitido por las leyes de copyright. No se requiere permiso para fotocopiar los artículos publicados bajo la licencia CC BY ni para fotocopiar con fines no comerciales de conformidad con cualquier otra licencia de usuario aplicada por el editor. Se requiere permiso de la editorial y el pago de una tasa para todas las demás fotocopias.

Productos derivados. Los usuarios pueden reproducir tablas de contenido o preparar listas de artículos, incluyendo resúmenes de circulación interna dentro de sus instituciones o empresas. A parte de los artículos publicados bajo la licencia CC BY, se requiere autorización de la editorial para su reventa o distribución fuera de la institución o empresa que se suscribe. Para cualquier artículo o artículos suscritos publicados bajo una licencia CC BY-NC-ND, se requiere autorización de la editorial para todos los demás trabajos derivados, incluyendo compilaciones y traducciones.

Almacenamiento o uso. Excepto lo indicado anteriormente, o según lo establecido en la licencia de uso correspondiente, ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, almacenada en sistemas de recuperación o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, fotocopia, grabación o cualquier otro, sin el permiso previo por escrito del editor.

Derechos de autor. El autor o autores pueden tener derechos adicionales en sus artículos según lo establecido en su acuerdo con el editor (más información en <http://www.elsevier.com/authorsrights>).

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, 59-PH, Colonia Roma Sur, CP 06760, México, D.F. Tels. +52 55 5574 1454 y +52 55 5574 0706, fax: +52 55 5584 1273.

Listada o indexada en: ARTEMISA (Artículos Editados en México sobre información en Salud), IMBIOED (Índice Mexicano de Revistas Biomédicas), LILACS (Base de datos sobre Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud, Periódica-UNAM y Scopus).

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

Contents

EDITORIAL

- Ethics in oncology 193
Maricruz Pérez Amador del Cueto et al.

ORIGINAL ARTICLES

- Case series of patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as a bridge to chemoembolisation and finally as palliative therapy 195
Nora Hilda Chávez Hernández et al.
- Cognitive development in breast cancer patients treated with chemotherapy 199
Jasmin Bonilla Santos et al.
- Experience of the Regional Institute of Cancer Treatment in patients with cervical cancer treated with radiotherapy 207
Ciria Vázquez Macías et al.

REVIEW ARTICLES

- Febrile neutropenia: From the haematologist point of view 212
José Ramón Rivas Llamas
- Tumour suppression by microRNAs in gastric cancer 222
Luis Alejandro Arias Sosa et al.
- The carcinogenic effects of acetaldehyde. A current view 231
Xaira Jimena Rivera Gutiérrez et al.

CLINICAL CASE

- Vinflunine plus trastuzumab in previously treated Her2 positive bladder cancer: A case report 240
Samuel Rivera Rivera et al.

Contenido

EDITORIAL

- Ética en oncología 193
Maricruz Pérez Amador del Cueto et al.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Serie de casos de pacientes con hepatocarcinoma tratados con sorafenib como terapia puente a quimioembolización y finalmente como paliativo 195
Nora Hilda Chávez Hernández et al.
- Desempeño cognitivo en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia 199
Jasmin Bonilla Santos et al.
- Experiencia del Instituto Regional de Tratamiento del Cáncer en el manejo del cáncer cervicouterino con radioterapia 207
Ciria Vázquez Macías et al.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo 212
José Ramón Rivas Llamas
- Supresión tumoral por microARN en el cáncer gástrico 222
Luis Alejandro Arias Sosa et al.
- Los efectos carcinogénicos del acetaldehído. Una visión actual 231
Xaira Jimena Rivera Gutiérrez et al.

CASOS CLÍNICOS

- Vinflunina más trastuzumab en cáncer de vejiga Her2 positivo previamente tratado: reporte de un caso 240
Samuel Rivera Rivera et al.

Contents

Breast metastasis from medullary thyroid carcinoma in a patient clinically diagnosed with Multiple Endocrine Neoplasia type 2B: A case report 245

Lorenzo D'Angelo-Piaggio et al.

Multifocal primary bone lymphoma: A case report and literature review 249

Christopher A. Alarcon-Ruiz et al.

Endoluminal sarcoma 254

David Pedrazas López et al.

LETTER TO THE EDITOR

Cost-effectiveness of panitumumab 258

Eleanor Saunders

ERRATUM

Erratum in «Prevalence of arthralgia and myalgia in patients with breast cancer treated with aromatase inhibitors» 260

Eduardo Téllez Bernal et al.

Contenido

Carcinoma medular de tiroides metastásico en mama en una paciente con diagnóstico clínico de neoplasia endocrina múltiple subtipo 2B: reporte de un caso 245

Lorenzo D'Angelo-Piaggio et al.

Linfoma primario óseo multifocal: reporte de caso y revisión de la literatura 249

Christopher A. Alarcon-Ruiz et al.

Sarcoma endoluminal 254

David Pedrazas López et al.

CARTA AL EDITOR

Costo-efectividad de panitumumab 258

Eleanor Saunders

FE DE ERRORES

Fe de errores de «Prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa» 260

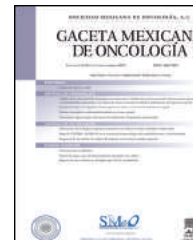
Eduardo Téllez Bernal et al.



SOCIETAT MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es/gamo



EDITORIAL

Ética en oncología

Ethics in oncology



Los asombrosos avances en oncología en cualquiera de sus especialidades, así como en las áreas de la medicina relacionadas con ella: la farmacología clínica, la patología, la radiología, la algología, la anestesiología, la genética y la biología molecular han permitido que más pacientes sobrevivan a la enfermedad por tiempos más prolongados y/o en mejores condiciones. En ocasiones estos logros científicos son motivo de polémica que invita a la reflexión: ¿Hasta dónde es correcto suministrar un tratamiento? ¿cuál es el objetivo deseado: prolongar la vida o paliar un sufrimiento? ¿es oportuno? ¿es útil? ¿es lo adecuado para el paciente? ¿Cuánto debo informarle sobre su enfermedad o debo ocultarle información? ¿Es candidato a un procedimiento novedoso?

La ciencia y la sociedad progresan en tiempos distintos, a veces las consecuencias sociales del acto científico se observan años después de su descubrimiento.

La certeza moral en temas como integridad y proporcionalidad de medios, requieren de ardua reflexión, por eso es necesario acercarse a los expertos de forma plural, no solo a científicos en áreas de la salud, sino a expertos en derecho, filosofía, pedagogía y áreas afines que proporcionen una visión integral sobre la repercusión del acto médico.

La decisión ética en medicina es arte y ciencia, la bioética tiene una función social inmensa, que consiste en contribuir a la educación en la autonomía, la responsabilidad y la deliberación de todos los sujetos, haciendo que estos pasen de heterónomos a autónomos, de súbditos a ciudadanos, de personas sumisas y obedientes a sujetos críticos y maduros, capaces de regirse por el único móvil específicamente moral, el deber, en vez de por los hoy más frecuentes, el interés, el uso, la costumbre, etc.¹.

El acompañamiento a la persona con cáncer en cualquiera de sus etapas, desde su diagnóstico, tratamiento con sus respectivas repercusiones y posiblemente cursando por otras etapas como la participación en un tratamiento en fase experimental, o llegado el momento en que eventualmente requiera de paliación y control de síntomas, es un reto para los profesionales de la oncología. Decidir entre la variedad de opciones de tratamiento novedosas frente a las

convencionales puede ser tarea difícil de asumir. Elegir, sin dejar a un lado la dignidad y autonomía del enfermo, sin abandonar la integridad científica y médica, puede ser un dilema bioético. Habitualmente la bioética surge cuando se debe optar entre 2 situaciones médicas igualmente riesgosas o difíciles. Utilizar y mantener todas las posibilidades terapéuticas que el desarrollo científico-técnico de la medicina ofrece con el fin de salvar la vida puede constituir un obstáculo, o bien representar la agresión continuada y obstinada.

El modelo paternalista de la medicina que tradicionalmente se ha adoptado en Latinoamérica se ve anulado frente a un enfermo y familiares cada vez más informados, aun cuando la información no sea cierta o de calidad. El paternalismo anula el consentimiento informado, desde el surgimiento de la bioética se buscan modelos más paritarios.

La subordinación siempre tiene límites éticos, es bueno obedecer hasta que la obediencia está justificada en términos del bien a tutelar. Es necesario asumir modelos cínicos distintos en que el paciente participe de las decisiones de forma más activa y responsable en un entorno que respeta la autonomía y la dignidad de la persona.

P. Ramsey, fundamenta las relaciones humanas y, por ende, también, el encuentro clínico en un pacto de fidelidad que se expresa en cuidados y en lealtad².

El pacto se aleja de la fría legalidad del contrato y pone coto a la importancia del consentimiento informado.

La información médica se expresa en probabilidades y no en certezas, por lo tanto, lo que se ofrece al paciente puede estar lleno de incertidumbre. Los conocimientos médicos alcanzados en forma de evidencia no justifican abandonar el procedimiento de la decisión informada, pues el paciente sigue teniendo que decidir entre beneficios inciertos y riesgos poco conocidos.

El consentimiento informado, más allá de ser un mero requisito legal, es una oportunidad para empoderar de manera adecuada a los enfermos, y junto con ellos asumir de forma responsable los riesgos y beneficios de los tratamientos a seguir. No obstante, el consentimiento informado no es ni necesario, ni suficiente para que la investigación

clínica y la práctica médica sean éticas³. La salud como bien a preservar es otorgada al médico, siendo la dignidad, la vida y la salud valores prioritarios. Todo acto de curar es un fideicomiso, el verdadero titular de la vida es el paciente quien confía al experto para que se desarrolle un ejercicio pleno o menos limitado que el actual estado de enfermedad. Esta relación no es simétrica, ya que el enfermo carece de los medios suficientes para restaurar su salud, el médico cura, pero el paciente «se cura»⁴.

Aunque quisiera serlo, la medicina no es una ciencia precisa, porque su objetivo no es el conocimiento general, sino la acción terapéutica singular.

El diagnóstico no es conocimiento certero, sino presunción hipotética, es doxa (opinión) antes que episteme (conocimiento).

El experto asume con el paciente el plan a seguir, y con el consentimiento del enfermo se especifica cual es el objetivo y los medios con los que se buscará conseguirlo. Todo individuo es titular de sus derechos, aun cuando no los conozca.

Asumir que un tratamiento es fútil puede ser una de las decisiones más complejas y arduas en oncología. Se considera que un tratamiento que es penoso, inútil y desproporcionado entre el riesgo y el beneficio a obtener, es fútil. Es más sencillo no iniciar un tratamiento que suspenderlo, por lo tanto, la decisión médica debe ir acompañada de un análisis bioético plural y sustentado. El profesional de la bioética debe incorporarse a los equipos médicos para incrementar el conocimiento y reflexión en áreas especialmente álgidas como son: la integridad científica, la toma de decisiones que pueden ocasionar ensañamiento terapéutico, los ensayos clínicos y la participación en investigación de poblaciones vulnerables, los conflictos de intereses y el consentimiento informado, entre muchos otros.

Cuando se toma una decisión sobre la vida humana se debe considerar su valor absoluto y su inviolabilidad. Respetar el nexo inseparable vida/verdad/libertad, conocer para curar, no para manipular y tomar en cuenta que no todo lo que es técnicamente posible es moralmente admisible.

La bioética es el nuevo rostro de la ética científica. La ciencia es hoy, a la vez, la gran amenaza y la gran esperanza de la vida humana⁵.

Hoy tenemos tratamientos asombrosos para enfermedades que hace pocos años eran intratables, sin embargo, el acceso a los medicamentos, por falta de hospitales adecuados, primer nivel de atención capacitado, especialistas, cobertura médica y costos, sigue siendo un impedimento ético y social. Las barreras ante las que se enfrentan la medicina y la bioética son la accesibilidad a los tratamientos, los conflictos de intereses y la sustentabilidad. Gran parte de la población, de un importante número de países, no tiene acceso a los beneficios del progreso científico y tecnológico. Padecen enfermedades tratables, pero sin acceso a la medicación oportuna. Necesitan someterse a operaciones quirúrgicas, pero sin la posibilidad de acceder a ellas. Precisan de cuidados médicos que no pueden pagar. Se producen medicamentos extraordinarios y tecnologías asombrosas, pero no tenemos los mecanismos adecuados para

la eliminación de residuos tóxicos en los hospitales, con lo cual se producen daños irreversibles, al medio ambiente, generados por dichos productos.

A partir del año 2005, la UNESCO ha publicado lineamientos sobre bioética en investigación en seres humanos, el uso de material genético y el consentimiento informado, sin embargo se requiere aún de la participación conjunta de médicos, científicos, legisladores, economistas y sociedad en general, para la generación de políticas públicas que permitan un mayor y más justo acceso a la salud: se necesita que esas medidas propicien una cultura del autocuidado y responsabilidad sobre la propia salud y el medio ambiente.

La oncología moderna debe incorporar a la bioética como parte de sus actividades, no solo en la toma de decisiones clínicas que proporcionen el tratamiento adecuado, sino favoreciendo políticas públicas que los hagan accesibles a todo enfermo que así lo requiera.

La oncología moderna tiene frente a sí un enorme reto, al asumir que el éxito médico y científico, que se ofrece hoy, también se acompañe de la integridad ética.

La Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), consciente de la gran responsabilidad que tiene entre sus asociados y con la población que ha recibido, recibe y recibirá un manejo oncológico integral, multidisciplinario, oportuno, eficiente y suficiente, revisará periódicamente el tema de la bioética, para así orientar y reforzar un trato humanístico a nuestros pacientes.

Referencias

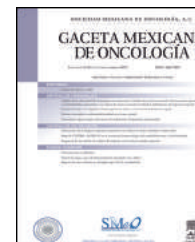
1. Gracia D. Los retos de la bioética en el nuevo milenio. En: *La bioética y el arte de elegir* (p. 27-59). 2.ª edición Madrid: Asociación de Bioética Fundamental y Clínica; 2014. p. 27.
2. Ramsey P. *The Patient as Person: Explorations in Medical Ethics*. New Haven: Yale University Press; 2002. p. 225.
3. Emmanuel E. ¿Qué hace que la decisión clínica sea ética? Siete requisitos éticos. En: *Pautas éticas de investigación en sujetos humanos: nuevas perspectivas*. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS; p. 85.
4. Cabré Pericas L, Lecuona I, Abizanda R, et al. Confidencialidad. Recomendaciones del Grupo de Bioética de la Sociedad Española de Medicina Crítica y Unidades Coronarias. *Med Intensiva*. 2009;33:393-402.
5. Gracia D. Ibidem p. 29.

Maricruz Pérez Amador del Cueto^{a,*}
y Francisco Javier Ochoa Carrillo^b

^a Área de Anestesiología, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

^b Área de Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

* Autor para correspondencia. Av. San Fernando n.º 22, Col. Sección XVI, Delegación Tlalpan 14080, Ciudad de México, México.
Correo electrónico: marix_pc@yahoo.com.mx
(M.P. Amador del Cueto).



ARTÍCULO ORIGINAL

Serie de casos de pacientes con hepatocarcinoma tratados con sorafenib como terapia puente a quimioembolización y finalmente como paliativo



Nora Hilda Chávez Hernández^{a,*} y Alejandro Antonio Sánchez Cruz^b

^a Unidad Médica de Atención Ambulatoria 180, Instituto Mexicano del Seguro Social, Valle del Chalco (Estado de México), México

^b Centro Oncológico Estatal, Instituto de Seguridad Social del Estado de México y Municipios, Toluca, México

Recibido el 4 de mayo de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016

Disponible en Internet el 1 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Hepatocarcinoma;
Sorafenib;
Quimioembolización;
Terapia puente

Resumen

Introducción: Existen pacientes con hepatocarcinoma que son candidatos a quimioembolización, los cuales se enfrentan a problemas de diferimiento prolongado en la realización de dicho procedimiento para ser evaluados por el imagenólogo.

Objetivo: Describir los resultados obtenidos en una serie de pacientes que recibieron sorafenib como terapia puente durante el tiempo de diferimiento para quimioembolización.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo. Analizamos expedientes de pacientes con hepatocarcinoma, valorados en la Unidad Funcional de Neoplasias de Aparato Digestivo (UFNAD) de agosto de 2015 a febrero de 2016. Se detectó cuáles de ellos habían sido tratados con sorafenib como terapia puente a quimioembolización. Se evaluó cuántos fueron tratados, o no, con la quimioembolización y la causa.

Resultados: Un total de 14 pacientes fueron evaluados con hepatocarcinoma en la UFNAD en dicho periodo, de los cuales 9 recibieron sorafenib como terapia puente, 7 de ellos como terapia inicial, 2 posteriormente a radiofrecuencia. Ninguno recibió finalmente la terapia local para la que sorafenib iba a ser puente, todos por causas diferentes a la progresión.

Conclusión: Si el intento de quimioembolización tendrá diferimiento, es factible usar sorafenib como terapia puente, lo que también puede servir para evitar el retraso en la terapia paliativa en caso de no resultar candidato a la terapia local.

© 2016 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. Avenida Solidaridad SN, Valle de Chalco, CP 56600, Estado de México, México. Teléfono: 01 55 5971 3339; celular: 8331591456.

Correo electrónico: norahildachavez@hotmail.com (N.H. Chávez Hernández).

KEYWORDS

Hepatocellular carcinoma;
Sorafenib;
Chemoembolisation;
Bridge therapy

Case series of patients with hepatocellular carcinoma treated with sorafenib as a bridge to chemoembolisation and finally as palliative therapy

Abstract

Introduction: There are patients with hepatocellular carcinoma who are candidates for chemoembolisation that face long delays due to waiting for the imaging assessment of that procedure by the radiologist.

Objective: To describe the results of a series of patients who received sorafenib as a bridge therapy during the time of deferral for chemoembolisation.

Material and methods: An analysis was made of the records of patients with hepatocellular carcinoma that were assessed in the digestive tract neoplasms functional unit (UFNAD) from August 2015 to February 2016, in order to detect those that had been treated with sorafenib as a bridge to chemoembolisation.

Results: A total of 14 patients with hepatocellular carcinoma were evaluated in the UFNAD in this period, with 9 of them receiving sorafenib as bridge therapy. It was used as initial therapy in 7, after radiofrequency in 2. None of them received the local therapy for which the sorafenib was planned as bridge, and all for reasons other than progression.

Conclusion: If chemoembolisation has to be delayed, it is feasible to use sorafenib as a bridging therapy, which can also serve to avoid delay in palliative therapy if the patient turns out not to be a candidate for local therapy.

© 2016 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 hepatocarcinoma es una neoplasia maligna con un importante significado por su incidencia y la mortalidad que conlleva. Según GLOBOCAN 2012, se trata de la séptima neoplasia maligna en incidencia a nivel mundial y la tercera en mortalidad en ambos sexos. En México la incidencia corresponde a 6,387 casos y la mortalidad a 6,068 fallecimientos¹.

La quimioembolización ha demostrado mejoría en supervivencia en pacientes seleccionados con hepatocarcinoma irresecable².

Sorafenib es el único tratamiento sistémico que ha mejorado la supervivencia global en pacientes con hepatocarcinoma irresecable con un buen estado funcional^{3,4}.

Ya en otros estudios se ha demostrado seguridad y mejoría en tiempo a la progresión al combinar quimioembolización y sorafenib⁵.

La base para dar uno u otro tratamiento se establece con la etapa, el estado funcional y el grado de insuficiencia hepática que presenta el paciente^{3,6,7}.

Existen estudios previos en referencia a sorafenib como terapia puente a terapias locales, o como terapia previa a ellas, en pacientes con hepatocarcinoma^{8,9}.

En algunas instituciones de salud existe diferimiento entre la valoración por el radiólogo intervencionista y la quimioembolización. Durante ese tiempo los pacientes corren riesgo de progresión tumoral o deterioro funcional, por lo cual dejarían de ser candidatos al procedimiento.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo, llevado a cabo de agosto de 2015 a febrero de 2016, en el Centro Oncológico Estatal

del ISSEMyM. Analizamos expedientes de pacientes con hepatocarcinoma, valorados en la Unidad Funcional de Neoplasias de Aparato Digestivo (UFNAD), la cual está integrada por 2 cirujanos oncólogos, un oncólogo médico, un radiooncólogo, una nutrióloga, una psicóloga, una gastroenteróloga endoscopista y un residente de oncología. Algunos casos son revisados en cuanto a la imagen por la imagenóloga intervencionista. Se detectó cuáles de ellos habían sido tratados con sorafenib como terapia puente a quimioembolización. Se evaluó cuántos fueron tratados, o no, con quimioembolización y la causa. El análisis estadístico se realizó solamente con tablas de frecuencia, porcentajes y medidas de tendencia central dado, el número de la muestra.

Resultados

Un total de 14 pacientes con hepatocarcinoma fueron evaluados en la UFNAD de agosto de 2015 a febrero de 2016. Sus características clínicas se encuentran en el [tabla 1](#). En el [tabla 2](#) se muestra cuáles fueron los tratamientos de primera línea que recibieron. De los que tuvieron hepatocarcinoma corroborado por biopsia en un caso no se determinó el grado de diferenciación, 3 lo tuvieron bien diferenciado y 2, moderadamente diferenciado.

De los 7 pacientes que recibieron en primera línea sorafenib como terapia puente hasta que los reevaluase Radiología Intervencionista para quimioembolización, ninguno fue candidato a dicho procedimiento, uno de ellos por variante anatómica, 4 por deterioro en escala de Child Pugh, uno por deterioro del estado funcional y uno más por otras causas. El plazo hasta tener dicha reevaluación fue de 1.3 meses en promedio, con moda de 2 meses, como medidas de tendencia central. Se muestran en el [tabla 3](#) la supervivencia libre

Tabla 1 Características basales de los pacientes

	Pacientes valorados en total	Pacientes tratados mediante sorafenib puente
Expedientes revisados	14	9
Edad promedio en años	68 (48-82)	68 (48-82)
Child Pugh A/B	7/7	3/6
ECOG 0/1/2	4/6/4	2/4/3
Alfafetoproteína	1,123.5 (1-8,711)	746 (13-3,001)
2.º primario	2 (1 tiroides y próstata, 1 próstata)	0
VHC	3	2
Etilismo previo	10	7

Tabla 2 Tratamientos en primera línea

	Pacientes valorados 14	Pacientes tratados mediante sorafenib puente en algún punto 9
<i>1.º tratamiento</i>		
Sorafenib puente a 800 mg	7	7
Sorafenib paliativo 800 mg	2	0
Sorafenib paliativo 400 mg	1	0
radiofrecuencia	2	0
Quimioembolización	2	2
Pacientes que requirieron disminución de dosis de sorafenib	3	3

Tabla 3 SLP y SG logrado con sorafenib en primera línea. Tiempo a intento de quimioembolización posterior a sorafenib puente en primera línea en 7 pacientes, y cuantos no fueron candidatos

	SLP en meses promedio (rango)	SG en meses promedio (rango)	Tiempo en meses a intento de quimioembolización promedio (rango)	No candidatos por causa diferente a progresión
Sorafenib puente en primera línea a 800 mg, n=7	3.8 (0.5-7.3)	5.6 (3.8-8.1)	1.3 (0.5-2)	7
Sorafenib paliativo 800 mg n=2	7.8 (0.4-15.4)	7.8 (0.4-15.4)		
Sorafenib paliativo 400 mg n=1	3.4	17		

de progresión (SLP) y sobrevida global (SG) de estos pacientes y de los que recibieron sorafenib en primera línea con intención paliativa desde el inicio.

Los 2 pacientes que recibieron radiofrecuencia tuvieron respuesta parcial y, posteriormente a su procedimiento, recibieron sorafenib 800 mg como terapia puente a otro tratamiento local el cual no se realizó en ninguno de ambos casos, uno de ellos por albúmina baja y el segundo por disminución del estado funcional; ambos siguen vivos. Las radiofrecuencias se realizaron en mayo y julio de 2015, el sorafenib a 800 mg se inició en septiembre de 2015. El tiempo que pasó entre la valoración de la UFNAD y la revaloración para terapia local y para determinar que no eran candidatos fue de 2 y 5 meses, respectivamente, tiempo durante el cual tomaron sorafenib con intención de que fuera terapia puente, aunque terminó siendo paliativa. La

SLP y SG obtenida a partir de que se inició sorafenib posteriormente a la radiofrecuencia como terapia puente, aunque terminó siendo paliativo, fue de 7.1 meses.

De los 2 que tuvieron quimioembolización: uno obtuvo respuesta parcial y otro estabilizó la enfermedad. Ambos fueron tratados posteriormente con sorafenib con intención paliativa a 800 mg, sus quimioembolizaciones fueron en noviembre y en julio de 2015 y el sorafenib lo iniciaron en diciembre de 2015. Siguen vivos.

Conclusiones

Si el intento de quimioembolización tendrá diferimiento, es factible usar sorafenib como terapia puente, lo que también puede servir para evitar el retraso en la terapia paliativa en caso de no resultar candidato a la terapia local.

Discusión

Ya en estudios previos se ha tratado el tema del beneficio de dar sorafenib a pacientes con hepatocarcinoma como terapia puente para terapias locales^{8,10}. Sin embargo, no existen, según nuestro conocimiento, artículos a este respecto en nuestro país. Los resultados obtenidos con sorafenib como terapia puente a terapia local son consistentes con lo descrito previamente en la literatura.

Este estudio es retrospectivo, y refleja las ventajas de una conducta determinada ante el diferimiento de una valoración en un procedimiento intervencionista local, dado que se evita el retraso de una terapia, ya que al momento de hacerse la revaloración muchos pacientes resultaron no candidatos a la terapia local, con lo que se consiguió evitar un retraso de 1.3 meses en la terapia paliativa en los pacientes que no habían recibido ningún tratamiento previo, y de 4.5 meses en los que ya habían recibido radiofrecuencia.

Financiamiento

Ninguno.

Conflicto de intereses

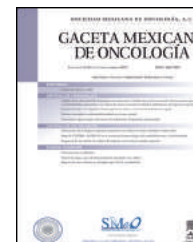
Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses que haya influido en la realización de este trabajo.

Agradecimientos

Al equipo de la UFNAD: Dr. Andrés Blanco, Dr. Isaías Padilla Mota, Dr. Palemón Gutiérrez, Dra. María Elena Rodríguez Campa, Lic. en Nutrición Diana Reyes, Psicóloga Andrea Ovando. Dra. Antonia Morales.

Referencias

1. Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for research on Cancer (IARC). World Health Organization: Lyon. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact.sheets.population.aspx>
2. Llovet J, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003;37(2):429–42.
3. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008;359:378–90.
4. Zhang T, Ding X, Wei D, et al. Sorafenib improves survival of patients with advanced hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized trials. *Anti-Cancer Drugs*. 2010;21, 336–332.
5. Liu L, Wang M, Zhao Y, et al. Combination therapy of sorafenib and TACE for unresectable HCC: A systematic review and meta-analysis. *Plos One*. 2014;3(9):91124.
6. Raoul J, Santoro A, Beaugrand M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to ECOG performance status: A subanalysis from the SHARP trial. *J Clin Oncol*. 2008;26. Abstract 4587.
7. Llovet J, Di Bisceglie A, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:698–711.
8. Vitale A, Lombardi G, Ramirez R, et al. Sorafenib as bridging therapy in patients with intermediate hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30 suppl, abstr e 14563.
9. Bai W, Wang YJ, Zhao Y, et al. Sorafeniv in combination with transarterial chemoembolization improves the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A propensity score matching study. *J Dig Dis*. 2013;14(4):181–90.
10. Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology*. 2010;51(1):165–73.



ARTÍCULO ORIGINAL

Desempeño cognitivo en pacientes con cáncer de mama tratadas con quimioterapia



Jasmín Bonilla Santos^{a,*}, Ruth Rodríguez Orjuela^b,
Paula Andrea Trujillo Sánchez^b, Andrea del Pilar González Rojas^b
y Alfredis Gonzalez Hernandez^a

^a Universidad Cooperativa de Colombia Sede Neiva, Neiva, Colombia

^b Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

Recibido el 21 de abril de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016

Disponible en Internet el 2 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Quimioterapia;
Cáncer de seno;
Procesos cognitivos;
Neuropsicología

Resumen

Objetivo: Evaluar los procesos cognitivos en pacientes con cáncer de mama, luego de que recibieran tratamiento quimioterapéutico.

Método: Estudio comparativo en el que se evaluó la velocidad de procesamiento, atención, memoria y funciones ejecutivas mediante un protocolo neuropsicológico, a 14 mujeres, luego de haber recibido tratamiento quimioterapéutico frente a un grupo de referencia.

Resultados: Los resultados obtenidos muestran diferencias significativas en el proceso de memoria, específicamente en la evocación y memoria de trabajo. En las escalas de depresión y ansiedad no se encontraron diferencias significativas.

Conclusiones: Las pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento con quimioterapia presentaron más bajo rendimiento en el proceso de memoria verbal con respecto al grupo de referencia, con un número significativamente mayor de intrusiones, lo que sugiere afectaciones en este proceso.

© 2016 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.

Correo electrónico: jasmintonillasantos@hotmail.com (J. Bonilla Santos).

KEYWORDS

Chemotherapy;
Breast cancer;
Cognitive
functioning;
Neuropsychology

Cognitive development in breast cancer patients treated with chemotherapy**Abstract**

Objective: To evaluate the cognitive processes in patients with breast cancer during and after chemotherapy.

Method: A comparative study was conducted in which an assessment was made of processing speed, attention, memory, and executive functions in 14 women after receiving chemotherapy treatment and in 14 healthy women.

Results: The results show significant differences in the memory process, specifically in the evocation and working memory. No significant differences were found in the depression and anxiety scales.

Conclusions: Patients with breast cancer and received treatment with chemotherapy had a lower performance in the verbal memory process compared to the control group, as well as a significant number of intrusions, which suggests involvement in this process.

© 2016 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

La capacidad para desarrollar una vida independiente y socialmente adaptada está estrechamente ligada al funcionamiento cognitivo. Tanto las actividades encaminadas al autocuidado, como aquellas que permiten el desarrollo de un rol social requieren, en mayor o menor medida, su adecuado desempeño¹⁻⁴.

Cualquier afectación en los procesos cognitivos puede repercutir en el funcionamiento y desarrollo de la vida diaria de los individuos, generando posibles dificultades a nivel social, laboral, personal y afectivo^{4,5}. Procesos como la atención, la memoria y el funcionamiento ejecutivo pueden ser vulnerables a trastornos mentales y enfermedades neurológicas⁶⁻¹⁰, como también a tratamientos para combatir algunas enfermedades, lo que sucede con algunos medicamentos usados en tratamientos para el cáncer¹¹. Esta enfermedad, por su parte, ha sido considerada un problema de salud pública, siendo el de mama el que ocupa el primer lugar en incidencia y el segundo lugar en cuanto a la tasa de mortalidad en Colombia¹².

Los diferentes tratamientos para esta enfermedad, como la quimioterapia, han probado su efectividad en la prolongación de la expectativa de vida de los pacientes^{13,14}; aun así, no es un tratamiento dirigido específicamente a las células cancerígenas, por lo que puede llegar a afectar otro tipo de tejidos u órganos, produciendo molestos efectos secundarios como náuseas, pérdida del apetito o caída del cabello.

Además de estas afectaciones, algunas pacientes han comenzado a reportar quejas subjetivas durante y luego de terminar el proceso quimioterapéutico acerca de sus funciones cognitivas, principalmente en procesos como la atención, la memoria y la planeación^{13,15-17}. Otros estudios han atribuido estos déficits a causas externas como la depresión o la ansiedad que pueden llegar a sentir las pacientes luego de recibir el diagnóstico^{15,18}, lo que hace necesario tener en cuenta estos estados emocionales para esclarecer su grado de implicación en el desempeño cognitivo de las pacientes.

La percepción sobre la calidad de vida y las posibles afectaciones a nivel psicosocial que pueden sufrir las mujeres que han terminado el tratamiento quimioterapéutico fue analizado por Boykoff et al.¹⁸ en 74 mujeres en Estados Unidos; las pacientes señalaban tener dificultades para recordar información cotidiana como números telefónicos, lugares a donde iban, lentitud para pensar, comprender textos escritos, hacer cuentas, o desplazarse solas, lo que les produjo sentimientos de dependencia, frustración y agotamiento emocional.

Si estas dificultades se hacen persistentes pueden llegar a ser una causa de angustia para las pacientes debido a los impedimentos para retomar las actividades académicas, profesionales o sociales que desarrollaban antes de recibir el tratamiento, lo que puede afectar no solo el desempeño en su vida cotidiana, sino también la vida de sus familiares y/o demás personas que les rodean; sin embargo, aún no están claros los mecanismos subyacentes al desarrollo de la disfunción cognitiva persistente¹⁵.

Otros estudios han encontrado afectaciones en algunos procesos cognitivos, Wefel et al.¹⁹ realizaron un estudio longitudinal en Alemania, midiendo las funciones cognitivas, la calidad de vida y el estado de ánimo de pacientes desde el inicio hasta un año después de finalizado el tratamiento, donde se evaluaron mujeres con antecedentes de tratamiento quimioterapéutico alrededor de 20 años, frente a un grupo de mujeres sanas; el grupo de estudio tuvo significativamente más bajo rendimiento en memoria verbal inmediata y diferida, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y velocidad psicomotora, al igual que puntuaciones más altas en la escala de depresión²⁰.

Por otro lado, investigaciones con neuroimágenes han evidenciado afectaciones a nivel neuronal, especialmente en lóbulos temporales y frontales en aquellos pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia²¹⁻²⁴; Deprez et al.²⁵ correlacionaron los resultados obtenidos en la valoración de los procesos de atención y concentración, memoria, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, depresión y

ansiedad con la integridad de la sustancia blanca en el cerebro en un grupo de 37 pacientes con cáncer de mama y 18 controles; se encontró que un menor desempeño en atención y velocidad de procesamiento está relacionado con la disminución de la sustancia blanca de los tractos de los lóbulos parietal y temporal.

Otro estudio reciente realizado por Lepage, et al.²⁶ midió la relación entre disminución de la materia gris y el funcionamiento cognitivo de 19 pacientes con cáncer de mama frente a un grupo de referencia mediante resonancia magnética y pruebas neuropsicológicas que medían velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, memoria verbal y memoria visual antes de la quimioterapia, un mes después y un año después de finalizar el tratamiento; se encontró que luego de un mes hubo una reducción de la sustancia gris en los pacientes, un año después del tratamiento hubo una recuperación parcial, aunque fueron persistentes las alteraciones en las regiones frontal y temporal, lo que no se observó en el grupo control.

En el presente estudio de tipo descriptivo transversal se valoraron los procesos de atención, memoria, velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y el estado de ánimo como variable de control de mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, luego de haber terminado el proceso quimioterapéutico, frente a un grupo de referencia, el cual se conformó con sujetos pareados según el género, la edad, el estrato socioeconómico y el nivel educativo.

Usando el estadístico U de Mann-Whitney se comparó el desempeño de los grupos, encontrando que el de estudio obtuvo más bajos resultados que el grupo de referencia, especialmente en el proceso de memoria.

Método

El estudio se llevó a cabo en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y la Unidad Oncológica Surcolombiana (Huila, Colombia). La investigación fue avalada por los comités de ética de estas instituciones, teniendo en cuenta los parámetros dados en la Declaración Helsinki, las normas de buenas prácticas clínicas, las pautas éticas internacionales para la experimentación biomédica en seres humanos, la resolución n.º 008430 de 1993 y la Ley 1090 de 2006, código deontológico y bioético del psicólogo en Colombia.

A partir de bases de datos suministradas por las instituciones se procedió al contacto telefónico con aquellas pacientes que habían culminado el proceso quimioterapéutico y cumplieran con los criterios de inclusión; quienes aceptaron participar en el proyecto firmaron el consentimiento informado previo a la realización de la evaluación neuropsicológica que se realizaba una vez terminaban el tratamiento quimioterapéutico. Luego de realizar las valoraciones se realizó la sistematización de los resultados obtenidos y los análisis estadísticos correspondientes.

El análisis de los datos se realizó con el programa estadístico SPSS versión 15.0 para datos cuantitativos; se hizo un análisis de frecuencias a las variables, y se aplicó la prueba U de Mann-Whitney para muestras no paramétricas.

Participantes

Catorce pacientes diagnosticadas con cáncer de mama en estadios II y III, 5 mujeres, presentaban un tumor maligno de la porción central de la mama, 6 mujeres presentaban tumor maligno del cuadrante superior externo de la mama, 2 pacientes presentaban tumor maligno del cuadrante inferior externo de la mama y, finalmente, una paciente presentó un tumor maligno de la mama en una parte no especificada; con edades comprendidas entre los 33 y 59 años, con una media de 46,71 y una desviación típica de 9,14 años, de estratos 1 y 2, que habían tenido entre 5 y 16 años de escolaridad, con prescripción médica de tratamiento quimioterapéutico, asistentes a la Unidad Oncológica Surcolombiana o al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

De las 14 participantes del grupo estudio, al momento de la valoración una había recibido ciclos del esquema cicloforfamida y doxorubicina (AC); 9 habían recibido AC y paclitaxel; una recibió AC, paclitaxel y trastuzumab; una recibió AC, paclitaxel y acetato de goserelín; una recibió AC y docetaxel, y una recibió paclitaxel y trastuzumab. La valoración se realizó finalizados los tratamientos quimioterapéuticos.

El grupo de referencia estuvo equiparado por las variables de edad, género, nivel educativo y estrato socioeconómico, y como criterio de inclusión estas mujeres no habían tenido diagnóstico de cáncer.

Variables e instrumentos

Para la evaluación de la ansiedad y de la depresión se usó la Escala hospitalaria de ansiedad y depresión versión española, la cual fue validada y adaptada en Colombia en el Instituto Nacional de Cancerología (INC)²⁷. La Escala hospitalaria de ansiedad y depresión está estructurada como una escala de tipo Likert que va de 0 a 3, los pacientes tienen que describir los sentimientos que han experimentado durante la última semana, consta de 2 subescalas de 7 ítems intercalados. La subescala de depresión está centrada en el concepto de anhedonia como síntoma nuclear de este cuadro clínico, y que diferencia primordialmente la ansiedad de la depresión. Tanto para la puntuación de ansiedad como de depresión se considera de 0 a 7 normal, de 8 a 10 dudoso y de 11 o más problema clínico.

En la evaluación de atención, memoria y funciones ejecutivas se usaron algunas subpruebas del Neuropsi atención y memoria²⁸. Este instrumento se encuentra estandarizado para población hispanohablante, tiene en cuenta los efectos de la edad y la escolaridad, permite obtener índices independientes, así como una puntuación global de atención y memoria. Valora la orientación, atención, concentración, funciones ejecutivas, memoria de trabajo, memoria verbal inmediata, memoria verbal a largo plazo, memoria visual inmediata y memoria visual a largo plazo, cada una de ellas teniendo su propio subtest. La atención selectiva se evaluó con las subpruebas, detección visual aciertos y cubos en progresión; en la atención sostenida se utilizaron las subpruebas series sucesivas, detección de dígitos y *trail making test* (TMT) parte A, en la atención alternante se evaluó con el TMT parte B.

Tabla 1 Operacionalización de variables cognitivas

Variable	Dimensiones	Pruebas
Atención	Selectiva Sostenida	Neuropsi: detección visual aciertos, cubos en progresión Neuropsi: series sucesivas, detección de dígitos TMT parte A TMT parte B
Memoria	Alternante Codificación y almacenamiento Recuperación	Neuropsi: curva de memoria espontánea, memoria lógica, figura de Rey Osterreith copia y evocación inmediata Neuropsi, funciones de evocación: memoria verbal espontánea, memoria verbal por claves, memoria verbal por reconocimiento, memoria lógica verbal, figura de Rey Osterreith evocación diferida
Velocidad de procesamiento	Operativa	Neuropsi: dígitos en regresión Dígitos y símbolos Stroop tiempo Stroop interferencia
Funciones ejecutivas	Inhibición Flexibilidad	Test de clasificación de cartas de Wisconsin número de errores-perseveraciones
	Planeación	Test de clasificación de cartas de Wisconsin número de categorías alcanzadas
Estado emocional	Ansiedad	HAD (subescala de ansiedad)
	Depresión	HAD (subescala de depresión)

En el proceso de memoria, para evaluar la codificación y almacenamiento se utilizaron las subpruebas del Neuropsi curva de memoria espontánea, figura de Rey Osterreith; para evaluar la recuperación de la memoria se utilizaron las subpruebas de funciones de evocación: memoria verbal espontánea, memoria verbal por claves y figura de Rey Osterreith evocación diferida; la memoria operativa se evaluó con la subprueba dígitos en regresión.

El test de clasificación de tarjetas de Wisconsin, cuyo nombre original es *Wisconsin Card Sorting Test*, creado en 1948, se usó para la evaluación de la flexibilidad mental. La validación colombiana tiene alta confiabilidad test-retest en aciertos (0.71) y en número de categorías (0.74)²⁹. Evalúa la capacidad de abstracción, la formación de conceptos y el cambio de estrategias cognitivas en respuesta a cambios en las contingencias ambientales.

Se utilizó el Test de símbolos y dígitos de Aaron Smith; este test es sensible a los sujetos que presentan disfunción y es capaz de discriminar sujetos con deterioro de los que no lo tienen. Ha realizado validaciones cruzadas de las comparaciones entre grupos controles, orgánicos y clínicos obteniendo diferencias significativas en los grupos, siendo más sensible la forma oral, la cual presenta una confiabilidad de 0.92 para evaluar velocidad de procesamiento²⁹ (tabla 1).

Resultados

En cuanto al estado emocional 2 pacientes del grupo de estudio obtuvieron puntuaciones clínicas para depresión, mientras que en el grupo de referencia no se hallaron puntuaciones clínicas para depresión.

En las puntuaciones obtenidas en ansiedad se encontró que 5 mujeres que pertenecen al grupo de estudio y 4 al

grupo de comparación obtuvieron puntuaciones clínicas para ansiedad. Al hacer la comparación con el estadístico U de Man Whitney se obtuvieron unos valores de p de 0.150 para depresión y 0.691 para ansiedad, lo que muestra que no se observaron diferencias significativas entre los grupos (tabla 2).

En las subpruebas utilizadas para evaluar los procesos de atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas, así como la codificación y almacenamiento de la memoria, se presentó un comportamiento homogéneo, por lo que no se encontraron diferencias significativas entre los grupos, aun cuando el grupo de estudio tuvo un menor rendimiento en la mayoría de las pruebas.

Las subpruebas utilizadas para evaluar el proceso de recuperación de memoria mostraron diferencias significativas en memoria verbal por claves intrusiones ($p=0.038$), y en memoria verbal espontánea intrusiones ($p=0.013$), siendo el grupo de estudio quien presentó menor rendimiento. En la subprueba de dígitos en regresión, que evalúa la memoria de trabajo, también se encontraron diferencias significativas entre los grupos a favor del grupo de referencia ($p=0.042$).

Discusión y conclusiones

Las quejas subjetivas sobre memoria y otros procesos cognitivos que han venido manifestando los pacientes con cáncer luego de recibir tratamiento quimioterapéutico han permitido suscitar el interés de diferentes especialistas e investigadores, para llevar a cabo un análisis mayor respecto al deterioro cognitivo que pueden causar algunos medicamentos antineoplásicos, debido a la poca información que existe al respecto; por esta razón se decidió realizar esta investigación con el objetivo de comparar la velocidad de

Tabla 2 Comparación de procesos cognitivos entre grupos

Proceso	Descriptivos						Percentil		Valor p
	Prueba	Grupos	Mediana	Mínimo	Máximo	Intercuartil	25	75	
Atención	Series sucesivas	Estudio	2	0	3	2	1	3	0.375
		Comparación	2	0	3	2	1	3	
	Detección de dígitos	Estudio	9.5	5	10	2	8	10	0.118
		Comparación	10	5	10	0.25	9.75	10	
	TMT A	Estudio	86.5	26	158	82.25	54.75	137	0.395
		Comparación	84	63	151	24	78.75	102.8	
	Cubos en progresión	Estudio	5	4	7	2	5	7	0.151
		Comparación	5	3	7	2	4	6	
	Detección visual	Estudio	15	9	21	5.75	11.75	17.5	0.268
		Comparación	16.5	9	27	5.75	14	19.75	
Memoria	TMT B	Estudio	165	76	489	202	119	321	0.89
		Comparación	135	75	358	98.25	113.25	211.5	
	Curva de memoria espontánea	Estudio	7	4	20	2.25	6	8.25	0.343
		Comparación	7.5	4	10	1.25	6.75	8	
	Figura de Rey copia	Estudio	33.5	25	36	34.94	30.75	35.25	0.589
		Comparación	34.5	22.5	36	2.5	33.5	36	
	Memoria verbal espontánea	Estudio	0,5	0	3	1	0	1	0.038
		Comparación	0	0	1	0	0	0	
	intrusiones	Estudio	6,5	3	11	4	5	9	0.673
		Comparación	7	5	9	3	6	9	
	Memoria verbal espontánea total	Estudio	1	0	5	2.25	0	2.25	0.013
		Comparación	0	0	1	0	0	0	
	Memoria verbal por claves intrusiones	Estudio	7	4	11	3.25	6	9.25	0.142
		Comparación	8	6	11	2	7	9	
	Memoria verbal por claves total	Estudio	15.5	10	28	13.25	12.38	25.63	0.963
		Comparación	19.25	5.5	25.5	11.75	12.25	24	
	Figura de Rey evocación diferida	Estudio	3	2	4	0.25	3	3.25	0.042
		Comparación	4	2	6	1	3	4	
Velocidad de procesamiento	Dígitos y símbolos escrita	Estudio	30	14	51	13	23.5	36.5	0.42
		Comparación	36.5	24	59	19.25	28.5	47.75	
	Dígitos y símbolos oral	Estudio	35	14	63	18	27.5	45.5	0.073
		Comparación	41.5	4	75	20.5	30	50.5	
No funciones ejecutivas	Neuropsi Stroop	Estudio	35	33	36	2	34	36	0.287
		Comparación	35	34	36	2	34	36	
	N.º de errores WSCT	Estudio	66.5	9	101	26.5	48.75	75.25	0.069
		Comparación	53	14	90	32.5	25	57.5	
	N.º perseveraciones WSCT	Estudio	34.5	6	106	32.75	25.75	58.5	0.206
		Comparación	29	5	91	30	17.25	47.25	

procesamiento, atención, memoria y funciones ejecutivas en pacientes con cáncer de mama luego de realizarles el proceso quimioterapéutico frente a mujeres que no hubieran tenido diagnóstico de cáncer y que no hayan recibido tratamientos antineoplásicos.

Habiendo evaluado la depresión y la ansiedad como factores emocionales que pudieran afectar el desempeño en las pruebas por el grupo de estudio, no se encontraron diferencias con el grupo de comparación, durante la realización de la evaluación las pacientes manifestaban estar optimistas frente a la evolución del tratamiento, y tener expectativas en el futuro, posiblemente, debido a que según criterios de inclusión eran pacientes en estadios II o III, con buen pronóstico de recuperación; teniendo en cuenta estos resultados

se discute que el factor emocional no actuó como variable influyente en los resultados de la evaluación cognitiva; estos resultados concuerdan con otros estudios, que no encontraron diferencias en depresión y ansiedad entre pacientes con cáncer tratadas o no con quimioterapia y sujetos sanos en el momento de la evaluación, y establecen que la sintomatología de ansiedad y depresión no representa influencia en la cognición^{19,23,30,31}.

López et al. concluyen que los niveles de ansiedad y depresión de las pacientes antes de la administración del tratamiento son bajos y están dentro del rango considerado normal en cáncer de colon³².

Por el contrario, otras investigaciones determinaron la existencia de diferencias entre los pacientes con cáncer

y sus controles sanas^{20,21}. Boykoff et al. sugieren que las pacientes llegan a experimentar durante y después del tratamiento quimioterapéutico niveles de ansiedad y depresión debido a la frustración que les genera la dificultad para realizar tareas cotidianas que anteriormente realizaban con facilidad¹⁸.

En cuanto a la valoración de procesos neuropsicológicos, se evaluó la velocidad de procesamiento, atención, memoria y funciones ejecutivas. Respecto a la velocidad de procesamiento, aunque los resultados obtenidos en esta investigación no tuvieron diferencias entre los grupos, como también ocurrió en el estudio de Ferguson et al.³⁰, el grupo de estudio tendió a la diferencia, con un desempeño inferior frente al grupo de comparación; esto podría conllevar a molestias para las pacientes debido a las dificultades que pueden generar en sus vidas cotidianas tardar más tiempo en realizar algunas actividades como el cálculo de operaciones numéricas, la generación o expresión de ideas, ya sea de forma verbal o escrita³³; otras investigaciones coinciden en estos resultados al encontrar diferencias entre los grupos aun después de 2 o más años de haber terminado el tratamiento^{5,20,25}.

Al analizar los resultados obtenidos en el proceso de atención no se encontraron diferencias significativas entre los grupos en sus subdimensiones evaluadas (sostenida, selectiva y alterna); durante el desarrollo y ejecución de las pruebas las pacientes respondían de forma idónea ante las instrucciones que se les suministraba, no se presentaron quejas por parte de las mismas con respecto a este proceso cognitivo, como sí lo manifestaron en aspectos relacionados con la memoria; Ferguson, McDonald, Saykin y Ahles concuerdan en la no existencia de diferencias en el proceso de atención³⁰. En contraparte, algunas investigaciones encontraron un bajo rendimiento del grupo de estudio en atención focalizada y sostenida^{24,25}.

Ferguson et al. reportan que aunque no se encuentran diferencias significativas en los resultados de las pruebas, sí existe diferencia en cuanto al nivel de activación de áreas de la corteza de las pacientes durante la ejecución de las pruebas³⁰. Visto desde el proceso compensatorio que hace el cerebro frente a los daños sufridos, estudios en neuroimagen reportan daños en dichos procesos, como también en células y tejidos de los lóbulos frontales y temporales^{21,23,24}, sugiriendo que los resultados del proceso de atención podrían haberse visto influenciados por estos procesos compensatorios.

Otra forma de compensación observable desde el punto de vista clínico es el número de intrusiones en las pruebas de memoria verbal, según Roselli y Ardila «La presencia de interferencia e intrusiones sugiere un proceso de almacenamiento incompleto y puede ser una manifestación sutil de un deterioro patológico»³⁴. Lopera encuentra que «Las intrusiones en las pruebas de memoria verbal podrían ser también consideradas como un marcador preclínico de enfermedad de Alzheimer familiar»³⁵.

En la presente investigación el número de intrusiones en memoria verbal fue significativamente mayor en el grupo de estudio, mostrando posibles afectaciones en el proceso de memoria; estos hallazgos son consistentes con investigaciones anteriormente realizadas por Wefel et al. en 2004 y Wefel et al. en 2010, donde se presentan diferencias principalmente en memoria verbal^{20,31,36}.

En el proceso de memoria de trabajo se hallaron diferencias significativas con un bajo rendimiento por parte de las pacientes, frente a lo cual McDonald et al. también encuentran diferencias²³, al igual que otros estudios similares, quienes además encontraron afectaciones en el hipocampo y otras regiones del lóbulo temporal en neuroimágenes^{21,24}.

En las funciones ejecutivas valoradas no se encontraron diferencias entre los grupos, pero se observó una tendencia a la diferencia en el número de errores en la prueba de Wisconsin

; estos fallos se relacionan con dificultades en la flexibilidad cognitiva, los hallazgos son importantes en cuanto a los reportes de otros estudios realizados con neuroimágenes, que evidencian daños en células y tejidos de algunas regiones de los lóbulos frontales como centros nodales del prefrontal dorsolateral y orbitofrontal, entre otras. Por lo anterior es importante realizar el seguimiento de las pacientes^{21,24}.

Se concluye que las pacientes con cáncer de mama que recibieron tratamiento con quimioterapia presentaron más bajo rendimiento en el proceso de memoria verbal con respecto al grupo de referencia, se evidenció un número significativamente de intrusiones, posiblemente influenciado por esfuerzos cognitivos y procesos compensatorios.

Conflicto de intereses

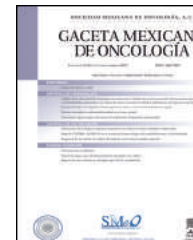
Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Carlson MC, Fried LP, Xue QL, Bandeen-Roche K, Zeger SL, Brandt J. Association between executive attention and physical functional performance in community-dwelling older women. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* [Internet]. 1999;54:S262–70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10542828>
2. García-Molina A, Bernabeu M, Roig-Rovira T. Traumatismo craneoencefálico y vida cotidiana: el papel de las funciones ejecutivas. *Psicothema* [Internet]. 2010;22:430–5. Disponible en: <http://www.redalyc.org/pdf/727/72714400012.pdf>
3. Mejía Quintero E, Escobar Melo H. Caracterización de procesos cognitivos de memoria, lenguaje y pensamiento, en estudiantes con bajo y alto rendimiento académico. *Diversitas* [internet]. 2012;8:123–38. Disponible en: http://www.usta.edu.co/otraspaginas/diversitas/doc.pdf/diversitas.12/vol.8no.1/8_caracterizacion.de.procesos.pdf
4. Royall DR, Lauterbach EC, Kaufer D, Malloy P, Coburn KL, Black KJ. The cognitive correlates of functional status: A review from the Committee on Research of the American Neuropsychiatric Association. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [internet]. 2007;19:249–65. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17827410>
5. Phillips KM, Jim HS, Small BJ, Laronga C, Andrykowski MA, Jacobsen PB. Cognitive functioning after cancer treatment. *Cancer* [internet]. 2012;118:1925–32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22161750>
6. Biringier E, Lundervold A, Stordal K, et al. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [internet]. 2005;255:373–80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15793669>

7. Birnboim S, Miller A. Cognitive strategies application of multiple sclerosis patients. *Mult Scler* [internet]. 2004;10:67-73. Disponible en: <http://msj.sagepub.com/sci-hub.org/content/10/1/67.full.pdf+html>
8. Davidson PS, Gao FQ, Mason WP, Winocur G, Anderson ND. Verbal fluency, Trail Making and Wisconsin Card Sorting Test performance following right frontal lobe tumor resection. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2007;30:18-32. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/sci-hub.org/doi/abs/10.1080/13803390601161166>
9. Stablum F, Meligrana L, Sgaramella T, Bortolon F, Toso V. Endogenous task shift processes in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain Cogn*. 2004;56:328-31. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/sci-hub.org/science/article/pii/S0278262604002465>
10. Zinn S, Bosworth HB, Hoenig HM, Swartzwelder HS. Executive function deficits in acute stroke. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88:173-80. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17270514>
11. Foley JJ, Raffa RB, Walker EA. Effects of chemotherapeutic agents 5-fluorouracil and methotrexate alone and combined in a mouse model of learning and memory. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;217:539-48. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249240/>
12. Incidencia y mortalidad estandarizadas por edad estimadas: ambos sexos. Colombia: GLOBOCAN; 2012. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
13. Rubio B, Sirgo A, Forcadell A, Mele E, Guma J. Deterioro cognitivo inducido por los tratamientos oncológicos sistémicos en el cáncer de mama no metastático: revisión de estudios. *Psicooncología* [Internet]. 2009;6:83-120. Disponible en: http://www.researchgate.net/publication/266351807_DETERIORO_COGNITIVO_INDUCIDO_POR_LOS_TRATAMIENTOS_ONCOLGICOS_SISTMICOS_EN_EL_CNCR_DE_MAMA_NO_METASTTICO_REVISIN_DE_ESTUDIOS
14. Briones TL, Woods J. Chemotherapy-induced cognitive impairment is associated with decreases in cell proliferation and histone modifications. *BMC Neuroscience* [Internet]. 2011;12:124. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/12/124>
15. Meyers CA. How chemotherapy damages the central nervous system. *J Biol*. 2008;7:11.1-3. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2397491/>
16. Hermelink K, Kühnhoft H, Untch M, et al. Two different sides of 'chemobrain': Determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psicooncología* [Internet]. 2010;19:1321-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20127909>
17. Reuter-Lorenz PA, Cimprich B. Cognitive function and breast cancer: promise and potential insights from functional brain imaging. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;137:33-43. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23053652>
18. Boykoff N, Moieni M, Subramanian S. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* [Internet]. 2009;3:223-32. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2775113/>
19. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* [Internet]. 2010;116:3348-56. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20564075>
20. Koppelmans V, Breteler M, Boogerd W, et al. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30:1080-6. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22370315>
21. Bruno J, Hosseini H, Kesler S. Altered resting state functional brain network topology in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Neurobiol Dis* [Internet]. 2012;48:329-38. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820143>
22. Gómez-Cruz M. Déficiéts neuropsicológicos asociados a alteraciones cerebrales secundarias a tratamientos oncológicos. *Psicooncología* [Internet]. 2011;8:215-29. Disponible en: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=3809830>
23. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: A prospective functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Oncol* [internet]. 2012;30:2500-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22665542>
24. Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W, et al. Cerebral hypo-responsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Hum Brain Mapp* [internet]. 2011;32:1206-19. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20669165>
25. Deprez S, Amant F, Yigit R, et al. Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. *Hum Brain Mapp* [Internet]. 2011;32:480-93. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20725909>
26. Lepage C, Smith AM, Moreau J, et al. A prospective study of grey matter and cognitive function alterations in chemotherapy-treated breast cancer patients. *Springerplus* [Internet]. 2014;3:444. Disponible en: <http://www.springerplus.com/content/pdf/2193-1801-3-444.pdf>
27. Rico J, Restrepo M, Molina M. Adaptación y validación de la escala hospitalaria de ansiedad y depresión (HAD) en una muestra de pacientes con cáncer del instituto nacional de cancerología de Colombia. *Avances en Medición* [Internet]. 2005;3:73-86. Disponible en: http://www.humanas.unal.edu.co/psicometria/files/3213/8574/8906/Articulo_4.Validacin_del_HAD_73-86_2.pdf
28. Ostrosky-Solís F, Gómez-Pérez E, Rosselli M, et al. *Batería neuropsicológica Neuropsi Atención y Memoria 6 a 85 años de edad*. México: Bookstore/Teletón; 2003.
29. Henao-Arboleda E, Muñoz C, Aguirre-Acevedo D, Lara E, Pineda D, Lopera F. Datos normativos de pruebas neuropsicológicas en adultos mayores en una población colombiana. *Rev Chil Neuropsicol* [Internet]. 2010;5:213-25. Disponible en: <http://www.neurociencia.cl/dinamicos/articulos/885911-rcnp2010vol5n3-5.pdf>
30. Ferguson RJ, McDonald BC, Saykin Ahles TA. Brain structure and function differences in monozygotic twins: Possible effects of breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;25:3866-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761972>
31. Tager FA, McKinley PS, Schnabel FR, et al. The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients: A controlled longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* [internet]. 2010;123:25-34. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19894112>
32. López S, Cruzado JA, Feliú J. Rendimiento cognitivo, estado emocional y calidad de vida en pacientes de cáncer de colon previamente a recibir tratamiento de quimioterapia. *Psicooncología*. 2009;6:121-37. Disponible en: <http://revistas.ucm.es/index.php/PSIC/article/view/PSIC0909120121A>
33. Colom R, Flores-Mendoza C. Inteligencia y memoria de trabajo: La relación entre factor G, complejidad cognitiva y capacidad de procesamiento. *Psic Teor e Pesq* [Internet]. 2001;17:37-047. Disponible en: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci-arttext&pid=S0102-37722001000100007&lng=es&nrm=iso&tling=es>
34. Rosselli M, Ardila A. La detección temprana de las demencias desde la perspectiva neuropsicológica. *Acta Neurol Colomb*.

- 2010;26:59–68. Disponible en: http://www.acnweb.org/acta/acta_2010_26_Supl3_1_59-68.pdf
35. Lopera F. Enfermedad de Alzheimer familiar. Rev Neuropsicol Neuropsiquiatr Neuroci. 2012;12:163–88. Disponible en: http://neurociencias.udea.edu.co/revista/PDF/REVNEURO_vol12_num1_13.pdf
36. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: Results of a prospective, randomized, longitudinal trial. Cancer. 2004;100:2292–9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15160331>



ARTÍCULO ORIGINAL

Experiencia del Instituto Regional de Tratamiento del Cáncer en el manejo del cáncer cervicouterino con radioterapia



Ciria Vázquez Macías^a, Mónica Miroslava García Silva^a, Emilio Torres Medina^b y José Francisco Figueroa Sandoval^{b,*}

^a Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Ciudad Juárez, Chihuahua, México

^b Instituto Regional de Tratamiento del Cáncer, Ciudad Juárez, Chihuahua, México

Recibido el 4 de marzo de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016

Disponible en Internet el 12 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer
cervicouterino;
Acelerador lineal;
Braquiterapia

Resumen

Introducción: El cáncer del cuello del útero es un problema importante de salud pública en nuestro país. El tratamiento del carcinoma cervicouterino (Ca. Cu.) depende de la etapa clínica. Las modalidades terapéuticas han sido cirugía, la radioterapia y el tratamiento combinado con radioterapia más quimioterapia.

Objetivo: Informar la experiencia del Instituto Regional del Tratamiento del Cáncer (IRTC) en pacientes con cáncer del cuello del útero, tratadas con radioterapia externa más braquiterapia con Iridio 192.

Método: Es un estudio descriptivo, retrospectivo, de 32 pacientes con cáncer del cuello de la matriz tratadas con radioterapia externa con acelerador lineal, una dosis de 5,000 cGy (técnica isocéntrica) más braquiterapia de alta tasa, una dosis de 2,100 cGy en 3 sesiones; sin embargo, las pacientes con la etapa IA2 solo recibieron braquiterapia y tuvieron un seguimiento mínimo 2 años.

Resultados: Etapa IA2, 2 pacientes, etapa IB1 y IB2, 7 pacientes, etapa IIA, un paciente, etapa IIB, 11 pacientes, etapa IIIB, 8 pacientes, etapa IVA, un paciente, NCTFU, 2 pacientes, solamente 3 pacientes –2 en etapa IIB y una en etapa IIIB– recibieron quimioterapia concomitante. Morbilidad inicial: cistitis grado II 3 pacientes, proctitis grado II 3 pacientes; en lo que se refiere a la morbilidad tardía: proctitis grado II 3 pacientes, cistitis grado I 3 pacientes, sinequia parcial 5 pacientes, sinequia completa 4 pacientes. La sobrevida sin AT, 23 pacientes, realizando el desglose: etapa IA2, IB1-IB2, IIA todas vivas, de la etapa IIB solo 7 pacientes, de la IIIB 4 pacientes, el IVA una viva, al igual que una de las NCTFU. En lo que se refiere a los MCAT, son 9 pacientes, distribuidos de la siguiente manera: 4 pacientes etapa IIB, 4 pacientes etapa IIIB y uno NCTFU.

* Autor para correspondencia: Instituto Regional de Tratamiento del Cáncer. Profesor Manuel Díaz #725, Zona Pronaf, Ciudad Juárez, Chihuahua, CP 32315, México. Tel.: +6566131303.

Correo electrónico: franfigueroa@irtcancer.com (J.F. Figueroa Sandoval).

KEYWORDS

Cervical uterine cancer;
Linear accelerator;
Brachytherapy

Conclusión: El control locoregional y la sobrevida son similares a lo informado en la literatura y con menor morbilidad.

© 2016 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/>).

Experience of the Regional Institute of Cancer Treatment in patients with cervical cancer treated with radiotherapy

Abstract

Background: Cervical uterine cancer (CUC) is an important public health problem in our country. The treatment of this cancer depends on the clinical stage. The therapeutic modalities used may be surgery, radiotherapy, and a combination of radiotherapy plus chemotherapy.

Objective: To describe the experience of the Regional Institute of Cancer Treatment (RICT) in patients with cervical cancer treated with external radiotherapy plus brachytherapy with iridium 192.

Method: A descriptive, retrospective study was conducted on 32 patients with cervical uterine cancer treated by external radiotherapy with linear accelerator, a 5000 dose of cGy (isocentric technique) plus 2100 cGy with high dose rate (HDR) brachytherapy in 3 sessions. Patients with clinical stage IA2 were treated only with brachytherapy, with a minimum follow-up of 2 years.

Results: There were 2 patients in stage IA2, 7 in stage IB1-IB2, 1 patient in IIA, 11 patients in IIB, 8 in stage IIIB, 1 patient in stage IVA 1, and 2 patients unclassified. Only 3 patients (2 in stage IIB, and 1 in stage IIIB) were treated with concomitant chemotherapy. Immediate morbidity was grade II cystitis in 3 patients and grade III proctitis in 3 patients. The delayed morbidity included grade II proctitis in 3 patients, grade I cystitis in 3 patients, partial synechiae in 5 patients, and complete synechiae in 4 patients. Twenty-three patients survived with no tumour activity, which included, brachytherapy only in 2 in stage IA, 7 in IB1-IB2, 1 in IIA, 7 in stage IIB, 4 in stage IIIB, 1 in stage IVA, and 1 in unclassified. Of the 9 patients that died, 4 were in stage IIB, 4 in stage IIIB, and 1 unclassified.

Conclusion: Locoregional control and survival are similar to those reported in the literature, but with less morbidity.

© 2016 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 cervicouterino es la enfermedad del tracto genital más frecuente en nuestro medio y representa la primera causa de morbilidad en mujeres¹. Continúa como un problema importante de salud pública. El tratamiento del carcinoma cervicouterino depende de la etapa clínica; se acepta que reciban radioterapia (Rt) las etapas IA1 con invasión estromal mayor de 3 mm e invasión linfovascular² y el resto de las etapas de IB1-IVA del National Comprehensive Cancer Network version 1 2015³. Las modalidades terapéuticas han sido la Rt externa, que otorgamos con acelerador lineal, y la braquiterapia con Iridio 192. Últimamente se ha determinado que el tratamiento combinado de Rt + quimioterapia ofrece mejores beneficios, ya que incrementa la tasa de control local del volumen irradiado (Eifel et al.⁴).

Objetivo

Informar la experiencia con el tratamiento con Rt externa con acelerador lineal y braquiterapia de alta tasa a dosis bajas en pacientes con cáncer cervicouterino.

Material y métodos

Treinta y dos pacientes con un seguimiento mínimo de 2 años y máximo de 5 años, de una etapa IA2 a una etapa IVA. La Rt externa se dirige al volumen tumoral y a los sitios potenciales de infiltración tumoral; generalmente se utilizan 4 campos de tratamiento AP-PA y laterales (pelvis). El rango de dosis de Rt externa es de 50 Gy, con una dosis por día de 2 Gy, para un total de 5 semanas de tratamiento. Con la técnica isocéntrica.

Para la braquiterapia de alta tasa se utilizan fuentes de Iridio 192. La dosis liberada en unidad de tiempo es alta, usamos aplicadores Fletcher, se determina dosis a recto y vejiga, se prescriben a los puntos «A». Mediante un sistema de cómputo se realiza una adecuada distribución de la dosis prescrita a través de optimización, se obtiene una cobertura apropiada del volumen tumoral y una menor dosis a los órganos de riesgo⁵⁻¹⁰. El tamaño de la fracción y su número dependen de la dosis de Rt externa; si se utilizan dosis bajas de teleterapia debe darse un tamaño de fracción mayor y aumentar el número de fracciones. Los órganos de riesgo son recto y vejiga. La toxicidad en grados se determina mediante la siguiente escala según el

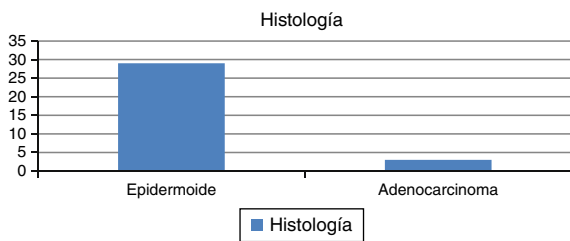


Figura 1 Variedad histológica de los tumores del cuello uterino.

Grupo Oncológico de Radioterapia Trotti¹¹: proctitis grado 0: sin alteraciones; grado 1: incremento en la frecuencia de las evacuaciones, evacuaciones con sangrado ocasional; grado 2: incremento en la frecuencia de las evacuaciones, el sangrado requiere medicación; grado 3: evacuaciones numerosas que requieren aporte parenteral, o que por el sangrado rectal amerite transfusión de paquete globular; grado 4: perforación, sangrado o necrosis, precisa que se utilice cirugía; Cistitis-disuria grado 0: sin alteración; grado 1: síntomas moderados que no requieren manejo; grado 2: síntomas que se alivian con terapia; grado 3: fístula que requiere intervención quirúrgica; hematuria grado 3: cate-terización, instrumentación o transfusión; grado 4: necrosis o ulceración profunda con manejo quirúrgico.

La utilización de quimioterapia en cáncer cervicouterino de forma concomitante o simultánea¹¹⁻¹⁷ ofrece mejor resultado: el riesgo de recurrencia se reduce un 20%, motivado porque la quimioterapia es un radiosensibilizador, reduce el número de células tumorales, inhibe la reparación del daño subletal inducido por Rt, promueve la sincronización del ciclo celular en fases radiosensibles y reduce la fracción de células hipóxicas resistentes a la radiación.

Resultados

Treinta y dos pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 2 años, de los cuales 29 tenían histología de carcinoma epidermoide y 3 de adenocarcinoma (fig. 1); por etapas: IA2, 2, IB1-IB2, 7, IIA 1, IIB 11, IIIB 8, IVA 1, NCTFU 2 (fig. 2).

Solamente 3 pacientes –2 en etapa IIB y una en etapa IIIB– recibieron quimioterapia concomitante; morbilidad inicial: cistitis grado II 3 pacientes, proctitis grado II 3 pacientes; en lo que se refiere a la morbilidad tardía: proctitis grado II 3 pacientes, cistitis grado I 3 pacientes, sinequia parcial 5 pacientes, sinequia completa 4 pacientes (fig. 3).

La sobrevida sin AT: 23 pacientes; realizando el desglose, etapa IA2, IB1-IB2, IIA todas vivas, de la etapa IIB solo 7, de la IIIB, 4, en el IVA una viva al igual que una de las NCTFU. En lo que se refiere a los MCAT, son 9 pacientes, distribuidos de la siguiente manera: 4 en etapa IIB, 4 en etapa IIIB y una en NCTFU (fig. 4).



Figura 2 Etapa clínica de las pacientes que recibieron tratamiento radiante.

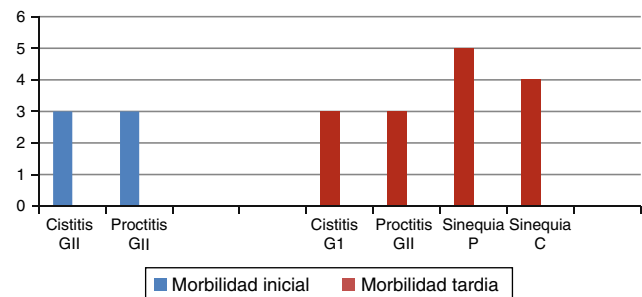


Figura 3 Morbilidad del tratamiento radiante, inicial y tardío.

Discusión

Las estrategias de manejo con braquiterapia en lo que se refiere al tamaño de la fracción y su número depende de la dosis de Rt externa; si esta es de 50Gy se completa con braquiterapia, tratando de alcanzar la dosis de 80Gy en etapas iniciales, en avanzados hasta 85Gy de acuerdo con lo informado por diversos autores¹⁸⁻²¹. Los integrantes de la Sociedad Americana de Braquiterapia con experiencia en alta tasa, y apoyados en una revisión exhaustiva de la literatura^{8,10}, Logsdon y Eifel⁷ y Viswanathan et al.⁹, recomiendan dosis del tratamiento combinado en etapas iniciales de 45Gy de Rt externa + 5 o 6 aplicaciones de alta tasa, con una dosis en cada aplicación de 6 y/o 5Gy. En el IRTC usamos 50Gy, como Rt externa + 3 aplicaciones de braquiterapia de 7Gy cada una.

En relación con etapas más avanzadas⁵, se recomienda 50.4Gy de Rt externa + 6 aplicaciones de 6Gy cada una. Volviendo al trabajo del IRTC, no se cambió de estrategia de manejo. En la revisión de la literatura nacional encontramos el trabajo de Bautista et al.²¹, donde la media de la dosis de Rt externa de 49.9Gy (rango de 45 a 50) y la dosis de braquiterapia en la mayoría de las pacientes fueron 4 aplicaciones de 5.5Gy cada una, la media del seguimiento fue de 21 meses (7 a 50) y el porcentaje de vivas sin AT de 64.7%; la toxicidad crónica fue de 38.6%.

Otra información que rescatamos fue la publicada por Romero et al.¹², donde evaluaron la supervivencia, tolerancia y toxicidad con Rt pélvica sola vs. Rt y quimioterapia simultánea más braquiterapia (HDR vs. LDR) en 118 pacientes. Reportan que no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre terapia combinada vs. Rt sola ($p=0.952$). La toxicidad es igual y tampoco encontraron diferencias entre HDR vs. LDR. Su media de seguimiento fue de 29 meses (7 a 67). Utilizaron 2 esquemas de fraccionamiento para la HDR, 3 de 7.5Gy o 4 de 5.2Gy.

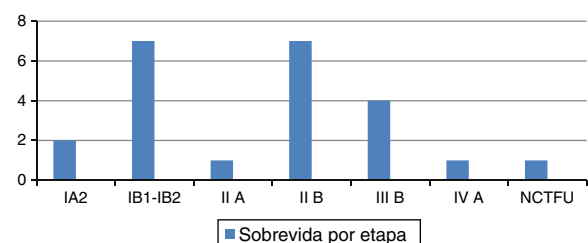


Figura 4 Supervivencia libre de recurrencia de acuerdo con la etapa clínica.

La Sociedad Americana de Oncología Médica¹¹ informa un metaanálisis que incluyó 18 estudios de 11 países, donde se demuestra mejoría de la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad cuando se utiliza la quimioterapia con la Rt; sin embargo, se cuestiona el beneficio limitado al riesgo de la enfermedad a distancia.

En nuestro país, ya desde 1990 Lira Puerto et al.¹⁵ informaron de la combinación de cisplatino + Rt vs. Rt sola, encontrando una diferencia a favor de la terapia combinada de un 33%. Así también lo informan Pearcey et al.¹⁷.

Cardenas et al.¹⁴ publicaron su experiencia de quimioterapia neoadyuvante en carcinoma cervicouterino etapa III B, encontrando mejor respuesta local; sin embargo, es pequeño el número de pacientes.

Dueñas-González et al.¹⁶ aplicaron en su estudio gencitabina + cisplatino de forma concomitante con la Rt externa, seguido de braquiterapia y quimioterapia adyuvante, vs. tratamiento convencional más cisplatino, mejorando la sobrevida; sin embargo, se presentó toxicidad grado 3 y 4, en este brazo más que en el convencional, con diferencia de una p significativa, incluyendo 2 muertes.

En lo que se refiere a la toxicidad, el estudio de Bautista et al.²¹ informa un 12% de aguda y un 38.5% de crónica; dicen que es igual a la que está informada en la literatura^{18-20,22-25}). Romero et al.¹² comentan que la toxicidad es igual.

El control local que obtuvimos está inmerso, en lo referido en la literatura, en etapa I de 88 a 93%, en etapa II de 66 a 88% y en etapa III de 48 a 63%.

En lo que respecta a la morbilidad tardía, tuvimos un 18%, que es baja, comparado con lo informado por Bautista et al.²¹ y Romero et al.¹². Pero es alta con respecto a otros autores^{20,23-25}.

La revisión de la literatura señala un mayor número de fracciones en etapas avanzadas, con especial atención en la morbilidad secundaria a nivel rectal y vesical^{18,22,23}.

Conclusión

El control locorregional y la sobrevida son similares a lo informado en la literatura y con menor morbilidad.

Financiación

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

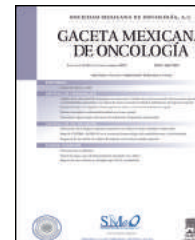
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [consultado 20 Jul 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
2. Halperin EC, Wazer DE, Perez CA, et al., editores. *Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology*. 6th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2015.
4. Eifel PJ, Moughan J, Owen I, et al. Patterns of radiotherapy practice for patients with squamous carcinoma of the uterine cervix: Patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:351-8.
5. Nag S, Erickson B, Thomadsen B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for high-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48:201-11.
6. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H, et al. Carcinoma of the uterine cervix. I. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;32:1275-88.
7. Logsdon MD, Eifel PJ. Figo III B squamous cell carcinoma of the cervix: An analysis of prognostic factors emphasizing the balance between external beam and intracavitary radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:763-75.
8. Viswanathan AN, Creutzberg CL, Craighead P, et al. International brachytherapy practice patterns: A survey of the Gynecologic Cancer Intergroups (GCIg). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82:250-5.
9. Viswanathan AN, Moughan J, Small W Jr, et al. The quality of cervical cancer brachytherapy implantation and the impact on local recurrence and disease-free survival in radiation therapy oncology group prospective trials 0116 and 0128. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22:123-31.
10. Viswanathan AN, Thomadsen B. American Brachytherapy Society consensus guidelines for locally advanced carcinoma of the cervix. Part 1: General principles. *Brachytherapy*. 2012;11:33-46.
11. Chemoradiotherapy for Cervical Cancer Meta-Analysis Collaboration. Reducing uncertainties about the effects of chemoradiotherapy for cervical cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 18 randomized trials. *J Clin Oncol*. 2008;26:5802-12.
12. Romero D, García MC, Almeida R. Radioterapia pélvica y quimioterapia simultánea en cáncer cervicouterino. *Gaceta Médica de México*. 2012;118:82-7.
13. Rose P, Eifel P. radiation therapy and chemotherapy for carcinoma of the cervix. *Cancer J*. 2001;7:86-94.
14. Cardenas J, Olguin A, Figueroa F, et al. Neoadjuvant chemotherapy + radiotherapy vs radiotherapy alone in stage III B cervical carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1992;11:232.
15. Lira Puerto V, de la Huerta R, Cortés H, et al. CDDP plus radiotherapy vs radiotherapy alone in locally advanced cervical cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 1990;9:163.
16. Dueñas-González A, Zarba JJ, Patel F, et al. Phase III, open-label randomized study comparing concurrent gemcitabine plus cisplatin and radiation followed by adjuvant gemcitabine and cisplatin versus concurrent cisplatin and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol*. 2011;29:1678-85.
17. Pearcey R, Brundage M, Drouin P, et al. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol*. 2002;20:966-72.
18. Perez CA, Grigsby PW, Lockett MA, et al. Radiation therapy morbidity in carcinoma of the uterine cervix: Dosimetric and clinical correlation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44:855-66.
19. Petereit D, Sarkaria J, Potter D, et al. High-dose-rate versus low-dose-rate brachytherapy in the treatment of cervical cancer: Analysis of tumor recurrence-The University of Wisconsin experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;45:1267-74.
20. Onal C, Arslan GR, Topkan E, et al. Comparison of conventional and CT-based planning for intracavitary brachytherapy for cervical cancer: Target volume coverage and organs at risk doses. *J Exp Clin Cancer Res*. 2009;28:95.
21. Bautista Y, Villavicencio M, Portillo J, et al. Braquiterapia de alta tasa de dosis en cáncer cérvico-uterino; experiencia en el

- Servicio de Radio-Oncología del Hospital General de México. Gamo. 2011;10:201–9.
22. Michalski JM, Gay H, Jackson A, et al. Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76 3 Suppl:S123–9.
23. Viswanathan AW, Yorke ED, Marks LB, et al. Radiation dose-volume effects of the urinary bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010;76 3 Suppl:S116–22.
24. Trotti A. Impact of common toxicity criteria on radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;4:30–48.
25. Eifel PJ, Levenbach C, Wharton JT. Time course and incidence of late complications in patients treated with radiation therapy for FIGO stage IB carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1995;32:1289–300.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Neutropenia febril: el punto de vista del hematólogo



José Ramón Rivas Llamas*

Agrupación Mexicana para el Estudio de la Hematología AC, Culiacán, Sinaloa, México

Recibido el 11 de abril de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016

Disponible en Internet el 29 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Neutropenia febril;
Infecciones;
Quimioterapia;
Hematología;
Factores de
crecimiento
hematopoyético

KEYWORDS

Febrile neutropenia;
Infections;
Chemotherapy;
Haematology;
Haematopoietic
growth factors

Resumen A lo largo de las dos últimas décadas se han logrado notables avances en el tratamiento del paciente hematooncológico. Sin duda, uno de los más notables ha sido la reducción de la morbilidad por complicaciones infecciosas, así como la reducción del periodo de neutropenia, gracias al empleo de factores de crecimiento hematopoyéticos. A pesar de ello, la neutropenia febril (NF) es una consecuencia severa del uso de quimioterapia mielosupresora, que usualmente deriva en hospitalizaciones y en la necesidad de administrar antibióticos intravenosos, utilizando recursos importantes para el sistema de salud. La NF también está asociada a reducciones de dosis y retrasos o suspensión en la aplicación de quimioterapia, lo que puede afectar el resultado final del tratamiento. Entonces, es de suma importancia identificar a los pacientes que tienen riesgo elevado de desarrollar NF, para que puedan recibir una quimioterapia óptima y su riesgo de NF sea tratado de manera apropiada, así como que los pacientes que se presenten con NF reciban un diagnóstico y tratamiento oportunos.

© 2016 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/>).

Febrile neutropenia: From the haematologist point of view

Abstract Notable advances have been made in the last 20 years as regards treatment of the haematology-oncology patient. Without a doubt, one of the most remarkable advances has been the reduction in infectious complications, as well as the decrease in the neutropenic period due to the use of haematopoietic growing factors. Nevertheless, febrile neutropenia (FN) is a severe consequence of using myelosuppressive chemotherapy, which usually leads to hospital admission, and the use of intravenous antibiotics, using important health system resources. FN is related to dose reductions and delay or suspension of chemotherapy, affecting

* Autor para correspondencia. San Francisco # 1626 Desp.406, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, C.P. 03100 Ciudad de México, México; números telefónicos; 5524-1112 / 5534-1856.

Correo electrónico: rivasllamasdr@gmail.com

the final outcome of treatment. It is essential to be able to identify patients with a high risk of developing FN so that they can receive optimal chemotherapy, FN risk management, as well as receiving a timely diagnosis and treatment.

© 2016 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

Las complicaciones infecciosas son todavía causa importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con enfermedades hematológicas tratadas con quimioterapia, especialmente cuando se utilizan esquemas de dosis intensivas. Estos eventos adversos propician una reducción importante de la calidad de vida del paciente, así como un aumento significativo de los costos del tratamiento¹⁻³.

En este escenario la fiebre relacionada con la neutropenia es una de las complicaciones más frecuentes y peligrosas⁴. Las guías actuales establecen que los regímenes de quimioterapia con riesgo > 20% de presentar neutropenia febril (NF) son considerados de alto riesgo, lo cual se basa en estudios prospectivos con pacientes altamente seleccionados, en los que las toxicidades hematológicas son comúnmente subreportadas². De modo que es recomendable que no solo el esquema de quimioterapia sea considerado al evaluar al paciente que recibirá quimioterapia⁵.

Si bien se tiene un mayor conocimiento y arsenal terapéutico para el tratamiento de la NF, las complicaciones infecciosas continúan siendo causa de muerte en pacientes con enfermedades hematológicas¹. Estos pacientes están sometidos a un mayor riesgo de reactivación de ciertas infecciones, así como a un riesgo aumentado de padecer infecciones relacionadas con las manipulaciones a las que son sometidos, tales como la colocación de catéteres venosos, urinarios o intervenciones quirúrgicas.

Esta revisión se enfoca en la valoración del paciente hematológico, con énfasis en la identificación de factores de riesgo para complicaciones en pacientes con NF, en su tratamiento y en el uso de factores de crecimiento hematopoyético mieloides, tanto en la profilaxis como en la NF establecida. La presente revisión no pretende abarcar el amplio espectro de información relacionada con el tema, sino establecer directrices sencillas para el abordaje inicial del paciente con NF.

Estratificación del riesgo

De acuerdo con las guías la Red Nacional Comprehensiva de Cáncer de los Estados Unidos o NCCN, la neutropenia se define como una cuenta absoluta de neutrófilos (CAN) menor de 500 neutrófilos/mcl o una CAN menor de 1,000 neutrófilos/mcl y una predicción de que disminuirán a ≤ 500 neutrófilos/mcl en las siguientes 48 h.

La neutropenia puede progresar a NF, es decir, cuando la fiebre asciende a una temperatura $\geq 38.3^{\circ}\text{C}$ tomada de

manera oral, o a una temperatura $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$ que dure por un período de 1 h⁵.

La NF es una complicación frecuente en los pacientes que se encuentran bajo tratamiento con quimioterapia, tanto para tumores sólidos como hematológicos; sin embargo, los últimos presentan una frecuencia de NF de hasta el 80%⁴ y una tasa de mortalidad de hasta el 11%⁶. Ante estos datos es necesario definir qué factores ponen al paciente con NF en riesgo de padecer una complicación severa.

El instrumento más ampliamente utilizado con esta finalidad es el sistema de puntuación MASCC, que permite al clínico valorar el riesgo del paciente de una manera rápida y objetiva, aun sin conocer la enfermedad oncológica de base. Se utiliza una serie de criterios a los cuales se les da una puntuación y al final se suman (tabla 1). Los pacientes con una puntuación ≥ 21 son considerados de bajo riesgo⁷, ya que la tasa de complicaciones serias es de aproximadamente el 6% y la mortalidad del 1%. Estos pacientes pueden ser tratados de una manera menos intensiva con antibióticos orales, egreso temprano o inclusive con tratamiento ambulatorio. Existe también una serie de factores predictores independientes de complicaciones que se deben tomar

Tabla 1 Riesgo de complicaciones de pacientes con neutropenia febril, puntuación MASCC

Característica	Puntuación
Carga de la enfermedad: sin o mínimos síntomas	5
Carga de la enfermedad: síntomas moderados	3
Carga de la enfermedad: síntomas severos	0
No hipotensión (sistólica > 90 mm Hg)	5
No enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4
Tumor sólido/ enfermedad hematológica sin infección fúngica previa	4
No deshidratación	3
Paciente ambulatorio al inicio de la fiebre	3
Edad < 60 años	2

Una puntuación mayor o igual a 21 indica bajo riesgo de complicación.

Los puntos atribuidos a la variable «Carga de la enfermedad» no son acumulativos.

La puntuación máxima sería de 26.

en cuenta en este grupo de pacientes, porque no todos los pacientes de *bajo riesgo* se comportaran como tales. Dichos factores son: 1) ECOG ≥ 2 ; 2) bronquitis crónica; 3) insuficiencia cardíaca crónica; 4) hiperglucemia; 5) monocitosis $< 200 \text{ mm}^3$; y 6) estomatitis grado 2 o mayor⁸.

En el otro espectro se encuentran los pacientes considerados de *alto riesgo* de desarrollar una complicación y que de acuerdo con MASCC son todos aquellos con una puntuación < 21 y que de manera general requieren de tratamiento intrahospitalario y administración de antibióticos intravenosos de amplio espectro.

Otros puntos a considerar para clasificar a un paciente como de *alto riesgo* son⁴:

- Neutropenia profunda (CAN $< 100 \text{ células/mm}^3$) prevista por más de 7 días.
- Evidencia de insuficiencia hepática (con alteraciones de aminotransferasa > 5 valores normales).
- Insuficiencia renal (definida como una depuración de creatinina $< 30 \text{ ml/min}$).
- Existencia de alguna comorbilidad que incluye, pero no se limita a:
 - Inestabilidad hemodinámica.
 - Mucositis oral o gastrointestinal que interfiere con la deglución.
 - Causa síntomas gastrointestinales, como diarrea severa, incluidos dolor, náuseas y vómitos.
 - Alteraciones neurológicas o cambios en el estado mental.
 - Infección de catéter intravascular, especialmente del túnel.
 - Aparición de nuevo infiltrado pulmonar o hipoxemia o enfermedad pulmonar crónica subyacente.

Esquemas de quimioterapia y riesgo de neutropenia febril

El riesgo de NF está relacionado, en gran medida, con el régimen de quimioterapia y la intensidad de la dosis. Se considera *riesgo alto* de presentar NF a una proporción mayor del 20% en pacientes vírgenes a quimioterapia. Por otro lado, los esquemas que tienen un riesgo de entre el 10% y el 20% son considerados de *riesgo intermedio*. Vale la pena enfatizar que el esquema de quimioterapia es solo un componente en la valoración del riesgo para NF (tabla 2)^{4,5}.

Es importante reconocer que el paciente hematooncológico tiene un riesgo mayor que el de la población en general de presentar infecciones, debido a múltiples condiciones como la enfermedad de base, el estado nutricional, los procedimientos invasivos, las hospitalizaciones frecuentes y prolongadas, la posibilidad de sobreinfecciones con gérmenes hospitalarios multirresistentes, etc.

En la tabla 3 se proponen una serie de datos clínicos que clasifican al paciente acorde con el riesgo de presentar una infección, con la finalidad de obtener una sospecha diagnóstica e iniciar un tratamiento de manera oportuna, en especial en el paciente hematológico, en quien se espera la incidencia de neutropenias más prolongadas y profundas⁹.

Tratamiento

Como se había mencionado, el abordaje inicial del paciente con NF se basa, de manera general, en su clasificación del MASCC, como lo muestra la figura 1. Los principales abordajes se realizan con antibióticos, antifúngicos, antivirales, factores de crecimiento mieloide y biosimilares.

Antibióticos

Aproximadamente el 85% de las infecciones bacterianas en este grupo de pacientes son causadas por *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp. y *Pseudomonas aeruginosa* (gramnegativos), *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* y *Streptococcus viridians* (grampositivos)¹⁰.

El esquema antimicrobiano inicial recomendado debe ser de amplio espectro y tener actividad contra *Pseudomonas*: cefalosporina de tercera o cuarta generación (ceftazidima, cefepima), piperacilina-tazobactam o carbapenémicos (meropenem, imipenem-cilastatina)¹¹.

En ocasiones, es necesario adicionar otro fármaco, en especial en pacientes graves con insuficiencia orgánica múltiple o que tengan una infección que requiera la administración de algún antibiótico específico. Los aminoglucósidos son una excelente opción para el tratamiento combinado, por su sinergia contra gérmenes gramnegativos y algunos grampositivos, con menor riesgo de resistencia⁶.

La reevaluación del tratamiento establecido debe realizarse entre los 2 y los 4 días de haber iniciado el tratamiento empírico¹². Igualmente, la decisión de modificar el tratamiento antibiótico inicial debe ser guiada por datos clínicos y microbiológicos. El esquema inicial debe modificarse de acuerdo con los resultados de los cultivos o el sitio de infección. Si la fiebre persiste en un paciente cuya condición es estable, no se requiere hacer ajustes.

En el caso de pacientes hemodinámicamente inestables con fiebre, el esquema antimicrobiano debe ampliarse contra bacterias anaeróbicas y hongos. Se debe considerar el uso de antimicóticos empíricos en pacientes de alto riesgo con fiebre persistente después de 4-7 días de antibiótico de amplio espectro y sin existir un foco infeccioso evidente. La figura 2 resume la reevaluación del tratamiento inicial¹².

En pacientes con infección documentada la duración del tratamiento se basa en el organismo aislado y el sitio de infección, el mismo que debe continuar hasta la recuperación de la neutropenia (CAU $\geq 500 \text{ células/mm}^3$). En pacientes con NF de etiología no identificada se considera adecuado continuar la antibioticoterapia hasta que el paciente se encuentre afebril por 2 días y la cuenta de neutrófilos esté por encima de las 500 células/mm³.

Antifúngicos

Las infecciones fúngicas son una posibilidad en el paciente neutropénico. Si bien el uso de antimicóticos no está descrito en el tratamiento inicial de pacientes con NF, se debe considerar su uso en ellos y que en el cuarto día de tratamiento antibiótico persisten febriles, aunque generalmente el uso de antimicóticos se inicia entre los 7 y 10 días tras haber iniciado el tratamiento antibiótico inicial¹¹.

Tabla 2 Esquemas de quimioterapia y riesgo de neutropenia febril

Quimioterapia	Riesgo
Metotrexato, vinblastina, doxorubicina, cisplatino (MVAC)	> 20%
Docetaxel y trastuzumab	> 20%
Doxorubicina, ciclofosfamida, paclitaxel (ACT)	
Doxorubicina y docetaxel	
Doxorubicina y paclitaxel	
Docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida (TAC)	
Docetaxel, doxorubicina y fluoracilo	> 20%
Bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona (BEACOPP)	> 20%
Doxorubicina y gemcitabina	> 20%
Ciclofosfamida, fludarabina, alemtuzumab y rituximab (CFAR)	> 20%
Ifosfamida, carboplatino y etopósido (ICE)	
Rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido (RICE)	
Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona (CHOP-14) con o sin rituximab	
Mesna, ifosfamida, novantrone y etopósido (MINE)	
Dexametasona, cisplatino y citarabina (DHAP)	
Etopósido, metilprednisolona, cisplatino y citarabina (ESHAP)	
Ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona (HyperCVAD) + rituximab	
Combinación basada en dacarbazina (dacarbazina, cisplatino y vinblastina)	> 20%
Combinación basada en dacarbazina (dacarbazina, cisplatino y vinblastina) + interleucina-2 e interferón alfa	
Globulina antitumoral, ciclosporina	> 20%
Decitabina	
Topotecán, paclitaxel, docetaxel	> 20%
Mesna, doxorubicina, ifosfamida y dacarbazina (MAID) o doxorubicina	> 20%
Topotecán	> 20%
Vinblastina, ifosfamida y cisplatino (VeIP)	> 20%
Etopósido, ifosfamida y cisplatino (VIP)	
Bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP)	
Paclitaxel, ifosfamida y cisplatino (TIP)	
Gemcitabina y docetaxel	10-20%
Docetaxel cada 21 días	10-20%
Epirubicina	
Epirubicina + ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo	
CMF clásico (ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo)	
AC (doxorubicina y ciclofosfamida) + docetaxel secuencial	
AC (doxorubicina y ciclofosfamida) + docetaxel secuencial y trastuzumab	
FEC (fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida) + docetaxel secuencial	
Paclitaxel cada 21 días	
Vinblastina	
Cisplatino y topotecán	10-20%
Topotecán	
Irinotecán	
Fluorouracilo, leucovorin y oxaliplatino (FOLFOX)	10-20%
Irinotecán y cisplatino	10-20%
Epirubicina, cisplatino y fluorouracilo	
Epirubicina, cisplatino y capecitabina	
Doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD)	10-20%
Mecloretamina, doxorubicina, vinblastina, vincristina, bleomicina, etopósido y prednisona (Stanford V)	
Etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina (EPOCH)	10-20%
EPOCH + quimioterapia intratecal	
ACOD (CHOP modificado: doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina y prednisona)	
Gemcitabina, dexametasona y cisplatino (GDP)	

Tabla 2 (continuación)

Quimioterapia	Riesgo
GDP + rituximab	10-20%
Fludarabina y mitoxantrona (FM)	
CHOP + rituximab, incluidos regímenes con doxorubicina liposomal o mitoxantrona que sustituyen doxorubicina	
Cisplatino y paclitaxel	
Cisplatino y vinorelbina	
Cisplatino y docetaxel	
Cisplatino e irinotecán	
Cisplatino y etopósido	
Carboplatino y paclitaxel	
Docetaxel	
Carboplatino y docetaxel	10-20%
Cabazitaxel	10-20%
Etopósido y carboplatino	10-20%
Etopósido y cisplatino	10-20%
Docetaxel	10-20%

Tabla 3 Riesgo de infección de acuerdo con enfermedad y tipo de tratamiento

Riesgo	Enfermedad y/o terapia
Bajo	Neutropenia esperada < 7 días Regímenes de quimioterapia estándar para tumores sólidos
Intermedio	Neutropenia esperada entre 7 y 10 días Trasplante autólogo Linfomas Mieloma múltiple Leucemia linfocítica crónica Uso de análogos de las purinas: fludarabina, clofarabina, nelarabina, 2CdA
Alto	Neutropenia esperada ≥ 10 días Trasplante alogénico Quimioterapia de inducción y/o consolidación para leucemia aguda Terapia con alemtuzumab

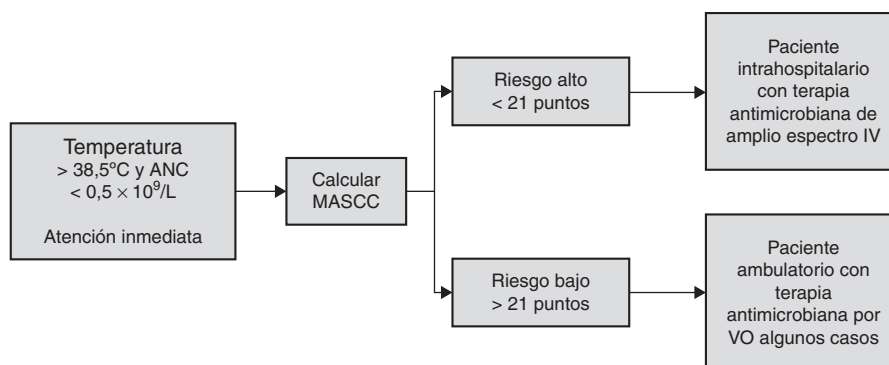
Fuente: Vázquez-López y García-Sánchez⁹.

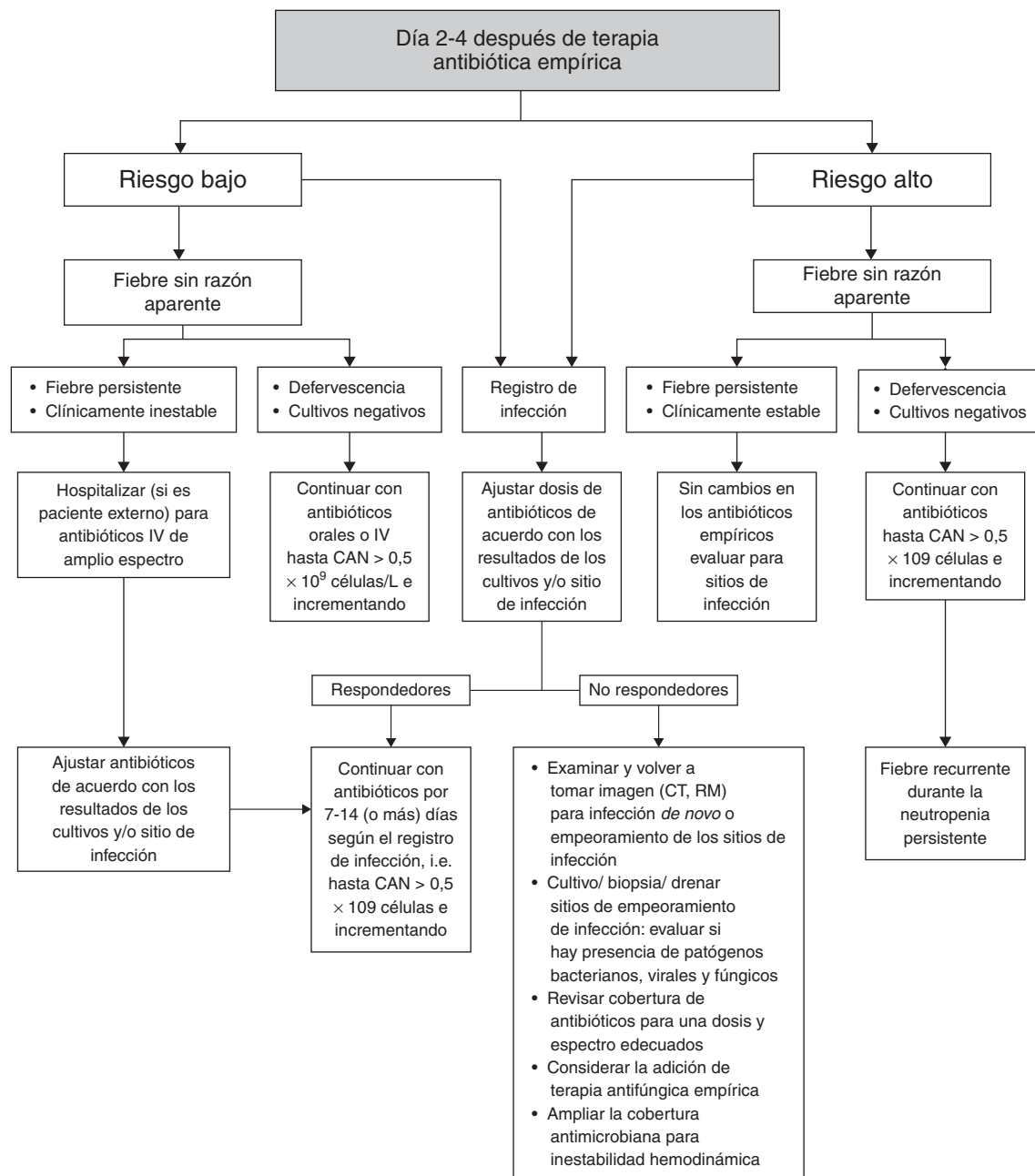
Asimismo, existen otros criterios para considerar al paciente como de *alto riesgo* para presentar una infección fúngica, que deben tomarse en cuenta al valorar al paciente con NF como: neutropenia que dure > 10 días, pacientes tratados con trasplante de médula ósea alogénico y paciente con uso de esteroides a dosis altas.

El antifúngico a prescribir como tratamiento empírico debe tener actividad demostrada contra los hongos con mayor posibilidad de infectar al paciente neutropénico, como *Candida* sp. y *Aspergillus* sp. Las diferentes opciones de antifúngicos se presentan en la [tabla 4](#). El tratamiento debe mantenerse hasta la recuperación de las cifras de neutrófilos, así como acorde con la respuesta del paciente. En algunos casos puede prolongarse hasta por 14 días.

Antivirales

Tanto en la práctica clínica como en la mayor parte de las guías el acercamiento inicial al paciente con NF se centra en microorganismos bacterianos y fúngicos; sin embargo, se considera que los virus podrían ser entre la segunda y la

**Figura 1** Algoritmo diagnóstico y tratamiento.



CAN = cuenta absoluta de neutrófilos; CT = tomografía computarizada; IV = intravenosa; RM = resonancia magnética

Figura 2 Reevaluación del tratamiento inicial antibiótico para neutropenia febril.

tercera causa de infección en el paciente con neutropenia, en especial en enfermedades hematológicas como leucemia aguda mieloide, leucemia linfoblástica aguda en recaída, síndrome mielodisplásico y los pacientes que reciben un trasplante de médula ósea¹³.

El tratamiento empírico con antivirales usualmente no está indicado en el manejo de pacientes con NF, pero existen pautas específicas para su uso en la profilaxis. El uso de aciclovir profiláctico debe implementarse en pacientes seropositivos para virus del herpes simple, y que estén recibiendo un trasplante de médula ósea, ya sea alogénico o autólogo y en pacientes con leucemia aguda bajo terapia de inducción o reinducción^{14,15}.

Todos los pacientes con enfermedad hematológica y sus contactos familiares deben ser vacunados contra la influenza con la vacuna de virus inactivados de manera anual. Se recomienda que en los pacientes con síntomas respiratorios —incluidos tos y congestión nasal o en los que se encuentra un infiltrado en la radiografía de tórax— se realice exudado nasofaríngeo y que la muestra se procese por PCR, cultivo o ensayo directo de antígenos para virus respiratorios (influenza, parainfluenza, adenovirus, VSR y metapneumovirus)¹⁶.

Los pacientes neutropénicos infectados con estos virus respiratorios pueden estar afebriles. Por esto, pueden faltar los síntomas «clásicos». Si la sospecha es influenza por

Tabla 4 Antifúngicos recomendados en pacientes con neutropenia y fiebre

Fármaco	Dosificación	Espectro	Comentario
Fluconazol	Adultos con función renal normal: 400 mg/día (IV/VO)	Actividad: <i>Candida</i> spp. Hongos dimórficos (<i>H. capsulatum</i> ; <i>C. immitis</i> , <i>C. posadasii</i>) y <i>C. neoformans</i>	Resistencia intrínseca de <i>C. krusei</i> Resistencia variable de <i>C. glabrata</i> No activo frente a <i>Aspergillus</i> spp. y mucorales
Itraconazol	200-400 mg/día (VO)	Actividad: <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp. y hongos mohos poco frecuentes Hongos dimórficos (<i>H. capsulatum</i>); <i>C. immitis</i> (<i>C. posadasii</i>) y <i>C. neoformans</i>	Múltiples interacciones medicamentosas y contraindicado en pacientes con disfunción cardíaca sistólica
Voriconazol	Inicial: 6 mg/kg/ cada 12 h y sostenimiento: 4 mg/kg/ cada 12 h (IV) 200 mg/ cada 12 h (VO)	Principal actividad: <i>Candida</i> spp.; <i>Aspergillus</i> spp. Menor actividad frente a hongos dimórficos Primera elección en AI	Pobre actividad frente a mucorales Activo con <i>C. krusei</i> y <i>C. glabrata</i>
Posaconazol	400 mg/cada 12 h Profilaxis: 200 mg/día	Actividad: <i>Candida</i> spp. Actividad frente a varios mucorales Hongos dimórficos (<i>H. capsulatum</i>); <i>C. immitis</i> (<i>C. posadasii</i>) y <i>C. neoformans</i>	No datos disponibles como tratamiento en CI y AI Tratamiento solo o asociado a mucormicosis Mayor indicación: profilaxis
Anfotericina B desoxicolato AnfB-D	0.5-1.5 mg/kg/día Administrar con antipiréticos, antihistamínicos	Amplio espectro: <i>Candida</i> spp; <i>Aspergillus</i> spp. y mucorales Hongos dimórficos Hongos mohos excepcionales <i>C-neoformans</i>	Resistencia intrínseca de: <i>A. terreus</i> y <i>C. lusitaneae</i> Toxicidad renal e infusional
Anfotericina B liposomal	3-5 mg/kg/día		Disminuye la toxicidad renal comparada con AnfB-D
Caspofungina	Inicial: 70 mg/día (IV) Sostenimiento: 50 mg/día (IV)	Actividad: <i>Candida</i> spp., <i>Aspergillus</i> spp. No efectivo frente a otros mohos y hongos dimórficos	
Anidulafungina	100 mg/día (IV) Para AI: hasta 150 mg/día		
Micafungina	Inicial: 200 mg/día Sostenimiento 100 mg/día		

epidemiología se puede iniciar tratamiento empírico con agentes anti-influenza como oseltamivir y zanamivir¹⁶.

Administración de factores de crecimiento mieloide

Es bien conocido que la intensidad y la duración de la neutropenia son los factores más importantes para una infección severa, por lo que evitar la neutropenia o reducir estos factores son parte fundamental del tratamiento integral del paciente hematológico¹⁷.

Es de reconocerse que el uso de los factores estimulantes de colonias no está recomendado de manera general en el

caso de NF establecida, excepto en circunstancias con morbilidad incrementada, incluyendo sepsis, infección de tejidos blandos y neutropenia prolongada debido a que los beneficios en este contexto no son convincentes¹⁸⁻²¹.

En la actualidad la indicación de los factores estimulantes de colonias se realiza de manera profiláctica¹⁹.

Los factores de crecimiento mieloides son agentes biológicos que regulan la proliferación, diferenciación, supervivencia y activación de las células de linaje mieloide²². Los estudios han demostrado que el uso profiláctico de estos puede reducir el riesgo, severidad y duración de la NF⁵. Los más usados son los factores de colonias de granulocitos (FEC-G): filgrastim y su forma pegilada, pegfilgrastim²¹. En Europa ha sido aprobado desde 2013 lipegfilgrastim, factor

estimulante de colonias de granulocitos recombinante humano (r-met-HuG-CSF), una molécula glucoPEGilada, obtenida mediante un proceso de glucosilación enzimática específica de sitio^{23,24}. Lipegfilgrastim ha demostrado no inferioridad frente a pegfilgrastim en un estudio clínico de fase 3 en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibieron quimioterapia mielosupresora²⁵. No se llevaron al cabo estudios clínicos de fase en pacientes hematológicos, sin embargo, se encuentra registrado el estudio NCT02044276 en www.clinicaltrials.gov, denominado AVOID, que está en etapa de inclusión de pacientes con linfoma no Hodgkin agresivo de células B²⁶. El estudio alemán NADIR también ha estado incluyendo pacientes con linfoma Hodgkin y leucemia, según lo reportado en el análisis interino²⁷.

Profilaxis primaria

El uso de FEC-G está indicado cuando el riesgo de desarrollar NF por el régimen de quimioterapia es igual o superior al 20%. Sin embargo, el esquema de quimioterapia no debe ser el único factor a considerar, en especial en los esquemas considerados de riesgo intermedio de desarrollar NF (10-20%). En estos pacientes vale la pena tomar en cuenta la edad del paciente (mayor de 65 años), enfermedad avanzada, episodios previos de NF, heridas abiertas o infecciones activas, estado funcional deteriorado, estado nutricional pobre, comorbilidades importantes, citopenias derivadas del involucro de la médula ósea y anemia^{5,28-30}.

Por último, los pacientes bajo esquemas con riesgo menor del 10% son considerados de *bajo riesgo*, y en ellos no está indicado el uso de FEC-G, a menos que el paciente esté en riesgo significativo de consecuencias graves por la enfermedad y/o que el paciente sea tratado con intento curativo^{4,5,29,30}.

Es importante hacer notar que el uso de FEC-G no ha demostrado, hasta el día de hoy, un efecto significativo en la supervivencia global ni en la mortalidad asociada con la infección^{4,29}.

Profilaxis secundaria

Se recomienda el uso de FEC-G en pacientes que han experimentado una complicación neutropénica asociada a un ciclo anterior de quimioterapia, y en quienes la reducción de la dosis en los ciclos subsiguientes puede dañar los resultados globales del tratamiento^{4,5,28-30}.

Las dosis recomendadas de filgrastim y pegfilgrastim son las siguientes⁵:

- Filgrastim. Dosis diaria de 5 mcg/kg hasta lograr una recuperación de la CAN a lo normal posnadir. Puede iniciarse el día posterior a la quimioterapia o hasta 3-4 días de haber terminado la quimioterapia⁵.
- Pegfilgrastim. Una sola dosis de 6 mg por ciclo de tratamiento. Se recomienda su uso al día siguiente de haber completado la quimioterapia. La evidencia más robusta está basada en esquemas de quimioterapia trisemanales; sin embargo, existen estudios fase II que demuestran su efectividad en esquemas bisemanales. Hasta el día de hoy no hay datos suficientes para su uso en esquemas de tratamiento semanales⁵.
- La vía subcutánea es la preferida de ambos agentes⁵.

En pacientes con leucemia mieloblástica aguda los factores de colonias se recomiendan después de completar la quimioterapia de consolidación, debido a la gran posibilidad de disminuir la incidencia de infección y de hospitalización. Igualmente, deben usarse de manera cuidadosa o inclusive no usarse en pacientes con leucemia mieloblástica aguda resistente o en recaída, porque el beneficio esperado es solo en el acortamiento de la neutropenia^{29,30}.

En cuanto a la leucemia linfoblástica aguda están indicados durante el período de inducción a la remisión, en especial en leucemia linfoblástica aguda T y adultos jóvenes^{29,30}.

En los síndromes mielodisplásicos el papel de los factores de colonias es menos claro. Los datos que apoyan su uso han fallado a largo plazo, pero su administración intermitente puede considerarse en los pacientes con neutropenia severa e infección recurrente²⁹.

El papel de los factores estimulantes de colonias está bien establecido en el trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, para movilizarlas y para acortar el período de neutropenia después de la citorreducción. En este contexto, en los pacientes con trasplante autólogo los factores deben iniciarse 24-120 h después del tratamiento de altas dosis y mantenerse hasta que se logre una cuenta de neutrófilos de por lo menos $2 \times 10^9/l$ ^{5,30}.

En cuanto a la movilización de células progenitoras hematopoyéticas se deben iniciar 4 días antes del primer día de leucoféresis y continuarse hasta la última sesión^{5,30}.

La administración de factores estimulantes en trasplante alogénico ha demostrado un incremento en la incidencia de enfermedad de injerto contra huésped y disminución de la supervivencia^{29,30}.

Biosimilares

En la actualidad hay varios medicamentos biosimilares disponibles en el mercado mexicano, pero su eficacia debe ser comprobada con estudios adecuados. En el mercado internacional sí existe un biosimilar aprobado por la FDA, el filgrastim-sndz³¹, primer biosimilar aprobado en marzo de 2015²⁵. Un caso particular en Estados Unidos fue el de Tbo-Filgrastim (TEVA Pharmaceuticals Ltd.), que obtuvo en 2012 licenciamiento como molécula nueva por parte de la FDA, ya que fue sometido mediante una licencia de producto biológico³². Filgrastim-sndz y Tbo-Filgrastim cuentan con el mismo nivel de evidencia categoría 1 en las guías de uso de factores de crecimiento hematopoyético de la NCCN⁵.

Conclusiones

Veamos el punto de vista del hematólogo sobre el manejo del paciente con NF:

1. La NF es una complicación frecuente entre pacientes oncohematológicos tratados con QT hasta en un 80%, con una tasa de mortalidad del 11%.
2. Es necesario conocer el riesgo de NF en los pacientes oncohematológicos en función del esquema de QT, la edad del paciente, su ECOG, las comorbilidades (diabetes, hepatopatía, nefropatía, etc.) y el uso de medicamentos previos (antibióticos, esteroides, etc.).

3. Son considerados esquemas de QT de *alto riesgo* aquellos que producen una NF en una proporción mayor al 20%.
4. En los pacientes oncohematológicos en tratamiento con QT y con riesgo mayor al 20% de presentar NF es recomendable administrar tratamiento profiláctico con antibióticos, antifúngicos y, en algunos casos, antivirales.
5. El tratamiento empírico para NF debe evaluarse cada 2 a 4 días de iniciado y ajustarlo a la respuesta y el estado clínico del paciente.
6. El uso de factores de crecimiento mieloide se recomienda rutinariamente en pacientes de riesgo elevado de NF (>20%), y en caso de riesgo intermedio (de 10% a 20%), será de acuerdo a las condiciones clínicas del paciente y la presencia otros factores de riesgo.
7. El antecedente de NF severa es un dato muy importante a considerar en aplicación de QT posterior.
8. El filgrastim es el medicamento de elección en la mayoría de las guías nacionales e internacionales, tanto en profilaxis primaria como secundaria.
9. El filgrastim pegilado (pegfilgrastim) es la mejor alternativa al uso de filgrastim, ya que reduce la gravedad de la neutropenia y el periodo de recuperación medular. Hay alternativas que han demostrado seguridad y eficacia como profilaxis del manejo de tumores sólidos; sin embargo, es necesaria mayor evidencia sobre su uso en pacientes hematológicos.

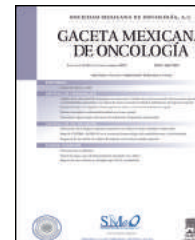
Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Aguado JM, Cruz JJ, Virizuela JA, et al. Manejo de la infección y la neutropenia febril en el paciente con cáncer sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; Aug 13. pii: S0213-005X(15)00262-1. doi: 10.1016/j.eimc.2015.06.005. [Epub ahead of print].
2. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factor for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2014;90:190-9.
3. Klastersky J, Awada A. Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors. Do we have a choice? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;78:17-23.
4. Rivas R, Best-Aguilera C, Fernández-Figueroa YM, et al. Consenso mexicano para el abordaje diagnóstico y terapéutico del paciente con neutropenia febril. *Rev Hematol Mex*. 2014;15 Supl 2:S207-68.
5. Online NCCN Guidelines Myeloid Growth Factors, Version 1.2015 [consultado en enero 2016]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
6. De Naurois J. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010;21:252-6.
7. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB, et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scorings system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol*. 2000;18:3038-51.
8. Carmona-Bayonas A, Gómez J, González-Billalabeitia E, et al. Prognostic evaluation of febrile neutropenia in apparently stable adult cancer patients. *Br J Cancer*. 2011;105:612-7.
9. Vázquez-López L, García-Sánchez JE. Valoración inicial del paciente neutropénico con fiebre: cuantificación del riesgo. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:19-23.
10. Pagano L, Caira M, Nosari A, et al. Etiology of febrile episodes in patients with acute myeloid leukemia: Results from Hema e-chart registry. *Arch Intern Med*. 2011;171:1502-3.
11. NCCN Guidelines prevention and treatment of cancer-related infections, version 2.2015 [consultado Ene 2016]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
12. Freifeld AG, Bowe J, Sepkowitz KA, et al. Executive summary: Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:427-31.
13. Zwitterloot AM, Mavinkurve-Groothuis AM, Galama JM, Verweij PE, Hoogerbrugge PM, Warris A. Importance of neutropenia for development of invasive infections at various phases of treatment for hemato-oncological diseases in children. *Scan J Infect Dis*. 2012;44:355-62.
14. Saral R, Burns WH, Laskin OL, Santos GW, Lietman PS. Acyclovir prophylaxis of herpes simplex-virus infections. *N Engl J Med*. 1981;305:63-7.
15. Saral R, Ambinder RF, Burns WH, et al. Acyclovir prophylaxis against herpes simplex virus infection in patients with leukemia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Intern Med*. 1983;99:773-6.
16. Martino R, Rámila E, Rabella N, et al. Respiratory virus infections in adults with hematologic malignancies: A prospective study. *Clin Infect Dis*. 2003;36:1-8.
17. Lyman GH, Lyman CH, Agboda O. Risk for predicting chemotherapy induced neutropenia. *Oncologist*. 2005;10:427-37.
18. Maher DW, Lieschke GJ, Green M, et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia. A double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med*. 1994;121:492-501.
19. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebo controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol*. 1996;14:619-27.
20. García-Carbonero R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of high-risk febrile neutropenia: A multicenter randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93:31-8.
21. Clark OA, Lyman GH, Castro AA, Clark LG, Djulbegovic B. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:4198-214.
22. Bennett CL, Djulbegovic B, Norris LB, Armitage JO. Colony-stimulating factors for febrile neutropenia during cancer therapy. *N Engl J Med*. 2013;368:1131-9.
23. Zündorf I, Dinger T. PEGylation- a well-proven strategy for the improvement of recombinant drugs. *Pharmazie*. 2014;69:323-6.
24. Guariglia R, Martorelli MC, Leroise R, Telesca D, Milella MR, Musto P. Lipegfilgrastim in the management of chemotherapy-induced neutropenia of cancer patients. *Biologics*. 2016;10:1-8.
25. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active- control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. *BMC Cancer*. 2013;13:386.
26. Clinicaltrials.gov [homepage on internet]. A comparative study on safety and efficacy of lipegfilgrastim in comparison to pegfilgrastim in elderly patients with aggressive b cell non-Hodgkin lymphoma at high risk for R-CHOP-21-induced neutropenia (AVOID) [consultado 14 Mar 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02044276?term=AVOID&rank=3>
27. Kurbacher CM, Fietz T, Diel IJ, et al. NADIR: A non-interventional study on the prophylaxis of chemotherapy-induced neutrope-

- nia using lipegfilgrastim-first interim analysis. *Oncol Res Treat.* 2015;38:221–9.
28. Kouroukis CT, Chia S, Verma S, et al. Canadian supportive care recommendations for the management of neutropenia in patients with Cancer. *Current Oncol.* 2009;15:9–23.
 29. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *JCO.* 2015;33: 3199–212.
 30. Giebel S, Thomas X, Hallbook H, et al. The prophylactic use of granulocyte-colony stimulating factor during remission induction is associated with increased leukaemia-free survival of adults with acute lymphoblastic leukemia: a joint analysis of five randomized trials on behalf of the EWALL. *Eur J Cancer.* 2012;48:360–7.
 31. Food and Drug Administration. Zarxio (TM) (Filgrastim-sndz) for injection [consultado Ene 2016]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/125553lbl.pdf
 32. Pettengell R, Bias P, Mueller U, Lang N. Clinical safety of tbo-filgrastim, a short-acting human granulocyte colony-stimulating factor. *Support Care Cancer.* 2016;24:2677–84.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Supresión tumoral por microARN en el cáncer gástrico



Luis Alejandro Arias Sosa^{a,*}, Bibiana Matilde Bernal Gómez^b
y Andrés Felipe Cuspoca Orduz^a

^a Semillero de Investigación de Estudios Moleculares Asociados al Cáncer (EMAC), Grupo de Investigación Biomédica y de Patología, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia

^b Departamento de Patología, Escuela de Medicina, Grupo de Investigación Biomédica y de Patología, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja, Colombia

Recibido el 21 de abril de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016

Disponible en Internet el 30 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer gástrico;
Epigenética;
Genética;
MicroARN;
Supresores Tumorales

KEYWORDS

Gastric cancer;
Epigenetics;
Genetics;
MicroRNAs;
Tumour suppressor

Resumen El cáncer gástrico es una enfermedad que produce una alta mortalidad a nivel mundial, y en algunos países en vías de desarrollo, como Colombia, es de las primeras causas de muerte por tumores. En el estudio de la enfermedad resalta el de los supresores tumorales, que por sus funciones biológicas inhiben los denominados eventos distintivos del cáncer, siendo un campo en el que se ha dado un importante avance gracias a la descripción de múltiples moléculas con su respectivo mecanismo de acción.

En los últimos años se ha ampliado la investigación de los miARN, que inhiben la expresión de genes determinados, impidiendo la traducción de los mismos. Diversos estudios han permitido establecer que estos miARN pueden actuar tanto como oncogenes o supresores en el cáncer gástrico, y se ha encontrado que pueden inhibir el desarrollo de los eventos distintivos de la carcinogénesis al regular negativamente genes que promueven la tumorigénesis. Además, resultan muy interesantes puesto que un solo miARN puede controlar múltiples vías de señalización relacionadas con la aparición y progresión de neoplasias malignas gástricas, convirtiéndolos en una herramienta promisoría para el diagnóstico, pronóstico, seguimiento y tratamiento de la enfermedad.

© 2016 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/>).

Tumour suppression by microRNAs in gastric cancer

Abstract Gastric cancer is a disease that causes high mortality worldwide, and in some developing countries like Colombia it is the first in terms of cause of cancer deaths. Among the most crucial topics in the disease is the study of tumour suppressors, which due to their biological functions inhibit the so-called hallmarks of cancer. There has been a major breakthrough in this

* Autor para correspondencia. Avenida Central del Norte 39-115, Tunja UPTC, Colombia. Teléfono: 3123852679.

Correos electrónicos: luis.alejo.1994@hotmail.com, luisalejandro.arias@uptc.edu.co (L.A. Arias Sosa).

field with multiple molecules and their respective mechanisms of action being described. The study of miRNAs, which inhibit the expression of specific genes and preventing its translation, has expanded greatly in recent years. Several studies have established that these miRNAs may act as tumour suppressors gastric cancers by downregulating genes that promote tumorigenesis, and by controlling the development of the hallmarks of cancer. MiRNAs are also interesting since a single one can control multiple signalling pathways related to the onset and progression of gastric malignancies, thus making them a promising tool for diagnosis, prognosis, monitoring, and treatment of the disease.

© 2016 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 gástrico es una de las enfermedades tumorales con mayor mortalidad global, y que genera mayor carga de morbilidad en países en desarrollo, donde es el tercer tipo de cáncer más diagnosticado, siendo la primera causa de muerte asociada a neoplasias malignas¹. Una situación similar sucede en Colombia, pues es la primera causa de muerte por tumores en hombres y la tercera en mujeres, con tasas de incidencia y mortalidad que sobresalen al nivel de Latinoamérica y del mundo². Es por ello que la investigación biomédica es fundamental para la calidad de vida, pues podría incrementar la posibilidad de supervivencia de los pacientes mediante la implementación de nuevas estrategias de diagnóstico y tratamiento, muchas de las cuales se basan en la monitorización y modulación de supresores tumorales, los cuales por sus funciones biológicas inhiben o controlan procesos altamente relacionados con la oncogénesis.

Para el cáncer en general se han propuesto 8 eventos distintivos que caracterizan su aparición y progresión: la proliferación sostenida, la evasión de supresores de crecimiento, la activación de invasión y metástasis, la inmortalidad replicativa, la inducción de angiogénesis, la resistencia a la apoptosis, la desregulación de la glucólisis y la evasión del sistema inmune, así como 2 propiedades potenciadoras: la inestabilidad genómica y promoción de la inflamación³, siendo estas las características que los supresores tumorales controlan para mantener el correcto funcionamiento de las células y prevenir la aparición de neoplasias malignas.

Por lo anterior, en este artículo se busca dar un abordaje crítico de la importancia de estos supresores tumorales, especialmente de las implicaciones que conlleva la pérdida de actividad de estos en el cáncer gástrico y la relación actual de los microARN (miRNA) desregulados en dicha neoplasia con los eventos distintivos de la tumorigénesis. Adicionalmente se expone cómo 2 miARN (miR-218 y miR-375) se han estudiado en la enfermedad.

Metodología

Se realizó una búsqueda mundial en las bases de datos PubMed, Scopus y ScienceDirect de artículos publicados entre 2010 a marzo de 2016, con el fin de obtener una información actualizada del tema.

Para poner en contexto la importancia de los supresores tumorales en la enfermedad se usaron las palabras clave: *gastric cancer* AND *tumor suppressor*. Se seleccionaron artículos que permitieran mostrar la importancia los supresores tumorales y brindaran ejemplos de moléculas con esta función y su respectivo mecanismo de acción.

Por su parte para la relación entre la pérdida de actividad de los miARN y el desarrollo de la neoplasia gástrica se usó las palabras clave: *miRNA* AND *gastric cancer*, seleccionándose los artículos en los que se reportara una relación entre la desregulación de miARN y la enfermedad, qué genes inhibían y se estableciera su rol en la enfermedad.

Finalmente, con el fin de comprender la función que ejercen los miARN supresores de tumores 218 y 375 se usaron las palabras clave: *miR-218 gastric cancer*, *miR-35 gastric cancer* y búsquedas específicas de la función de sus genes diana. Se seleccionaron artículos que permitieran establecer los objetivos de estos miARN y la relación de estas con los eventos distintivos del cáncer.

Supresores tumorales y cáncer gástrico

El estudio de los supresores tumorales ha contribuido a dilucidar los mecanismos que controlan la homeostasis celular y la prevención de la tumorigénesis, encontrándose que la desregulación y pérdida de expresión de estos, por la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas, es un paso crucial en la aparición y progresión neoplásica⁴, lo que ha promovido su estudio y uso como herramientas de detección, pronóstico, seguimiento o como dianas terapéuticas⁵.

La importancia de estos supresores ha llevado a la postulación de múltiples candidatos, como la proteína fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN), que por su función en la regulación del ciclo y muerte celular inhibe las características de proliferación sostenida y resistencia a la apoptosis⁶; la proteína transmembrana CD81 que al ser inactivada aumenta el crecimiento y supervivencia de tumores gástricos⁷ y la galectina-7, cuya disminución durante la enfermedad se asocia a una tasa de supervivencia pobre en los pacientes, mientras que su sobreexpresión parece suprimir la proliferación, migración e invasión del tumor⁸.

También encontramos otras moléculas que actúan a nivel epigenético, como la proteína Tet metilcitosa dioxigenasa 1, la cual se ve reducida en células cancerígenas, y cuyo efecto supresor parece relacionarse con su función en la

demetilación y activación de otros supresores como p53 y la supresión de la histona-lisina metiltransferasa⁹, mostrando que los supresores tumorales tienen diferentes mecanismos de acción, al intervenir en complejas redes de señalización de procesos celulares vitales.

MicroARN en el cáncer gástrico

Lo descrito anteriormente deja en evidencia la importancia de estos supresores en la tumorigénesis gástrica, ya sea por su acción directa en la célula, su efecto sobre otras moléculas o su rol en la regulación genética y epigenética, siendo este último punto el que aquí se enfatiza.

Los miARN son ARN pequeños no codificantes, que regulan la expresión génica mediante la formación de un complejo de silenciamiento, que impide la traducción de determinados genes diana al interferir con la lectura y traducción de su ARN mensajero. Estos miARN se han visto desregulados en múltiples enfermedades, incluyendo el cáncer gástrico, y se ha establecido que pueden actuar ya sea como oncogenes o supresores tumorales, puesto que algunos de ellos controlan eventos de interés, como la proliferación, la apoptosis y la migración celular¹⁰.

Estos miARN llaman la atención, puesto que pueden regular múltiples vías que se relacionan estrechamente con los eventos del cáncer, como se puede evidenciar con miR-133b, que se han encontrado con niveles significativamente reducidos en neoplasias gástricas e inhiben las características de proliferación sostenida, migración e invasión del tumor; en parte por la inhibición que ejerce sobre el receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1¹¹. De manera similar se ha descrito que miR-203 disminuye la proliferación, al inhibir la expresión de la proteína *progesterone immunomodulatory binding factor 1*¹², mientras que miR-1284 controla la tumorigénesis, ya que tiene como diana objetivo al oncogén *Eukaryotic translation initiation factor 4A1*¹³. Igualmente se ha encontrado un importante control de otras características como la regulación metabólica, la inmortalidad celular y la angiogénesis, en las que se ha encontrado que miR-448 (actuando en este caso como un oncogén) promueve el incremento de la actividad metabólica celular mediante la inhibición de la demetilasa 2b específica de lisina (KDM2B), brindándole la energía necesaria a la célula tumoral para que siga creciendo y proliferando¹⁴; así mismo miR-1182 bloquea la expresión de la telomerasa transcriptasa inversa (hTERT), evitando así el mantenimiento de la longitud de los telómeros¹⁵, y miR-125a inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A), que promueve la formación de vasos sanguíneos nuevos¹⁶.

Los miARN mencionados anteriormente se han reportado normalmente desregulados en el cáncer gástrico, y si se analiza la implicación conjunta de esto, se puede inferir que le facilitan a las células cancerígenas obtener los elementos necesarios para su funcionamiento vía sanguínea y procesar estos de forma eficiente mediante un metabolismo acelerado, manteniendo así su población de células inmortalizadas y resistentes a la apoptosis, en un estado de constante división, las cuales además son más susceptibles a la movilidad y colonización de otras áreas del cuerpo, por la pérdida del control sobre la adhesión y migración¹¹⁻¹⁶.

Lo anterior nos permite apreciar las consecuencias que conlleva la pérdida de actividad de miARN supresores, lo que lleva a la necesidad de discutir también qué factores se asocian a esta desregulación, sobre lo cual se ha encontrado que puede atribuirse tanto a factores internos como a fenómenos de metilación anormal que llevan a la hipermetilación en las islas CpG de los genes codificantes para estos miARN¹⁷, al igual que factores externos como la infección por *Helicobacter pylori* y producción de factores de virulencia por esta bacteria¹⁸.

Ya se consideró cómo la desregulación de un clúster de miARN puede afectar en gran medida la aparición de los eventos del cáncer, pero a fin de contextualizar la importancia de los miARN supresores de tumores de una manera más individual, se mostrarán los ejemplos puntuales de genes, vías de señalización y características cancerígenas que pueden controlar los miRNA-218 y miRNA-375, de los cuales se cuenta con una mayor investigación.

MiR-218

Es un supresor tumoral que se ve desregulado negativamente en el cáncer gástrico y cuya importancia radica en el control de la diferenciación, volumen y la probabilidad de metástasis del tumor¹⁹ mediante la regulación de múltiples oncogenes y vías de crecimiento celular (fig. 1), especialmente la vía NF- κ B/ POU2F2/ Slit-Robo, pues inhibe 3 de sus componentes fundamentales; por un lado tiene como objetivo al gen del Roundabout homólogo 1, el cual codifica para un receptor de la proteína Slit, que estimula la migración celular neoplásica²⁰, y a al gen POU2F2, que codifica para un factor de transcripción que incrementa la expresión de Roundabout homólogo 1²¹. Además suprime la expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico coamplificado y sobreexpresado, el cual se relaciona positivamente con una mayor actividad del factor de transcripción nuclear kappa B, promoviendo la expresión de varios genes relacionados con la proliferación, apoptosis, inflamación y migración²², entre los que se encuentra POU2F2²¹, mostrando que la inhibición de este miRNA sobre esta vía es bastante robusta.

Otro objetivo importante de este miRNA es GLI2, que codifica para un importante factor de transcripción mediador en la vía de señalización Hedgehog, y cuya sobreexpresión se relaciona con el desarrollo de neoplasias malignas, ya que promueve la expresión de oncogenes que facilitan la proliferación de las células, las protegen de la apoptosis y promueven su invasión²³. También se ha establecido que miR-218 puede inhibir la expresión de la proteína Smoothed, la cual es la encargada de activar a GLI2²⁴, evidenciando que regula este factor de transcripción tanto a nivel de su expresión como de su activación.

Por último cabe resaltar que en tratamientos quirúrgicos y quimioterapias de cáncer gástrico se ha identificado un aumento en los niveles de miR-218 asociados a un mejor pronóstico, e incluso en ensayos *in vitro* de sobreexpresión artificial se ha encontrado una disminución significativa de la oncogénesis y un aumento a la quimiosensibilidad, despertando el interés en su uso como herramienta terapéutica^{20,22-25}.

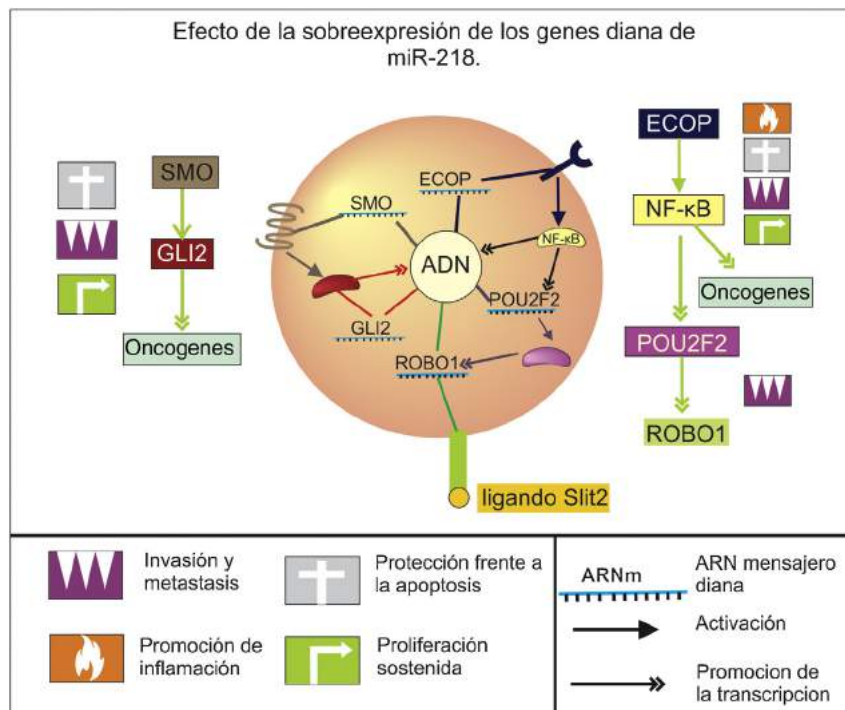


Figura 1 Esquema del efecto de la sobreexpresión de los genes diana de miR-218 referente a los sellos distintivos del cáncer propuestos por Hanahan y Weinberg (2011), en el contexto del cáncer gástrico. Al verse inactivado o disminuido los niveles de este miARN los genes señalados y las respectivas vías en los que se ven involucrados presentan un aumento en sus niveles y actividad que contribuye a la aparición y progresión de esta enfermedad.

MiR-375

Es un supresor tumoral de gran relevancia, e incluso en una revisión sistemática de 2014 fue el miARN más constantemente reportado como desregulado negativamente en el cáncer gástrico²⁶. Además, su asociación con *H. pylori* es uno de los hallazgos más interesantes y verifica el riesgo de la bacteria carcinogénica 1B, pues se ha encontrado una disminución de los niveles de este miARN frente a la presencia de la misma²⁷, y en experimentos de activación con el lipopolisacárido de esta bacteria¹⁸.

Este miARN inhibe múltiples genes (fig. 2), incluyendo el de la quinasa de Janus 2, regulando así la vía de señalización del gen de la quinasa Janus 2-STAT3, que promueve la proliferación, resistencia a la apoptosis, migración, invasión y metástasis, junto a la angiogénesis, inflamación y evasión de la respuesta inmunitaria²⁸⁻³⁰. Regula además la expresión de la proteína quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinosítide, que es la encargada de fosforilar y activar a la proteína quinasa que disminuye la muerte celular por apoptosis³¹, induce la proliferación, la angiogénesis, desregula la glucólisis por activación de mTOR³² y promueve la inmortalidad celular al activar a hTERT³³. Conjuntamente este miARN reduce la expresión del gen de la proteína 14-3-3ζ³¹, cuyo aumento se asocia a un peor pronóstico, por la ampliación en la división celular, la migración, la invasión y una reducción de la apoptosis³⁴.

Igualmente este miARN inhibe el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano³⁵, el cual es parte de la activación de la vía de señalización de MAPK, y por esta se promueve la expresión de genes de carcinogénesis

y angiogénesis que favorecen la nutrición tumoral en la lámina propia de la mucosa gástrica³⁶. Adicionalmente esta inhibición del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano puede incrementar la sensibilidad al medicamento cisplatino usado en quimioterapia, dando una interesante opción en el tratamiento de pacientes con quimiorresistencia³⁷.

Con el uso de la bioinformática se han propuesto otros genes como posibles objetivos de miR-375 durante la carcinogénesis gástrica: *B-cell lymphoma/leukemia 10*, YAPI, IGF-BP3, Jagged1, Bcl-2, ADN metiltransferasa 3 beta (DNMT3B)³⁸. De los cuales Bcl-2 y la DNMT3B son los que aportan mayor evidencia científica, pues aparte de la predicción computacional se les ha realizado un análisis a sus niveles de expresión *in vitro*, el cual evidenció la relación inversa de su expresión con los niveles de miR-375³⁸, siendo significativo en la enfermedad, pues Bcl-2 es un oncogén protector de la apoptosis que evita la liberación del citocromo C de la mitocondria, mientras que se ha visto una sobreexpresión de metiltransferasas, incluyendo DNMT3B durante el cáncer gástrico, que puede contribuir a la desregulación epigenética por metilación anormal y al silenciamiento de otros supresores tumorales³⁹.

Por su parte Yes Associated Protein interactúa con múltiples factores de transcripción de implicación tumoral⁴⁰, y Jagged1 es una proteína de superficie celular oncogénica, sobreexpresada en el adenocarcinoma gástrico, que actúa como ligando para la activación de la vía de señalización Notch⁴¹, ambas promoviendo los eventos de proliferación, protección frente a la apoptosis, angiogénesis, invasión y metástasis^{40,41}.

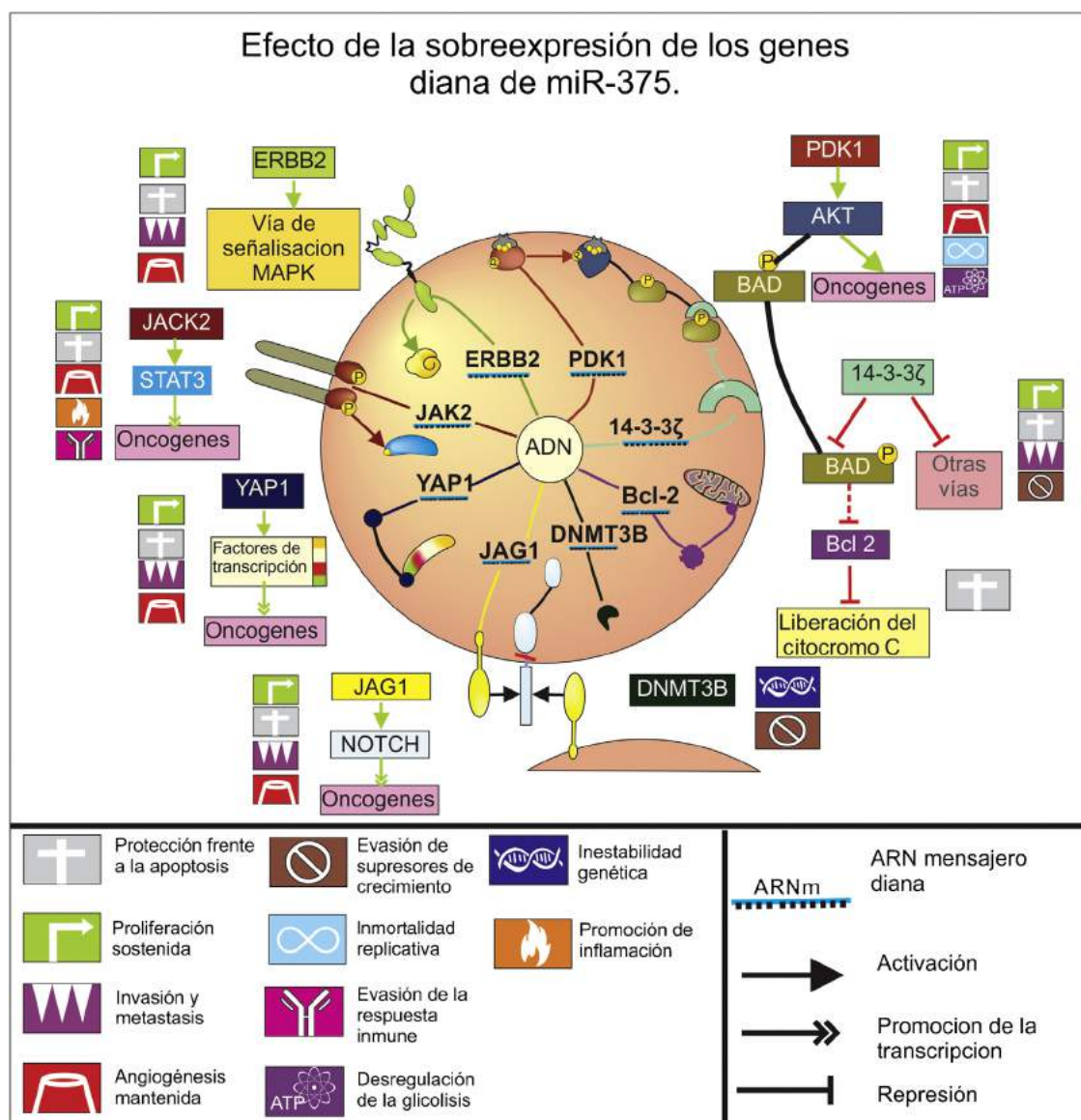


Figura 2 Esquema del efecto de la sobreexpresión de los genes diana que son regulados por el miARN 218 en el cáncer gástrico. Se muestra la expresión proteica de estos genes diana, su interacción con las respectivas vías de señalización en las que se ven involucrados y la implicación que tienen en los sellos distintivos del cáncer propuestos por Hanahan y Weinberg (2011). No se tienen en cuenta los genes diana que presentaran controversias.

La acción de *B-cell lymphoma/leukemia 10* y la proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina es más difícil de elucidar, puesto que para BCL10 no se encuentra información actualizada y clara sobre su función biológica en esta enfermedad. Mientras que la proteína 3 de unión al factor de crecimiento parecido a la insulina parece reducir la tasa de proliferación celular y aumentar la apoptosis al inhibir a NF- κ B⁴², sin embargo es una proteína con gran controversia en el ámbito del cáncer.

Por todo lo anteriormente expuesto hay notable evidencia que soporta el rol de supresión tumoral de miR-375, por la inhibición que ejerce sobre varios oncogenes y su constante disminución durante la tumorigénesis gástrica. Sin embargo, hay un estudio donde amplificaron este miARN en la línea celular de epitelio con adenocarcinoma gástrico, llevando a un aumento en la proliferación e incremento de la radiorresistencia en estas; además se reportó como

objetivo de miR-375 al guardián del genoma y supresor tumoral p53⁴³. Este resultado es contradictorio con lo descrito para miR-375, sin embargo hay que analizar que p53, a diferencia de otros supresores que se ven disminuidos o inhibidos durante el desarrollo de la enfermedad, de hecho se ha encontrado sobreexpresado en cáncer gástrico, probablemente se asocie a una activación y acumulación temprana de p53, posterior bloqueo de su correcta función por otras moléculas y la aparición de formas mutantes de esta⁴⁴, lo que hace difícil interpretar la implicación que tendría su inhibición. También se encuentran contradicciones con un estudio realizado en líneas celulares de cáncer cervical, en el que se observó que miR-375 estaba disminuido frente a los controles, actuaba como supresor tumoral, su sobreexpresión resultaba en un incremento significativo de p53 y reducía la radiorresistencia⁴⁵. Por otro lado, el estudio ya mencionado falló en encontrar relación con la

Tabla 1 Genes diana de miR-375, reportados para el cáncer gástrico

Gen	Vía en la que actúa	Técnica de detección	n	p	Implicación en el cáncer gástrico	Controversias	Referencia
JAK2	JAK2-STAT3	Predicción bioinformática Ensayo de luciferasa	48	< 0.05	Proliferación sostenida Resistencia a la apoptosis Promoción de angiogénesis Promoción de la inflamación Evasión de la respuesta inmune	Ninguna	30
ERBB2	MAPK	Predicción bioinformática Ensayo de luciferasa	30	< 0.05	Proliferación sostenida Resistencia a la apoptosis Invasión y metástasis Promoción de angiogénesis	Ninguna	35
PDK1	PI3K/Akt	Western blot	22	< 0.05	Proliferación sostenida Resistencia a la apoptosis Promoción de angiogénesis Desregulación de la glucólisis Inmortalidad replicativa	Ninguna	31
14-3-3 ζ	Múltiples vías	Predicción bioinformática Ensayo de luciferasa		< 0.001	Proliferación sostenida Resistencia a la apoptosis Invasión y metástasis Evasión de supresores de crecimiento	Ninguna	31
Bcl-2	Vía de la apoptosis	Predicción bioinformática Correlación de los niveles usando qRT-PCR	102	0.0116	Resistencia a la apoptosis	Ninguna	38
DNMT3B	Vía de la metilación de ADN	Predicción bioinformática Correlación de los niveles usando qRT-PCR	102	0.00001	Inestabilidad genómica	Ninguna	38
YAP1	Múltiples vías	Predicción bioinformática	No aplica	No aplica	Proliferación sostenida Resistencia a la apoptosis Invasión y metástasis Promoción de angiogénesis	Ninguna	38

Tabla 1 (continuación)

Gen	Vía en la que actúa	Técnica de detección	n	p	Implicación en el cáncer gástrico	Controversias	Referencia
JAG1	Notch	Predicción bioinformática	No aplica	No aplica	Proliferación sostenida Resistencia a la apoptosis Promoción de angiogénesis	Ninguna	38
BCL10	NF-κB	Predicción bioinformática	No aplica	No aplica	Indeterminada	Falta de información sobre el rol de este gen en la enfermedad	38
IGFBP3	IGF-1 IGF-2	Predicción bioinformática	No aplica	No aplica	Posible supresión de la tumorigénesis.	Contradicciones en su función entre tipos de cáncer.	38
TP53	Múltiples vías	Ensayo de luciferasa	5	< 0.01	Supresión de la tumorigénesis	Contradicciones con estudios en otros tipos de cáncer Propiedades biológicas de p53	43

Genes diana de miR-375 que se encontraron reportados para el cáncer gástrico en esta revisión de la literatura; las vías en las que se ven involucrados, la técnica usada para establecerlos como objetivo de miR-375, la implicación de estos genes en la patogénesis de neoplasias malignas, las contradicciones o problemas encontrados que refutan o impiden la comprensión de su inhibición por este miARN.

carcinogénesis al inocular estas células de adenocarcinoma gástrico (con sobreexpresión de miR-375) en ratones desnudos o al inhibir este miARN en la línea celular BGC823 (línea celular de carcinoma gástrico), por lo que los mismos autores sugieren que este miR-375 no tiene efectos tumorigénicos⁴³, mostrándose que no hay evidencia de efectos adversos en la enfermedad por parte de este.

Mediante esta revisión se encontraron 11 genes reportados como objetivos del miARN-375 en el contexto del cáncer gástrico, los cuales fueron establecidos mediante diferentes metodologías, siendo los probados mediante ensayos de luciferasa los que presentan mayor grado de evidencia, pues esta técnica permite establecer que hay una inhibición directa por este miARN, sin embargo algunos de los objetivos predichos o descritos presentan inconsistencias, contradicciones o vacíos en el conocimiento que dificultan su comprensión en la enfermedad (tabla 1).

Discusión y conclusiones

Los supresores tumorales son de gran importancia por la regulación que ejercen sobre los eventos del cáncer, mediante múltiples mecanismos en el ámbito de la genética, epigenética y proteómica. Debido a su pérdida o a una disminución en su actividad se favorece la aparición de células transformadas que son la base de la carcinogénesis gástrica, por lo que son esenciales para entender el cambio hacia el tumor y su conocimiento es la base de futuros tratamientos biomoleculares.

Los miARN de acción supresora se encuentran reducidos en los casos de cáncer gástrico como respuesta del proceso de evasión de los genes que controlan la proliferación y

el crecimiento tumoral, contribuyendo además a la progresión, invasión vascular y metastásica de neoplasias malignas como el adenocarcinoma gástrico. Los miARN se desregulan por factores internos celulares como el establecimiento de patrones de metilación anormal, o por la exposición al *Helicobacter pylori*.

En esta revisión se encontró que miR-218 regula especialmente la invasividad a tejidos circundantes, diseminación vascular y el establecimiento de crecimiento secundario metastásico mediante el control de las vías de señalización hedgehog y NF-κB/ POU2F2/Slit-Robo. Además, por ensayos de cultivos celulares se ha propuesto su utilidad como biomarcador y diana terapéutica, ya que su acción puede incrementar la eficacia del tratamiento de quimiorreducción del volumen tumoral.

Por su parte, miR-375 es reportado en la literatura significativa y frecuentemente desregulado, controlando múltiples vías relacionadas con la aparición y progresión de neoplasias gástricas, estableciéndose en este estudio como un factor clave de la enfermedad, pues inhibe los 8 eventos distintivos del cáncer y las 2 características potenciadoras (fig. 2), lo que indica que este miARN es un biomarcador promisorio, pues su disminución y el grado de la misma puede reflejar el estado de carcinogénesis gástrica. Además, dado que puede ejercer una represión tan importante sobre las características malignas del cáncer, su modulación puede ser una estrategia eficaz en el tratamiento de la enfermedad, ya sea de forma individual o en conjunto con otros tratamientos oncológicos.

No obstante, estos 2 biomarcadores requieren ser medidos en población sin tumor, y un mapa geográfico de la distribución de sus valores amerita una línea de base en Latinoamérica.

Financiación

Apoyo por parte de la DIN-1647 (Dirección de Investigaciones de la UPTC).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

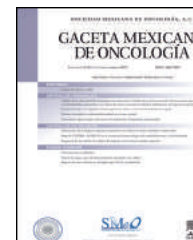
Agradecimientos

Se agradece especialmente a la doctora Ruth Maribel Forero Castro sus importantes aportes en la comprensión de la genética del cáncer, y a la Dirección de Investigación de la Universidad por su apoyo en la movilidad.

Referencias

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015;65:87–108 [consultado 10 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25651787>
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer incidence and mortality worldwide in 2012 [Internet]. International Agency for Research on Cancer. 2013 [consultado 19 Nov 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144:646–74 [consultado 9 Jul 2014]. Disponible en: <http://www.cell.com/article/S0092867411001279/fulltext>
4. Otani K, Li X, Arakawa T, Chan FKL, Yu J. Epigenetic-mediated tumor suppressor genes as diagnostic or prognostic biomarkers in gastric cancer. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2013;13:445–55 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/erm.13.32?journalCode=iero20>
5. Satherley LK, Ye L, Jiang WG, Hargest R. Tumour suppressor genes in gastric carcinogenesis: An up-to-date review of genetic and epigenetic changes in the development of gastric adenocarcinoma [Internet]. *Translat Gastrointest Cancer*. 2015;4:294–307 [consultado 21 Ene 2016]. Disponible en: <http://tgc.amegroups.com/article/view/6997/7779>
6. Xu W-T, Yang Z, Lu N-H. Roles of PTEN (Phosphatase and Tensin Homolog) in gastric cancer development and progression. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2014;15:17–24 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24528021>
7. Yoo T-H, Ryu B-K, Lee M-G, Chi S-G. CD81 is a candidate tumor suppressor gene in human gastric cancer. *Cell Oncol (Dordr)* [Internet]. 2013;36(2):141–53 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23264205>
8. Kim S-J, Hwang J-A, Ro JY, Lee Y-S, Chun K-H. Galectin-7 is epigenetically-regulated tumor suppressor in gastric cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2013;4:1461–71 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3824540&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
9. Fu H-L, Ma Y, Lu L-G, et al. TET1 exerts its tumor suppressor function by interacting with p53-ezh2 pathway in gastric cancer. *J Biomed Nanotechnol* [Internet]. 2014;10:1217–30 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.intgentaconnect.com/content/asp/jbn/2014/00000010/00000007/art00004?token=004a1355cfe5c5f3b474673483f3b707b494a5f243f4f582a2f-4876753375686f49b7b3b>
10. Pan H-W, Li S-C, Tsai K-W. MicroRNA dysregulation in gastric cancer. *Curr Pharm Des* [Internet]. 2013;19(7):1273–84 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23092346>
11. Gong Y, Ren J, Liu K, Tang L-M. Tumor suppressor role of miR-133a in gastric cancer by repressing IGF1R. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2015;21(10):2949–58 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4356914&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
12. Chu S-J, Wang G, Zhang P-F, et al. MicroRNA-203 suppresses gastric cancer growth by targeting PI3F1/Akt signaling. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2016;35:47 [consultado 24 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4791790&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
13. Cao W, Wei W, Zhan Z, Xie Y, Xiao Q. miR-1284 modulates multidrug resistance of gastric cancer cells by targeting EIF4A1. *Oncol Rep* [Internet]. 2016 [consultado 24 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936591>
14. Hong X, Xu Y, Qiu X, et al. MiR-448 promotes glycolytic metabolism of gastric cancer by downregulating KDM2B. *Oncotarget* [Internet]. 2016 [consultado 24 Mar 2016]; Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26989077>
15. Zhang D, Xiao Y-F, Zhang J-W, et al. miR-1182 attenuates gastric cancer proliferation and metastasis by targeting the open reading frame of hTERT. *Cancer Lett* [Internet]. 2015;360:151–9 [consultado 24 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662441>
16. Dai J, Wang J, Yang L, Xiao Y, Ruan Q. miR-125a regulates angiogenesis of gastric cancer by targeting vascular endothelial growth factor A. *Int J Oncol* [Internet]. 2015;47(5):1801–10 [consultado 24 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26398444>
17. Yin H, Song P, Su R, et al. DNA methylation mediated down-regulating of MicroRNA-33b and its role in gastric cancer. *Sci Rep* [Internet]. 2016;6:18824 [consultado 26 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4700416&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
18. Ye F, Tang C, Shi W, et al. A MDM2-dependent positive-feedback loop is involved in inhibition of miR-375 and miR-106b induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Int J Cancer* [Internet]. 2015;136:2120–31 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25307786>
19. Xin S-Y, Feng X-S, Zhou L-Q, Sun J-J, Gao X-L, Yao G-L. Reduced expression of circulating microRNA-218 in gastric cancer and correlation with tumor invasion and prognosis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20:6906–11 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4051930&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
20. Tie J, Pan Y, Zhao L, et al. MiR-218 inhibits invasion and metastasis of gastric cancer by targeting the Robo1 receptor. *PLoS Genet* [Internet]. 2010;6:e1000879 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2837402&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
21. Wang S-M, Tie J, Wang W-L, et al. POU2F2-oriented network promotes human gastric cancer metastasis. *Gut* [Internet]. 2015 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://gut.bmj.com/content/early/2015/05/26/gutjnl-2014-308932.Abstract>
22. Gao C, Zhang Z, Liu W, Xiao S, Gu W, Lu H. Reduced microRNA-218 expression is associated with high nuclear factor kappa B activation in gastric cancer. *Cancer* [Internet]. 2010;116:41–9 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890957>

23. Ruan Q, Fang Z-Y, Cui S-Z, et al. Thermo-chemotherapy Induced miR-218 upregulation inhibits the invasion of gastric cancer via targeting Gli2 and E-cadherin. *Tumour Biol* [Internet]. 2015;36:5807–14 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/272516129_Thermo-chemotherapy_Induced_miR-218_upregulation_inhibits_the_invasion_of_gastric_cancer_via_targeting_Gli2_and_E-cadherin
24. Zhang X-L, Shi H-J, Wang J-P, Tang H-S, Cui S-Z. MiR-218 inhibits multidrug resistance (MDR) of gastric cancer cells by targeting Hedgehog/smoothened. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2015;8:6397–406 [consultado 17 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4525849&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
25. Zhang X-L, Shi H-J, Wang J-P, et al. MicroRNA-218 is upregulated in gastric cancer after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy and increases chemosensitivity to cisplatin. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20:11347–55 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/265175031_MicroRNA-218_is_upregulated_in_gastric_cancer_after_cytoreductive_surgery_and_hyperthermic_intraperitoneal_chemotherapy_and_increases_chemosensitivity_to_cisplatin
26. Shrestha S, Hsu S-D, Huang W-Y, et al. A systematic review of microRNA expression profiling studies in human gastric cancer. *Cancer Med* [Internet]. 2014;3:878–88 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4303155&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
27. Chang H, Kim N, Park JH, et al. Different microRNA expression levels in gastric cancer depending on *Helicobacter pylori* infection. *Gut Liver* [Internet]. 2015;9:188–96 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4351025&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
28. Xu Y, Jin J, Liu Y, et al. Snail-regulated MiR-375 inhibits migration and invasion of gastric cancer cells by targeting JAK2. *PLoS One* [Internet]. 2014;9:e99516 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4108470&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
29. Wang Z, Si X, Xu A, et al. Activation of STAT3 in human gastric cancer cells via interleukin (IL)-6-type cytokine signaling correlates with clinical implications. *PLoS One* [Internet]. Public Library of Science. 2013;8:e75788 [consultado 26 Mar 2016]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0075788>
30. Ding L, Xu Y, Zhang W, et al. MiR-375 frequently downregulated in gastric cancer inhibits cell proliferation by targeting JAK2. *Cell Res* [Internet]. 2010;20:784–93 [consultado 26 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20548334>
31. Tsukamoto Y, Nakada C, Noguchi T, et al. MicroRNA-375 is downregulated in gastric carcinomas and regulates cell survival by targeting PDK1 and 14-3-3zeta. *Cancer Res* [Internet]. 2010;70:2339–49 [consultado 26 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215506>
32. Tapia O, Riquelme I, Leal P, et al. The PI3K/AKT/mTOR pathway is activated in gastric cancer with potential prognostic and predictive significance. *Virchows Arch* [Internet]. 2014;465:25–33 [consultado 26 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24844205>
33. Sasaki T, Kuniyasu H, Luo Y, et al. AKT activation and telomerase reverse transcriptase expression are concurrently associated with prognosis of gastric cancer. *Pathobiology* [Internet]. 2014;81:36–41 [consultado 2 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23969493>
34. Neal CL, Yu D. 14-3-3 as a prognostic marker and therapeutic target for cancer. *Expert Opin Ther Targets* [Internet]. 2010;14:1343–54 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3017465&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
35. Shen Z-Y, Zhang Z-Z, Liu H, Zhao E-H, Cao H. miR-375 inhibits the proliferation of gastric cancer cells by repressing ERBB2 expression. *Exp Ther Med* [Internet]. 2014;7:1757–61 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4043572&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
36. Baselga J, Swain SM. Novel anticancer targets: Revisiting ERBB2 and discovering ERBB3. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2009;9:463–75 [consultado 25 Ene 2016]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/nrc2656>
37. Zhou N, Qu Y, Xu C, Tang Y. Upregulation of microRNA-375 increases the cisplatin-sensitivity of human gastric cancer cells by regulating ERBB2. *Exp Ther Med* [Internet]. 2016;11:625–30 [consultado 26 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4734241&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
38. Juzėnas S, Saltenienė V, Kupcinskas J, et al. Analysis of deregulated microRNAs and their target genes in gastric cancer. *PLoS One* [Internet]. 2015;10:e0132327 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0132327>
39. Yang J, Wei X, Wu Q, et al. Clinical significance of the expression of DNA methyltransferase proteins in gastric cancer. *Mol Med Rep* [Internet]. 2011;4:1139–43 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.spandidos-publications.com/mmr/4/6/1139/Abstract>
40. Zhou Z, Zhu J-S, Xu Z-P. RNA interference mediated YAP gene silencing inhibits invasion and metastasis of human gastric cancer cell line SGC-7901. *Hepatogastroenterology* [Internet]. 2016;58:2156–61 [consultado 26 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22024089>
41. Brzozowa M, Mielńczyk L, Michalski M, et al. Role of Notch signaling pathway in gastric cancer pathogenesis. *Contemp Oncol (Poznan; Poland)* [Internet]. 2013;17:1–5 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3685346&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
42. Kim MS, Lee D-Y. Insulin-like growth factor binding protein-3 enhances etoposide-induced cell growth inhibition by suppressing the NF- κ B activity in gastric cancer cells. *Mol Cell Biochem* [Internet]. 2015;403:107–13 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25662950>
43. Liu Y, Xing R, Zhang X, et al. miR-375 targets the p53 gene to regulate cellular response to ionizing radiation and etoposide in gastric cancer cells. *DNA Repair (Amst)* [Internet]. Thang Chin. 2013;12:741–50 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568786413001493>
44. Busuttil RA, Zapparoli GV, Haupt S, et al. Role of p53 in the progression of gastric cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2014;5:12016–26 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4322971&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>
45. Song L, Liu S, Zeng S, Zhang L, Li X. miR-375 Modulates radio-sensitivity of HR-HPV-positive cervical cancer cells by targeting UBE3A through the p53 pathway. *Med Sci Monit* [Internet]. 2015;21:2210–7 [consultado 21 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4524565&tool=pmcentrez&rendertype=Abstract>



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Los efectos carcinogénicos del acetaldehído. Una visión actual



Xaira Jimena Rivera Gutiérrez, Orestes de Jesús Cobos Quevedo
y José María Remes Troche*

Laboratorio de Fisiología y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz, Veracruz, México

Recibido el 14 de abril de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016
Disponible en Internet el 29 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Acetaldehído;
Cáncer;
L-cisteína;
Gastritis;
Atrofia

Resumen El acetaldehído asociado con el consumo crónico de bebidas alcohólicas y el tabaco ha sido recientemente clasificado como un carcinógeno del grupo 1 para los seres humanos. Los microbios se consideran responsables de la mayor parte de la producción de acetaldehído derivado del etanol, tanto en la saliva como en el jugo gástrico de pacientes con aclorhidria o infectados por *Helicobacter pylori*. El acetaldehído es el carcinógeno más abundante en el humo del tabaco y fácilmente se disuelve en la saliva durante el fumar. Muchos productos alimenticios y bebidas no alcohólicas son fuentes importantes, pero no reconocidas, de la exposición a acetaldehído. El riesgo acumulado para cáncer, asociado con el aumento de la exposición a acetaldehído, señala la necesidad de una detección a nivel mundial de los niveles de etanol y acetaldehído de bebidas alcohólicas y de alimentos producidos a través de fermentación. Los grupos de riesgo, como pacientes con polimorfismos del gen de las enzimas alcohol deshidrogenasa (ADH) y acetaldehído deshidrogenasa 2 (ALDH2), infectados por *Helicobacter pylori* o con gastritis atrófica o aclorhidria, deben ser evaluados y educados en este problema de salud. Las formulaciones de L-cisteína para remover el acetaldehído carcinogénico a nivel local, como en el estómago, representan nuevas intervenciones terapéuticas que deben ser estudiadas.

© 2016 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. Instituto de Investigaciones Médico Biológicas, Universidad Veracruzana. Iturbide s/n, Col. Flores Magón, Veracruz, Ver, México. CP 94299. Teléfono: 229 2021231.

Correos electrónicos: jose.remes.troche@gmail.com, joremes@uv.mx (J.M. Remes Troche).

KEYWORDS

Acetaldehyde;
Cancer;
L-cysteine;
Gastritis;
Atrophic

The carcinogenic effects of acetaldehyde. A current view

Abstract Acetaldehyde, associated with chronic consumption of alcoholic beverages and smoking, has recently been classified as a Group 1 carcinogen to humans. Microbes are responsible for the bulk of acetaldehyde production from ethanol both in saliva and gastric juice in *Helicobacter pylori*-infected and achlorhydria patients. Acetaldehyde is the most abundant carcinogen in tobacco smoke, and it readily dissolves in the saliva during smoking. Many foodstuffs and 'non-alcoholic' beverages are significant but unrecognised sources of local acetaldehyde exposure. The cumulative cancer risk associated with increasing acetaldehyde exposure suggests the need for worldwide screening of the acetaldehyde levels of alcoholic beverages, as well of the ethanol and acetaldehyde of food produced by fermentation. Risk groups with alcohol dehydrogenase (ADH)-and aldehyde dehydrogenase 2 (ALDH2) gene polymorphisms, *H. pylori* infection or achlorhydria atrophic gastritis, or both, should be screened and educated in this health issue. L-cysteine formulations binding carcinogenic acetaldehyde locally in the stomach provide new means for intervention studies.

© 2016 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

La identificación de factores etiológicos específicos, posibles grupos de riesgo y mecanismos carcinogénicos es esencial para la prevención del cáncer¹. Por ejemplo, se conoce que en los países occidentales el alcohol y el tabaco son los principales factores de riesgo para las neoplasias de cavidad oral, pulmón, faringe y esófago². Además, existe evidencia convincente que señala que el tabaco es un factor de riesgo independiente también para el cáncer de estómago^{3,4} y el alcohol es un factor de riesgo significativo para el cáncer colorrectal⁵. En octubre de 2009, la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) concluyó que el acetaldehído (asociado con la ingesta de bebidas alcohólicas) es carcinógeno para los seres humanos (grupo 1). Por otra parte, la IARC declaró que la exposición a acetaldehído es resultado de la producción de este a partir del consumo de alcohol y de la formación endógena de etanol⁶.

¿Qué es el acetaldehído?

El acetaldehído (CH₃CHO) es un componente volátil, potente y genotóxico, el cual es sintetizado y detoxificado por la aldehído deshidrogenasa (ALDH), que ha sido utilizado como saborizante de alimentos y bebidas⁷. Surge como subproducto de la fermentación de la levadura durante la producción de bebidas alcohólicas y, mientras que el azúcar es el sustrato primario de la formación de acetaldehído, el metabolismo de los aminoácidos como alanina o la oxidación de etanol también contribuyen a la formación de acetaldehído⁸.

Bajo condiciones anaeróbicas, los microbios que contienen alcohol deshidrogenasa (ADH) son capaces de producir energía a partir de glucosa, esto a través de la fermentación alcohólica. Sin embargo, bajo condiciones aeróbicas o microaeróbicas, la última reacción química mediada por ADH puede dirigirse en dirección opuesta y tener como

producto final acetaldehído⁹⁻¹¹ (fig. 1)¹². La existencia de mutaciones a nivel de polimorfismos de nucleótido único de ADH1B, ADH1C y ALDH2 hacen que la cantidad de la producción o la oxidación del acetaldehído tenga variaciones entre los individuos. Además, la isoenzima CYP2E1 (la cual es inducible por la ingesta crónica de etanol) también tiene polimorfismos de nucleótido único que afectan la actividad enzimática. El aumento de la actividad CYP2E1 no solo conduce a una mayor generación de especies reactivas de oxígeno, sino también a un aumento de la activación de varios procarcinógenos ambientales, presentes en el humo de tabaco y en ciertas dietas, tales como los hidrocarburos policíclicos, hidrazinas y nitrosaminas que requieren CYP2E1 para ser activados. La CYP2E1 también disminuye los niveles tisulares de retinol y ácido retinoico, que tienen funciones importantes en la regulación del crecimiento celular y la transdiferenciación. El acetaldehído puede unirse al ADN, formando aductos estables y especies reactivas de oxígeno. La oxidación del etanol por la catalasa parece ser de importancia secundaria¹².

También se ha demostrado que se puede formar acetaldehído a partir de etanol en situaciones *in vitro* (a través de la incubación de lo obtenido en lavados broncopulmonares), y en experimentos *in vivo* (a partir de voluntarios que utilizaron enjuagues bucales con etanol). En ambas situaciones se sospechó una fermentación de origen bacteriano¹³. Esta teoría se comprobó al proveer, previamente al estudio, un enjuague bucal con clorhexidina, que redujo el contenido de bacterias en la cavidad oral y, por lo tanto, redujo de forma significativa la producción de acetaldehído¹⁴.

Acetaldehído y su papel precancerígeno

El papel precancerígeno del etanol aún no está establecido, a pesar de que se ha postulado que el etanol actúa como un solvente capaz de incrementar la penetración de sustancias corrosivas o precancerígenas. Sin embargo, su primer metabolito, el acetaldehído, ha mostrado

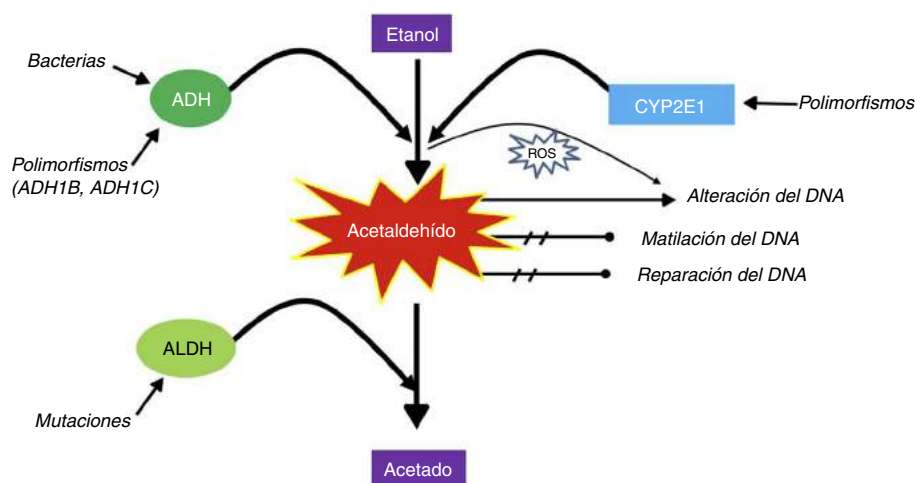


Figura 1 Metabolismo del acetaldehído a partir del etanol.

características mutagénicas y carcinogénicas en estudios *in vitro* e *in vivo* tanto en animales^{15,16} como en células procariontas y eucariotas¹⁷. En estudios previos se ha comprobado que el daño ocurre con concentraciones estimadas de 40 a 1,000 μM de acetaldehído, dosis que son similares a las encontradas en bebidas alcohólicas⁹.

Este compuesto ha mostrado ser capaz de causar mutaciones de punto o de formar enlaces covalentes con el ADN, dando como resultado final carcinogénesis¹⁸. Se considera que interfiere con los mecanismos de reparación del ADN a través de la inhabilitación de la enzima O⁶-metilguanina transferasa, que es sumamente importante en la reparación del daño causado por agentes alcalinizantes e induce mutaciones en el gen supresor tumoral TP53. Dicha alteración genética es bastante común en el desarrollo de diversos tipos de cáncer en humanos, especialmente en el esófago¹⁹ e incluso se ha relacionado con cáncer de mama^{20,21}.

En estudios recientes se ha demostrado que el acetaldehído puede causar modificaciones mutagénicas celulares a partir de una concentración de 100 μM o más¹⁸. Basados en estudios realizados previamente, se ha concluido que el acetaldehído interfiere con los mecanismos de *checkpoint* del ADN, al inhibir las respectivas enzimas reparadoras.

El enlace covalente de ADN y la formación de aductos estables es uno de los mecanismos por los cuales el acetaldehído podría desatar la ocurrencia de errores de replicación en oncogenes²². Así mismo, de acuerdo con estudios previos se cree que puede interferir con la reparación de ADN al inhibir la O⁶-metilguaninatransferasa²³. Además, se ha demostrado que el acetaldehído causa mutaciones puntuales en la guanina-hipoxantina-fosforiltransferasa en los linfocitos humanos²⁴. De la misma forma, se ha considerado que puede inducir cambios de tipo «hermana-hermana» en las cromátides y grandes aberraciones cromosomales²⁵.

Incluso se han realizado estudios *in vitro* con células de tipo CACO-2, donde se demostró que hay una disminución de los bordes en cepillo celulares y disminución en la actividad enzimática, la cual puede afectar propiedades celulares tales como la velocidad de proliferación y la diferenciación celular^{26,27}.

Igualmente, se han estudiado las deficiencias en enzimas características de ciertos grupos poblacionales, por lo que se sabe que las mutaciones en el gen ADH y ALDH2, las cuales afectan a millones de personas en el mundo, proporcionan un excelente modelo de estudio en humanos acerca de la exposición a acetaldehído²⁸. Una mutación puntual en el gen del ALDH2 da como resultado una enzima con una marcada deficiencia para remover el primer metabolito de la oxidación del etanol: el acetaldehído²⁹. Las personas con deficiencia homocigota de ALDH2 (menos del 5% de la población en Asia) evitan el alcohol por el efecto que ocurre una vez iniciado su consumo (experimentan un cuasiefecto «antabuse» [sonrojo, taquicardia, náuseas])³⁰, mientras que aquellas con deficiencia heterocigota de ALDH2 pueden adaptarse y consumir alcohol en cantidades de moderadas a excesivas³¹. Algunos estudios epidemiológicos en genética demuestran que los individuos heterocigotos portadores del genotipo mutado ALDH2 tienden sustancialmente al desarrollo de cáncer esofágico relacionado con el consumo de alcohol^{32,33}. Los portadores de este genotipo procesan el acetaldehído de forma más lenta, lo que contribuye al aumento de los niveles de este en sangre, posteriormente a la ingesta de alcohol^{34,35}. Estudios recientes han mostrado que los individuos con mutación en la enzima ALDH2 tienen 2 o 3 veces mayor nivel de acetaldehído en saliva, esto posterior a la ingesta moderada de alcohol *in vivo*, en comparación con los niveles que se podrían encontrar en alguien con ALDH2 normal²⁸. Por lo tanto, los bebedores crónicos con deficiencia de ALDH2 están expuestos por años o décadas a mayores niveles locales de acetaldehído que alguien con genotipo ALDH2 normal³⁶.

Por último, se ha estudiado de forma intensiva la relación con el consumo crónico de alcohol y tabaco, y se ha concluido que son circunstancias que modifican la flora de la cavidad bucal, la cual puede metabolizar más etanol y modificar el contenido de acetaldehído en la cavidad oral. Igualmente los malos hábitos higiénicos orales y algunos factores ambientales y nutritivos son considerados factores de riesgo importantes, especialmente en países en vías de desarrollo^{37,38} (tabla 1).

Tabla 1 Exposición a acetaldehído por la saliva

Factor de riesgo	Exposición a acetaldehído por la saliva
Bebidas alcohólicas	Después de 3 dosis (0.5 g/kg) de alcohol, la concentración de acetaldehído en la saliva aumenta de 19 a 144 $\mu\text{mol/l}$ y disminuye lentamente en las siguientes 4 h
Acetaldehído como un congénere	Los niveles elevados de acetaldehído (hasta 26 $\mu\text{mol/l}$) encontrados en bebidas de frutas y en algunas bebidas alcohólicas resultan en un aumento de exposición al acetaldehído de hasta 1-2 min después de cada sorbo
Tabaquismo	La concentración promedio de acetaldehído en la saliva durante el acto de fumar es de 260 $\mu\text{mol/l}$ y tiene una duración estimada de 5 min, por lo tanto, la exposición diaria depende del número de cigarrillos fumados
Alcoholismo, tabaquismo crónico y mala higiene dental	El conjunto de estos factores modifica la flora bacteriana de la boca, resultando en mayor producción de acetaldehído. El aumento de la exposición en saliva después de una dosis de alcohol es de 60-75% <i>in vitro</i> y de 100% <i>in vivo</i>
Fumar y consumir alcohol de forma sinérgica	Tienen una acción sinérgica que incrementa hasta 7 veces la exposición a acetaldehído a través de la saliva
Deficiencia de ALDH2	Incrementa de 2 a 3 veces la presencia de acetaldehído en saliva después de la ingesta de alcohol
ADH1B activo en niveles bajos	Disminuye la tasa de eliminación de etanol, lo cual se asocia a mayor exposición a acetaldehído
Niveles altos de ADH1C	Incrementada la exposición a acetaldehído en saliva después de la ingesta de alcohol
Gastritis atrófica, inhibidores de secreción gástrica e infección por <i>Helicobacter pylori</i>	Un estómago aclorhídrico es fácilmente colonizado por los microbios orales, los cuales producen acetaldehído. Varias cepas de <i>H. pylori</i> también poseen ADH y son capaces de producir acetaldehído
Bebidas no alcohólicas y alimentos	Las bebidas alcohólicas tienen de forma oficial 2.8% o más de alcohol etílico, sin embargo, varias bebidas no alcohólicas y alimentos producidos a través de la fermentación contienen de 0.1 a 2.7% de etanol y hasta 3,000 $\mu\text{mol/l}$ niveles de acetaldehído. Esto resulta en un aumento en la exposición a acetaldehído, especialmente en estómagos aclorhídricos o infectados con <i>H. pylori</i>

La exposición a acetaldehído a partir de orígenes ambientales y genéticos se considera acumulativa e incluye, por lo general, todos los factores de riesgo conocidos para cáncer del tracto digestivo^{38,39}.

Muchas bebidas, bebidas alcohólicas y alimentos contienen altas cantidades de acetaldehído, sin embargo, su rol como carcinógenos aún debe ser estudiado; la concentración de acetaldehído en algunos alimentos y bebidas aún no se reporta, porque es «generalmente considerado seguro»³⁹. Debido a esto, se pueden encontrar alimentos con niveles permisibles de acetaldehído, tales como yogur, kéfir, jugo de manzana, productos con soya, tofu, vegetales fermentados y vinagre, entre otros⁴⁰.

Algunos alimentos producidos a partir de la fermentación pueden contener de 0.1 a 2.5% de etanol o concentraciones mutagénicas de acetaldehído, casi comparables a los 2.8% encontrados en bebidas alcohólicas⁹. Inclusive, se considera la producción de acetaldehído a partir de algunas frutas, y su uso como aditivo para alimentos y como agente aromático⁴⁰.

Ingesta de alcohol y acetaldehído

La microflora de la cavidad oral es el determinante principal de la concentración de acetaldehído en la saliva, pero la fuente principal de acetaldehído es el etanol. El etanol entra a la cavidad oral después de cada sorbo de alcohol, donde la microbiota de la cavidad oral lo metaboliza de forma casi instantánea en acetaldehído. Esta producción puede durar hasta 10 min. La alta concentración de etanol en bebidas

alcohólicas resulta en un pico incrementado de acetaldehído, por lo tanto, en mayor tiempo de exposición⁶.

Después de su consumo oral, el alcohol es absorbido en el sistema portal desde el estómago e intestino delgado; acto seguido es transportado por la circulación; posteriormente al consumo de alcohol, debido a su alto nivel de solubilidad, el etanol es distribuido de forma equitativa en el cuerpo humano²⁸, por lo que el contenido de este en saliva y colon es equiparable al encontrado en el torrente sanguíneo e hígado, donde es procesado y convertido en acetaldehído⁴¹. Sin embargo, comparado con el hígado, el aclaramiento de acetaldehído en saliva y colon es limitado, lo que resulta en niveles de concentración que son considerados precancerígenos para el aparato digestivo⁴².

Bajo condiciones normales no es posible medir la cantidad de acetaldehído en la saliva, sin embargo, concentraciones consideradas cancerígenas pueden ser encontradas en la cavidad oral de forma casi instantánea tras la ingesta de 5 mL o más de una bebida alcohólica⁴³.

Se cree que, a nivel celular, una concentración de alcohol superior al 20% puede llegar a dañar la membrana mucosa, lo cual puede predisponer a una división celular acelerada y regeneración, la cual, subsecuentemente, puede desatar errores en la replicación de ADN^{44,45}.

En experimentos con animales se ha demostrado que la ingesta de alcohol de forma crónica causa hiperplasia e hiperproliferación celular en lengua, epiglotis y

estómago. Por otro lado, se demostró que de forma inhalada ocurren cambios celulares considerados precancerígenos en la mucosa nasal y laríngea^{46,47}.

Hace más de 17 años se manifestó que el riesgo de cáncer del tracto digestivo superior se incrementa hasta 10 veces en personas que consumen alcohol de forma crónica³² y recientemente la evidencia epidemiológica mostró un riesgo relativo de 1.32/100 g de ingesta diaria de alcohol para la asociación entre consumo de alcohol y cáncer gástrico⁴⁸. Sin embargo, también se ha manifestado que las personas con una deficiencia de ALDH tienen niveles más altos de acetaldehído en la sangre y saliva después de la ingesta de alcohol.

Tabaquismo y acetaldehído

En un estudio realizado en Estados Unidos, el consumo de tabaco se asoció con un aumento de riesgo de cáncer esofágico (adenocarcinoma y de células escamosas)⁴⁹, así como con cáncer del cardias. Si bien la relación específica entre cáncer esofágico, tabaquismo y acetaldehído no se encuentra bien estudiada, el acetaldehído también se encuentra en el humo del tabaco, el cual es un agente altamente soluble en agua y, por lo tanto, se disuelve en la saliva, la cual da una concentración de 250 μ M, que perdura mientras se continúe fumando. Actualmente se sabe que el riesgo relativo de cáncer oral, faríngeo y laríngeo es de 3.9 en personas que consumen 10-19 g/día y de 15.4 en personas que fuman más de 30 g al día de tabaco. Se estima que el riesgo de cáncer oral es 7-10 veces más alto en fumadores que en personas que nunca han fumado⁵⁰.

Acetaldehído en el tracto digestivo

Algunos microbios natos de la cavidad oral son capaces de metabolizar el etanol en acetaldehído, pero su capacidad de aclaramiento es limitada, esto lleva a la acumulación de acetaldehído en la saliva después del consumo de alcohol o tabaco. Después, a través del mecanismo de deglución, el acetaldehído presente en la saliva se transporta a la mucosa de la faringe, al esófago y, por consiguiente, al estómago⁵¹. Intervienen en el acto otros factores como lo es la calidad de la higiene en cavidad bucal y el grado de consumo de bebidas alcohólicas^{52,53}.

La mucosa de la cavidad oral y el esófago han demostrado tener alta función de K ADH, pero carecen de actividad de K ALDH2, factores que favorecen la acumulación de acetaldehído en la saliva y en el tracto digestivo superior. Durante el consumo de alcohol un importante mecanismo es la formación de acetaldehído local por la microbiota oral o intestinal, cuyo papel carcinogénico es independiente de los niveles encontrados en sangre. A nivel celular se inducen respuestas importantes, las cuales se cree que están implicadas en el desarrollo de cáncer. Esto explica la predilección de este metabolito en el cáncer del tracto gastrointestinal superior y en diversos tumores de cabeza y cuello^{10,28}.

La formación de acetaldehído a partir de etanol de forma microbiana comienza en la cavidad oral en segundos y hasta 10 min después de cada trago de bebida alcohólica o alimento que contenga etanol o acetaldehído. Dependiendo de la capacidad de vaciamiento gástrico, del nivel de

infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) o de un estómago aclorhídrico, este puede estar expuesto a este mecanismo de acetaldehído por horas⁵⁴.

Gastritis atrófica, infección por *Helicobacter pylori* y acetaldehído

Uno de los factores de riesgo más importantes para cáncer gástrico es la existencia de una gastritis atrófica, ya sea por infección por *H. pylori* o por un desorden autoinmune⁵⁵; muchas teorías de los mecanismos patogénicos detrás del riesgo de cáncer gástrico en pacientes con gastritis atrófica han sido publicadas, pero no hay una explicación final.

Sin embargo, una de las teorías mejor establecidas señala que una disminución en la secreción de ácido gástrico se encuentra relacionada con la mayor colonización de microbios en el jugo gástrico⁵⁶, y que esto se debe a que la atrofia facilita la colonización de la cavidad estomacal por bacterias orales, asociándose a la producción endógena de acetaldehído derivado, ya sea de etanol o de fermentación de glucosa. El sobrecrecimiento bacteriano en el cuerpo gástrico y en el duodeno es un hallazgo común dentro de las personas que consumen inhibidores de la bomba de protones o inhibidores H₂ a largo plazo. Situación que también ha sido observada en la gastritis atrófica^{57,58}.

En situaciones como el sobrecrecimiento bacteriano o infección por levaduras se cree que la producción de etanol endógeno en el intestino a través de la fermentación es mediada por la producción de ADH por la microflora. Esta teoría ha sido confirmada bajo condiciones tanto aeróbicas como anaeróbicas, y se sabe que, ante la presencia de alcohol, la ADH producida por la microflora intestinal activa una reacción en dirección opuesta, que resulta en una producción marcada de acetaldehído, en estudios *in vitro* e *in vivo* con animales y humanos⁵⁹⁻⁶¹.

Väkeväinen et al.⁵⁵, en un estudio *in vivo*, demostraron en 5 voluntarios sanos y en 7 pacientes con gastritis atrófica que después de una infusión por vía nasogástrica de etanol, la concentración de acetaldehído era de 4.5 veces (a los 30 min) y 6.5 veces (a los 60 min) mayor en los pacientes con gastritis que en los controles. En este mismo estudio también se analizaron las concentraciones *in vitro* de acetaldehído en jugo gástrico posteriores a la incubación con etanol obtenidas de 14 pacientes y 16 controles y se encontró que hubo una diferencia de 7.6 veces más en los pacientes que en los controles. Otro hallazgo interesante fue el hecho de que una amplia selección de especies de bacterias provenientes de la cavidad oral, enterobacterias y levaduras fueron encontradas en el jugo gástrico. Los autores concluyen que la inducción microbiana de acetaldehído a partir de etanol puede ser un cofactor en el desarrollo de cáncer gástrico en pacientes con gastritis atrófica.

Como se mencionó anteriormente, la eliminación de acetaldehído puede depender de cuestiones genéticas como la deficiencia de ALDH2 (presente en el 30-50% de la población asiática oriental), lo que incrementa de forma significativa el riesgo para los cánceres del tracto digestivo superior, cabeza y cuello. Sin embargo, la evidencia en cáncer de estómago es limitada. Maejima et al.⁶², en un estudio excepcional, evaluaron a 10 pacientes con actividad normal de ALDH2 y a 10 sujetos deficientes de ALDH2, a los cuales se

Tabla 2 Exposición carcinógena a acetaldehído y acciones preventivas

Factor de riesgo	Exposición a acetaldehído en la saliva	Prevención
<i>Ingesta de alcohol</i>		
Efecto instantáneo	Producción microbiana de Ach comienza de forma instantánea y continúa por al menos 10 min ⁴³	Evitar bebidas alcohólicas fuertes, consumir agua entre bebidas
Efecto prolongado	Producción microbiana de Ach se mantiene mientras el etanol continúe presente en la saliva ⁹	Evitar el consumo crónico o excesivo de alcohol
Acetaldehído como congénero	Tiene un pico de aproximadamente 1-2 min en la saliva ^{43,69}	Evitar bebidas alcohólicas con concentración de Ach
<i>Tabaquismo</i> <i>Mala higiene bucal, alcoholismo y tabaquismo crónico</i>	Niveles de Ach mutagénico en saliva ⁵³ Modifica la flora bacteriana de la cavidad bucal, produciendo más Ach a partir de etanol en experimentos tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i> ^{53,70}	Dejar o reducir el consumo de tabaco Cuidar higiene bucal
<i>Fumar y consumir alcohol de forma sincrónica</i> <i>Deficiencia de ALDH2</i>	Efecto sinérgico sobre la exposición a Ach ⁵³ Aumento de 2 a 3 veces en la concentración de Ach en la saliva después de la ingesta de alcohol ^{35,71,72}	Evitar el consumo de ambos, usar L-cisteína ^{66,67} Realizar cribado e implementar campañas educativas en grupos de riesgo
<i>ADH1B de baja actividad</i>	Disminución en la tasa de eliminación de etanol, que resulta en prolongada exposición de Ach de origen microbiano ⁷³	Realizar cribado e implementar campañas educativas en grupos de riesgo
<i>Homocigotos para ADH1C de alta actividad</i>	Incremento en los niveles de Ach en saliva después de la toma de alcohol ⁷⁴	Realizar cribado e implementar campañas educativas en grupos de riesgo
<i>Gastritis atrófica, inhibidores de la secreción de ácido gástrico</i>	El estómago aclorhídrico es fácilmente colonizado por microbios de la cavidad oral, que producen acetaldehído a partir del etanol y glucosa ⁵⁵ .	Realizar cribado e implementar campañas educativas en grupos de riesgo Realizar cribado e implementar campañas educativas en grupos de riesgo, usar L-cisteína ⁶⁸
<i>Infección por H. pylori</i>	<i>H. pylori</i> es capaz de producir Ach a partir del etanol ⁷⁵	Realizar cribado e implementar campañas educativas en grupos de riesgo
<i>Bebidas sin alcohol y alimentos</i>	Las bebidas no alcohólicas y alimentos que son producidos por fermentación pueden llegar a tener bajos niveles de etanol y Ach mutagénico ^{40,76-79}	Regulación en los alimentos y educación al consumidor, a nivel poblacional e individual

Ach: acetaldehído.

les midió la concentración de acetaldehído en 3 situaciones: 1) basal), 2) posterior a la administración de rabeprazol 10 mg b.i.d por 7 días y 3) antes y después de la administración de cápsulas de 200 mcg de L-cisteína y una infusión con etanol. En este estudio se demostró por primera vez que la deficiencia de ALDH2 resulta en aumento notable de la exposición de la mucosa gástrica a acetaldehído después de la administración intragástrica de alcohol (5.6 veces más que en los no deficientes). Este hallazgo proporciona evidencia concreta de una relación causal entre el acetaldehído y la carcinogénesis gástrica. Una explicación plausible es que el primer paso en la metabolización del alcohol se realiza en el estómago, ya que la mucosa gástrica expresa la enzima ADH, que cataliza la oxidación del etanol a acetaldehído, especialmente a las altas concentraciones de etanol que prevalecen en el estómago después de terminado el consumo de bebidas alcohólicas^{55,63}. La mucosa gástrica también posee la enzima ALDH2, indispensable para la eliminación de acetaldehído. En los pacientes deficientes de ALDH2, la eliminación de acetaldehído derivado del etanol

se reduce, lo que resulta en su acumulación en el jugo gástrico. También los autores demuestran que, además de la deficiencia de la enzima ALDH2, el uso de inhibidor de la bomba de protones causa cambios independientes en los niveles de acetaldehído (de 1.5 a 3 veces más) y jugo gástrico salival, lo que indica que el acetaldehído intragástrico es regulado a nivel local por las enzimas de la mucosa gástrica, pero también por bacterias que colonizan un estómago con aclorhidria.

Así pues, la intervención del acetaldehído en esta cascada de progresión a cáncer gástrico (gastritis atrófica-metaplasia-displasia-cáncer) puede ser determinante,; sin embargo, en la actualidad es muy poco conocido este concepto.

¿Cómo disminuir la exposición a acetaldehído?

La exposición a acetaldehído puede reducirse notablemente tanto a nivel individual como a nivel poblacional.

Es importante recordar que en ambos casos la exposición a acetaldehído es acumulativa y depende tanto del medio ambiente como de factores genéticos⁶⁴ (tabla 2). A nivel poblacional restringir, limitar y disminuir el consumo de tabaco y alcohol debe seguir siendo la medida más importante. Por otra parte, debería ser prioritario implementar medidas de regulación y orientación de los consumidores en todo el mundo, para la detección de los niveles de etanol y acetaldehído de miles de bebidas y productos alimenticios. La higiene oral se puede mejorar en muchos aspectos, sobre todo en los consumidores crónicos de alcohol y tabaco. Debe también hacerse hincapié en la identificación de los grupos de alto riesgo como aquellos con polimorfismos del gen ADH y ALDH2. Los pacientes con gastritis atrófica, hipo- o aclorhidria deberían someterse a un tamizaje pero también habría que concienciarlos sobre los posibles riesgos que conlleva una exposición acumulativa de acetaldehído⁶⁴.

Desde el punto de vista farmacológico, se ha demostrado que la L-cisteína, un aminoácido no esencial, puede reaccionar covalentemente con el acetaldehído carcinogénico para formar una molécula más estable, la cual no es tóxica, el 2-metil-tiazolidina-4-ácido carboxílico⁶⁵. Este compuesto inerte y no tóxico es eliminado del cuerpo a través de las heces y la orina, sin ser absorbido en la circulación sanguínea.

Varias formulaciones de L-cisteína se han probado con la finalidad de disminuir el potencial tóxico del acetaldehído. Por ejemplo, una tableta masticable que libera lentamente cisteína es capaz de remover hasta 2/3 del acetaldehído salival derivado de las bacterias de la cavidad oral después de la ingesta de alcohol⁶⁶. En otro estudio del mismo grupo de autores, se vio que el uso de una goma de mascar que contiene 5 mg de L-cisteína es capaz de eliminar el acetaldehído casi en su totalidad después de fumar⁶⁷. Más recientemente se ha demostrado que cápsulas de 100 mg de L-cisteína pueden usarse para disminuir las concentraciones de acetaldehído en el jugo gástrico de pacientes con aclorhidria o gastritis atrófica⁶⁸.

Se ha demostrado que la administración de esta formulación es capaz de disminuir hasta un 63% la concentración de acetaldehído comparada con el placebo.

Conclusiones

El acetaldehído derivado de la oxidación microbiana o de la mucosa proveniente del humo del tabaco, de las bebidas alcohólicas o de los alimentos interactúa con en el tracto digestivo superior de los humanos y produce un efecto carcinógeno acumulativo. Medidas de prevención, detección y tratamiento oportuno en sujetos de alto riesgo ante la exposición de este carcinógeno tipo I deberían implementarse y difundirse.

El etanol se metaboliza a acetaldehído vía la ADH y vía la citocromo P450 2E1 (CYP2E1). Posteriormente, el acetaldehído se metaboliza vía la ALDH a un acetato, el cual no es tóxico. La metabolización de ADH a acetaldehído puede estar mediada por bacterias y depende de polimorfismos; por ejemplo, la cinética de producción es diferente entre los sujetos ADH1B y ADH1C. El acetaldehído se considera tóxico, carcinogénico y mutagénico por sus efectos directos sobre inhibir la reparación y metilación del ADN,

además de tener un efecto directo sobre este. Además, la oxidación de acetaldehído mediante la CYP2E1 produce especies reactivas de oxígeno⁵ que afectan el ADN.

Conflicto de intereses

Dr. José María Remes-Troche es Miembro del Consejo Asesor de Takeda Pharmaceuticals, Alfa-Wasserman y Janssen. Ponente para Nycomed-Takeda, Astra-Zeneca y Bristol-Myers-Squibb. Los demás autores no tienen conflictos de interés.

Referencias

1. Ferley J, Shin H, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin D. Cancer incidence and mortality worldwide. IARC Cancer Base N. ° 10. 2010 ed. Lyon, Francia: International Agency for Research on Cancer; 2008.
2. Pelucchi C, Gallus S, Garavello W, Bosetti C, La Vecchia C. Alcohol and tobacco use, and cancer risk for upper aerodigestive tract and liver. *Eur J Cancer Prev.* 2008;17:340-4.
3. Chao A, Thun M, Henley J, Jacobs E, McCullough M, Calle E. Cigarette smoking, use of other tobacco products and stomach cancer mortality in US adults: The Cancer Prevention Study. *IL Int J Cancer.* 2002;101:380-90.
4. Gonzales C, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Int J Cancer.* 2003;107:629-33.
5. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group: Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol.* 2007;8:292-3.
6. Secretan B, Straif K, Baan R. A review of human carcinogenesis-Part E: Tobacco, areca nut, alcohol, coal smoke, and salted fish. *Lancet Oncol.* 2009;110:1033-4.
7. Liu S, Pilone G. An overview of formation and roles of acetaldehyde in winemaking with emphasis on microbiological implications. *Int J Food Sci Technol.* 2000;35:49-61.
8. Jackson R. Wine science: Principles, practice, perception. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2000.
9. Homann N, Jousimies-Somer H, Jokelainen K, Heine R, Salaspuro M. High acetaldehyde levels in saliva after ethanol consumption: Methodological aspects and pathogenetic implications. *Carcinogenesis.* 1997;18:101-5.
10. Jokelainen K, Siitonen A, Jousimies-Somer H, Nosova T, Heine R, Salaspuro M. In vitro alcohol dehydrogenase mediated acetaldehyde production by aerobic bacteria representing normal colonic flora in man. *Alcohol Clin Exp Res.* 1996;20(967-72):967.
11. Salaspuro V, Nyfors R, Heine R, Siitonen A, Salaspuro M, Jousimies-Somer H. Ethanol oxidation and acetaldehyde production in vitro by human intestinal strains of *Escherichia coli* under aerobic, microaerobic and anaerobic conditions. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34:967-73.
12. Seitz H, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:599-612.
13. Miyakawa H, Baraona E, Chang J, Lesser M, Lieber C. Oxidation of ethanol to acetaldehyde by bronchopulmonary washings: Role of bacteria. *Alcohol Clin Exp Res.* 1986;10:517-20.
14. Pikkarainen P, Baraona E, Jauhonen P, Seitz H, Lieber C. Contribution of oropharynx microflora and of lung microsomes to acetaldehyde in expired air after alcohol ingestion. *J Lab Clin Med.* 1981;97:631-6.
15. Dellarco V. A mutagenicity assessment of acetaldehyde. *Mutat Res.* 1988;195:1-20.
16. Homann N, Kärkkäinen P, Koivisto T, Nosova T, Jokelainen K, Salaspuro M. Effects of acetaldehyde on cell regeneration and

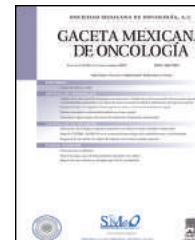
- differentiation of the upper gastrointestinal tract mucosa. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:1962–7.
17. Pöschl G, Seitz H. Alcohol and cancer. *Alcohol.* 2004;39(3):155–65.
 18. Theruvathu J, Jaruga P, Nath R, Dizdaroglu M, Brooks P. Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1, N2-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. *Nucleic Acids Res.* 2005;33:3513–20.
 19. Paget V, Lechevrel M, Sichel F. Acetaldehyde-induced mutational pattern in the tumour suppressor gene TP53 analysed by use of a functional assay, the FASAY (functional analysis of separated alleles in yeast). *Mutat Res.* 2008;652(1):12–9.
 20. Castro G, de Castro C, Maciel M, et al. Ethanol-induced oxidative stress and acetaldehyde formation in rat mammary tissue: Potential factors involved in alcohol drinking promotion of breast cancer. *Toxicology.* 2006;15(219):208–19.
 21. Terry M, Gammon M, Zhang F, Knight J, Wang Q, Britton J, et al. ADH3 genotype, alcohol intake and breast cancer risk. *Carcinogenesis.* 2005;27(4):840–7.
 22. Fang J, Vaca C. Development of a 32P-poslabelling method for the analysis of adducts arising through the reaction of acetaldehyde with 2'-deoxyguanosine-3'-monophosphate and DNA. *Carcinogenesis.* 1995;16:2177–85.
 23. Espina N, Lima V, Lieber C, Garro A. In vitro and in vivo inhibitory effect of ethanol and acetaldehyde on O-methylguanine transferase. *Carcinogenesis.* 1988;9:761–6.
 24. He S, Lambert B. Acetaldehyde-induced mutation at the hprt locus in human lymphocytes in vitro. *Environ Mol Mutagen.* 1990;16:57–63.
 25. Helander A, Lindahl-Kiessling K. Increased frequency of acetaldehyde-induced sister chromatid exchanges in human lymphocytes treated with an aldehyde dehydrogenase inhibitor. *Mutat Res.* 1991;264:103–7.
 26. Koivisto T, Salaspuro M. Effects of acetaldehyde on brush border enzymes activities in human colon adenocarcinoma cell line Caco-2. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997;21:1599–605.
 27. Koivisto T, Salaspuro M. Acetaldehyde alters proliferation, differentiation and adhesion properties of human colon adenocarcinoma cell line Caco-2. *Carcinogenesis.* 1998;19:2031–6.
 28. Salaspuro M. Acetaldehyde, microbes, and cancer of the digestive tract. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2003;40:183–208.
 29. Yoshida A, Hsu L, Yasunami M. Genetics of human alcohol-metabolizing enzymes. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol.* 1991;40:255–87.
 30. Higuchi S, Matsushita S, Murayama M, Takagi S, Hayashida M. Alcohol and aldehyde dehydrogenase polymorphisms and the risk of alcoholism. *Am J Psychiatry.* 1995;152:1219–21.
 31. Enomoto N, Takase S, Yasuhara M, Takada A. Acetaldehyde metabolism in different aldehyde dehydrogenase-2 genotypes. *Alcohol Clin Exp Res.* 1991;15:141–4.
 32. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis.* 1998;19:1383–7.
 33. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Higuchi S, Hayashida M, Ishii H. Esophageal cancer and aldehyde dehydrogenase-2 genotypes in Japanese males. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5:99–102.
 34. Mizoi Y, Ijiri I, Tatsuno Y, et al. Relationship between facial flushing and blood acetaldehyde levels after alcohol intake. *Pharmacol Biochem Behav.* 1979;10(2):303–11.
 35. Väkeväinen S, Tillonen J, Agarwal D, Srivastava N, Salaspuro M. High salivary acetaldehyde after a moderate dose of alcohol in ALDH2-deficient subjects: Strong evidence for the local carcinogenic action of acetaldehyde. *Alcohol Clin Exp Res.* 2000;24(6):873–7.
 36. Tanabe H, Ohhira M, Ohtsubo T, Watari J, Yokota K, Kohgo Y. Genetic polymorphism of aldehyde dehydrogenase 2 in patients with upper aerodigestive cancer. *Alcohol Clin Exp Res.* 1999;23:175–205.
 37. Abnet C, Kamangar F, Islami F, Nasrollahzadeh D, Brennan P, Aghcheli K. Tooth loss and lack of regular oral hygiene are associated with higher risk of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17:3062–8.
 38. Tran G, Sun X, Abnet C, Fan J, Dawsey S, Dong Z. Prospective study of risk factors for esophageal and gastric cancers in the Linxian general population trial cohort in China. *Int J Cancer.* 2005;113:456–63.
 39. JEFCA. Saturated aliphatic acyclic linear primary alcohols, aldehydes and acids. En: WHO Food Additive Series 40, editor. Ginebra: WHO; 1998. pp. 148–188.
 40. Feron V, Til H, de Vrijer F, Woutersen R, Cassee F, van Bladeren P. Aldehydes: Occurrence, carcinogenic potential, mechanism of action and risk assessment. *Mutat Res.* 1991;259:363–85.
 41. Jones A. Distribution of ethanol between saliva and blood in man. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1979;6:53–9.
 42. Salaspuro M. Microbial metabolism of ethanol and acetaldehyde and clinical consequences. *Addict Biol.* 1997;2:35–46.
 43. Linderborg K, Salaspuro M, Väkeväinen S. A single sip of a strong alcoholic beverage causes exposure to carcinogenic concentrations of acetaldehyde in the oral cavity. *Food Chem Toxicol.* 2011;49:2103–6.
 44. Cohen S, Ellwein L. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science.* 1990;249:1007–11.
 45. Salo J. Ethanol-induced mucosal injury in rabbit oesophagus. *Scand J Gastroenterol.* 1983;18:713–21.
 46. Feron V, Kruysse A, Woutersen R. Respiratory tract tumours in hamsters exposed to acetaldehyde vapor alone or simultaneously to benzo(a)pyrene or diethylnitrosamine. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1982;18:13–31.
 47. Woutersen R, Appelmann L, van Garderen-Hoetmer A, Feron V. Inhalation toxicity of acetaldehyde in rats III. Carcinogenicity study. *Toxicology.* 1986;41:213–31.
 48. Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer.* 2001;85:1700–5.
 49. Freedman N, Abnet C, Leitzman M, et al. A prospective study of tobacco, alcohol and risk of esophageal and gastric cancer subtypes. *Am J Epidemiol.* 2007;165:1424–33.
 50. Warnakulasuriya S, Sutherland G, Scully C. Tobacco, oral cancer and treatment of dependence. *Oral Oncol.* 2005;41(244–260.).
 51. Salaspuro M. Interrelationship between alcohol, smoking, acetaldehyde and cancer. *Novartis Found Symp.* 2007;285:80–9.
 52. Homann N, Tillonen J, Rintamäki H, Salaspuro M, Lindqvist C, Meurmann JH. Poor dental status increases acetaldehyde production from ethanol in saliva: A possible link to increased oral cancer risk among heavy drinkers. *Oral Oncol.* 2001;37:153–8.
 53. Salaspuro V, Salaspuro M. Synergistic effect of alcohol drinking and smoking on in vivo acetaldehyde concentration in saliva. *Int J Cancer.* 2004;111:480–3.
 54. Salaspuro M. Acetaldehyde and gastric cancer. *J Dig Dis.* 2011;12(2):51–9, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00480.x>.
 55. Väkeväinen S, Mentula S, Nuutinen H, et al. Ethanol-derived microbial production of carcinogenic acetaldehyde in achlorhydric atrophic gastritis. *Scand J Gastroenterol.* 2002;37: 648–55.
 56. Gray A, Shiner M. Influence of gastric pH on gastric and jejunal flora. *Gut.* 1967;8:574–81.
 57. Thorens J, Froehlich F, Schwizer w. Bacterial overgrowth during treatment with omeprazole compared with cimetidine: A prospective randomised doubled blind study. *Gut.* 1996;39:54–9.
 58. Verdu E, Viani F, Armstrong D. Effect of omeprazole on intragastric bacterial counts, nitrates, nitrites, and N-nitroso compounds. *Gut.* 1994;35:455–60.

59. Baraona E, Julkunen R, Tannenbaum L, Lieber C. Role of intestinal bacterial overgrowth in ethanol production and metabolism in rats. *Gastroenterology*. 1986;90:103–10.
60. Kaji H, Asanuma Y, Yahara O. Intragastrointestinal alcohol fermentation syndrome: Report of two cases and review of the literature. *J Forensic Sci Soc*. 1984;24:461–71.
61. Reid M, Fewson C. Molecular characterization of microbial alcohol dehydrogenases. *Crit Rev Microbiol*. 1994;20:13–56.
62. Maejima R, Lijima K, Kaihovaara P, et al. Effects of ALDH2 genotype, PPI treatment and L-cysteine on carcinogenic acetaldehyde in gastric juice and saliva after intragastric alcohol administration. *PLoS ONE*. 2015;10(4):1–17.
63. Väkeväinen S, Tillonen J, Salaspuro M, Jousimies-Somer H, Nuutinen H, Färkkilä M. Hypochlorhydria induced by a proton pump inhibitor leads to intragastric microbial production of acetaldehyde from ethanol. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1511–8.
64. Salaspuro M. Interactions of alcohol and tobacco in gastrointestinal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27(2):135–9.
65. Sprince H, Parker C, Smith C, Gonzalez L. Protective action of ascorbic acid and sulfur compounds against acetaldehyde toxicity: Implications in alcoholism and smoking. *Agents Actions*. 1975;5:164–73.
66. Salaspuro V, Hietala J, Kaihovaara P, Pihlajarinne H, Marvola M, Salaspuro M. Removal of acetaldehyde from saliva by a slow-release buccal tablet of L-cysteine. *Int J Cancer*. 2002;97:361–4.
67. Salaspuro V, Hietala J, Marvola M, Salaspuro M. Eliminating carcinogenic acetaldehyde by cysteine from saliva during smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:146–9.
68. Linderborg K, Marvola T, Marvola M, Salaspuro M, Färkkilä M, Väkeväinen S. Reducing carcinogenic acetaldehyde exposure in the achlorhydric stomach with cysteine. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;10:1751–2980.
69. Lachenmeier D, Kanteres F, Rehm J. Carcinogenicity of acetaldehyde in alcoholic beverages: risk assessment outside ethanol metabolism. *Addiction*. 2009;104(4):533–50.
70. Homann N, Tillonen J, Meurman J, et al. Increased salivary acetaldehyde levels in heavy drinkers and smokers: A microbiological approach to oral cavity cancer. *Carcinogenesis*. 2000;21:663–8.
71. Yokoyama A, Tsutsumi E, Imazeki H, et al. Salivary acetaldehyde concentration according to alcoholic beverage consumed and aldehyde dehydrogenase-2 genotype. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(9):1607–14.
72. Väkeväinen S, Tillonen J, Salaspuro M. 4-methylpyrazole decreases salivary acetaldehyde levels in ALDH2-deficient subjects but not in subjects with normal ALDH2. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25:829–34.
73. Yokoyama A, Tsutsumi E, Imazeki H, Suwa Y, Nakamura C, Yokoyama T. Contribution of the alcohol dehydrogenase-1B genotype and oral microorganisms to high salivary acetaldehyde concentration in Japanese alcoholic men. *Int J Cancer*. 2007;121:1047–54.
74. Visapää J, Götte K, Benesova M, et al. Increased cancer risk in heavy drinkers with the alcohol dehydrogenase 1C*1 allele, possibly due to salivary acetaldehyde. *Gut*. 2004;53:871–6.
75. Salmela K, Roine R, Höök-Nikanne J, Kosunen T, Salaspuro M. Acetaldehyde and ethanol production by *Helicobacter pylori*. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29:309–12.
76. Uebelacker M, Lachenmeier D. Quantitative determination of acetaldehyde in food using automated digestion with stimulated gastric fluid followed by headspace gas chromatography. *J Autom Methods Manag Chem*. 2011;2011:1–13.
77. Rabl W, Liniger B, Sutter K, Sigrist T. Ethanol content of kefir water. *Blutalkohol*. 1994;31:76–9.
78. Miyake T, Shibamoto T. Quantitative analysis of acetaldehyde in foods and beverages. *J Agric Food Chem*. 1993;41:1968–70.
79. Ott A, Germond J, Baumgartner M, Chaintreau A. Aroma comparisons of traditional and mild yogurts: Headspace gas chromatography quantification of volatiles and origin of alpha diketones. *J Agric Food Chem*. 1999;47:2379–85.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Vinflunina más trastuzumab en cáncer de vejiga Her2 positivo previamente tratado: reporte de un caso



Samuel Rivera Rivera^{a,b,c,*} y Juan Carlos Cásarez Price^{d,e}

^a Departamento de Oncología Médica, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional SXXI, Ciudad de México, México

^b Sociedad Mexicana de Oncología, Ciudad de México, México

^c Centro de Cáncer, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

^d Instituto Estatal de Cancerología de Colima, Colima, México

^e Hospital General de Zona N.º 1 IMSS Colima, Colima, México

Recibido el 30 de marzo de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016

Disponible en Internet el 19 de agosto de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de vejiga;
Vinflunina;
Her2

KEYWORDS

Bladder cancer;
Vinflunine;
Her2

Resumen El cáncer de vejiga es relativamente frecuente. En México, en el año 2012 se reportaron 3,245 casos y 1,666 muertes. Los esquemas de quimioterapia basados en sales de platino son el estándar de primera línea en la enfermedad metastásica. En la actualidad no se ha establecido un estándar en segunda línea, y la información es variable y poco clara. Gemcitabina y paclitaxel se han estudiado en este contexto con tasas de respuesta modestas. Vinflunina, un alcaloide de la vinca semisintético de tercera generación, parece ser una opción razonable posteriormente a una primera línea de quimioterapia basada en platinos. Los pacientes con cáncer de vejiga con sobreexpresión de Her2 tienen un pronóstico pobre. No obstante, reportamos el caso de un hombre de 54 años de edad con cáncer de vejiga Her2 positivo tratado con vinflunina más trastuzumab debido a una recurrencia después de una primera línea de quimioterapia adyuvante con base en cisplatino, que logró una respuesta completa y un control prolongado de la enfermedad.

© 2016 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/>).

Vinflunine plus trastuzumab in previously treated Her2 positive bladder cancer: A case report

Abstract Bladder cancer is relatively common. In Mexico, in 2012, there were 3,245 new cases and 1,666 deaths in México. Platinum salt-based chemotherapy regimens are the standard first line treatment for metastatic disease. To date, no standard therapy has been established as second line, with the data being variable and unclear on this issue. Gemcitabine and Paclitaxel have been studied in this setting, with modest response rates. Vinflunine, a third-generation semi-synthetic vinca-alkaloid, appears to be a reasonable option for patients after first-line platinum-containing chemotherapy. Patients with advanced bladder cancer with

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: samuelri13@yahoo.com (S. Rivera Rivera).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.010>

1665-9201/© 2016 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/>).

over-expression of Her2, have a very poor prognosis. Nevertheless, the case is presented of a 54-year-old man with Her2 positive bladder cancer treated with Vinflunine plus Trastuzumab after recurrence with first-line adjuvant chemotherapy with cisplatin, who achieved a complete response and long-term disease control.

© 2016 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

A nivel mundial, el cáncer de vejiga es una neoplasia relativamente frecuente, cada año se diagnostican 429,793 casos y se reportan 165,084 muertes; en México, en el año 2012 se documentaron 3,245 casos nuevos y 1,166 muertes^{1,2}. Uno de los aspectos de mayor importancia para estimar la supervivencia de los pacientes es el momento del diagnóstico. De acuerdo con datos del programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results*, el 86% de los tumores se diagnostica en etapas tempranas, el 7% localmente avanzado y el 4% como enfermedad metastásica (el 3% se reporta como no clasificable); la supervivencia a 5 años para las etapas localmente avanzada y metastásica es de 34 y 5.4%, respectivamente³.

En pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica candidatos a quimioterapia, los esquemas basados en sales de platino son el tratamiento estándar, ya que han demostrado impacto en el control de la enfermedad y supervivencia⁴⁻⁸. En pacientes con falla a una primera línea, tradicionalmente las opciones de manejo sistémico en segunda línea con taxanos o gemcitabina ofrecen paliación y supervivencia global pobres, por lo que para muchos especialistas los cuidados paliativos han constituido una opción válida de tratamiento⁹⁻¹². Más recientemente, vinflunina, un agente antimicrotúbulos, ha sido considerada un fármaco adecuado en pacientes con cáncer de vejiga previamente tratados al demostrar, en un estudio fase III, su eficacia versus mejores cuidados de soporte¹³. El papel de Her2 y sus implicaciones terapéuticas en pacientes con cáncer de vejiga no están del todo claras en la actualidad, por lo que representa un área terapéutica potencial a futuro¹⁴⁻¹⁶.

En este reporte se describe el caso clínico de un paciente con cáncer de vejiga positivo para Her2 tratado con vinflunina más un agente anti-Her2, quien logró una respuesta completa prolongada.

Caso clínico

Se trata de un hombre de 54 años de edad con antecedente de tabaquismo positivo durante 26 años. En febrero de 2013 presentó hematuria macroscópica, motivo por el cual se realizaron abordajes diagnósticos que condujeron al hallazgo de una tumoración maligna en la vejiga. Se sometió a una cistectomía radical con reporte de Anatomía Patológica: carcinoma poco diferenciado de vejiga con metástasis en 1/34 ganglios disecados. Se estadificó como una etapa IV (T3b, N1, M0) y recibió tratamiento con quimioterapia adyuvante con esquema de cisplatino más gemcitabina, finalizando en diciembre de 2013. Un estudio PET-CT de control en febrero de 2014 resultó negativo a malignidad, por lo que



Figura 1 Lesión metastásica pleural izquierda.

permaneció en vigilancia. En agosto de 2014 presentó dolor costal izquierdo asociado a tos, motivo por el cual se realizó una PET-CT (figs. 1-3) con hallazgo de lesiones metastásicas en la región costal, así como pleural izquierda con SUVmáx de 25. Una biopsia guiada por TAC reportó: carcinoma de alto grado con sobreexpresión de Her2 por inmunohistoquímica. En octubre de 2014 se decidió iniciar quimioterapia con vinflunina a dosis de 320 mg/m² al día, una cada 3 semanas más trastuzumab, dosis de carga 8 mg/kg seguido posteriormente con 6 mg/kg cada 3 semanas. Después de 4 ciclos de tratamiento mostró una excelente respuesta clínica, refiriendo solo náuseas y mucositis grado 2, así como astenia grado 1. La PET-CT (figs. 4-6) mostró control con respuesta completa a nivel costal y pleural; sin embargo, hubo hallazgo de metástasis en SNC, los cuales se confirmaron por IRM; clínicamente sin datos neurológicos, se decidió someterlo a radiocirugía, la cual se realizó sin



Figura 2 Imagen de lesión metastásica costal izquierda.



Figura 3 PET-CT con lesión metastásica hipermetabólica.

complicaciones. Se decidió completar 8 ciclos de tratamiento con vinflunina y trastuzumab y, posteriormente, continuar el mantenimiento con trastuzumab.

Discusión

El tratamiento estándar para la enfermedad avanzada se ha basado en esquemas con sales de platino (cisplatino),



Figura 4 Imagen con ausencia de lesión costal posterior a tratamiento sistémico.



Figura 5 Respuesta completa posterior a tratamiento sistémico.

como son el MVAC o cisplatino más gemcitabina; ambos esquemas muestran una eficacia similar, pero tiene mejor tolerancia el esquema con gemcitabina, lo que lo ha convertido en el esquema ideal en primera línea⁸. A pesar de que las tasas de respuesta en primera línea llegan a ser del 40-60%, alrededor de los 8 meses después la mayoría de pacientes progresarán¹⁷. Históricamente, una de las

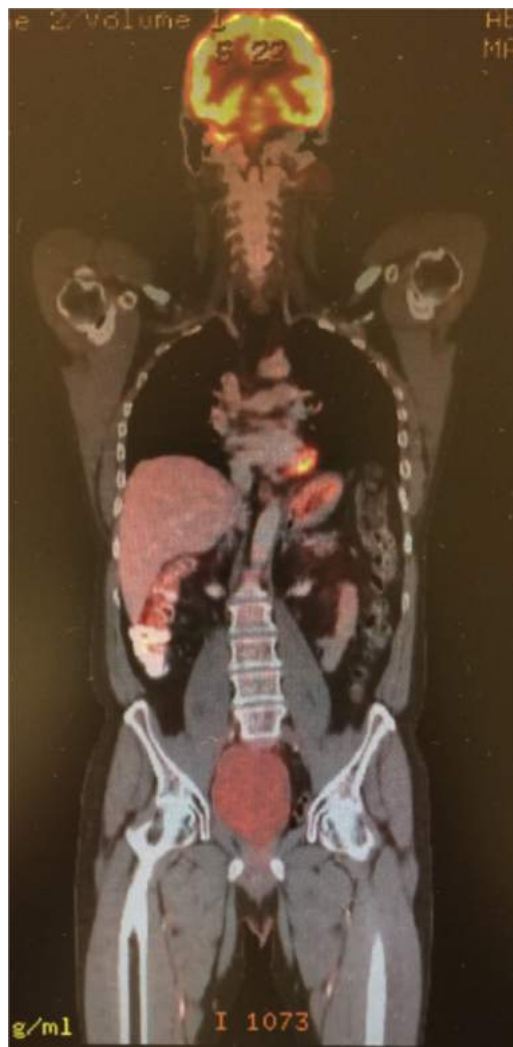


Figura 6 Imagen PET-CT con respuesta completa metabólica y por imagen.

áreas de oportunidad en el manejo del cáncer de vejiga es la segunda línea, en donde la información para establecer un estándar de tratamiento ha sido limitada. Un metanálisis sobre segunda línea de quimioterapia en pacientes con cáncer de urotelio metastásico publicado por Raggi y colaboradores en 2016, documentó que no existe diferencias entre taxanos y vinflunina en beneficio de sobrevida libre de progresión ni sobrevida global. Tampoco los dobles de quimioterapia fueron superiores a vinflunina en SG, lo cual reafirma el beneficio de esta droga en segunda línea¹⁸; la combinación de paclitaxel y gemcitabina reporta tasas de respuesta globales del 41.5%, un tiempo a la progresión de 3.1 meses y una supervivencia de 8 meses¹⁹.

Vinflunina es un derivado de los alcaloides de la vinca bifluorinado de tercera generación que se caracteriza por tener una mayor eficacia que sus predecesores, incluyendo una tasa menor en el desarrollo de resistencia a fármacos²⁰. Uno de los primeros estudios realizados con vinflunina en cáncer de vejiga valoró, en un ensayo fase II, a 51 pacientes previamente tratados con sales de platino; los resultados demostraron una tasa de respuesta del 18%, una tasa de control de la enfermedad del 67%, una mediana de duración de la respuesta de 9.1 meses y un tiempo a la progresión de 3 meses. Uno de los hallazgos de interés en este estudio fue el hecho de que la población que más se benefició fue aquella con una rápida progresión (< 12 meses) a sales de platino²¹. El estudio fase III de aprobación de vinflunina versus mejor terapia de soporte demostró una tasa de supervivencia de 6.9 meses frente a 4.6 meses, respectivamente, en donde el análisis multivariado para supervivencia ajustado a factores pronósticos preespecificados reportó una significación estadística ($p=0.036$) en favor de vinflunina, con una reducción en el riesgo de muerte del 23% ($HR=0.77$; $IC\ 95\% 0.61$ a 0.98); la tasa de control de la enfermedad fue del 41% y el tiempo a la progresión de 3 meses a favor de vinflunina, con significación estadística¹³.

Al igual que en los estudios de vinflunina, en este paciente se pudo observar la eficacia y seguridad del fármaco; asimismo, es de particular interés enfatizar que tuvo una recaída de su enfermedad después del primer esquema de tratamiento basado en sales de platino de forma relativamente rápida (8 meses), pese a lo cual se logró una respuesta completa. Como comentamos previamente, es precisamente este grupo de pacientes, el que progresa rápidamente a sales de platino, el que más se beneficia de vinflunina²¹. Por otro lado, en el estudio fase III el 81% de los pacientes que recibieron vinflunina progresaron de la misma manera, en un periodo relativamente corto, a sales de platino, lo cual no fue un factor que limitara la eficacia del tratamiento¹³.

Otro de los aspectos de interés es la expresión de Her2 en pacientes con cáncer de vejiga. La incidencia reportada de la proteína Her2/neu varía considerablemente, con rangos de 9-81% en sobreexpresión y 0-32% en la amplificación del gen²². El análisis de los datos confirmó la presencia de Her2 como un factor de mal pronóstico, presentándose principalmente en tumores grado 3²³. La positividad de Her2 puede variar de forma importante; por ejemplo, otros estudios han reportado una frecuencia del 39% en tumores avanzados de vejiga²⁴.

La sobreexpresión de Her2 en el caso expuesto en este artículo se correlaciona claramente con lo descrito en la

literatura al contar con un reporte de tumor de alto grado, tal y como informan Underwood et al., en donde 20 de 54 tumores grado 3 estudiados fueron positivos para Her2, frente a solo 4 casos positivos en 173 tumores grado 1-2²³.

Al hacer una revisión de la literatura, es escasa la información de relevancia en pacientes con cáncer de vejiga en tratamiento con agentes anti-Her2 $\pm$ quimioterapia u otros fármacos. Recientemente, en estudios en cultivos celulares, una publicación demostró la actividad de trastuzumab y TDM-1 (el más activo) con la inhibición de los mismos²⁵. Un estudio fase II con 54 pacientes con cáncer urotelial tratados con quimioterapia a base de paclitaxel, carboplatino, gemcitabina y trastuzumab demostró una tasa de respuestas confirmadas del 57%, un tiempo a la progresión de 9.3 meses y una supervivencia global de 14.1 meses¹⁶. Por último, existe un reporte de caso de una mujer con cáncer de vejiga positivo para Her2 tratada en primera línea con neratinib, un inhibidor de tirosina cinasa, quien logró una respuesta parcial y 11 meses de intervalo libre de progresión; ante la progresión se trató nuevamente con neratinib más capecitabina, logrando nuevamente respuesta²⁶.

Existen varios análisis sobre factores predictores de respuesta a quimioterapia en segunda línea; el más usado es el propuesto por Bellmunt et al., un modelo de 3 valores que incluyen: estado funcional (ECOG 0-1 vs. >2), hemoglobina (≥ 10 vs. ≤ 10), metástasis hepáticas (no vs. sí). La media de sobrevida según el número de factores presentes son:

- 0 riesgos: 14.2 meses
- 1 riesgo: 7.3 meses
- 2 riesgos: 3.8 meses
- 3 riesgos: 1.7 meses^{27,28}.

Si bien existe poca información acerca del uso de fármacos anti-Her2 en pacientes con cáncer de vejiga avanzado que sobreexpresan Her2, no podemos dejar de lado la posibilidad de explorar este tipo de tratamiento, incluso con resultados positivos, como se muestra en el caso de este paciente, idealmente dentro de un ensayo clínico. Considerando la tendencia actual de caracterizar molecularmente los diferentes tipos de tumores con el objetivo de personalizar los tratamientos y minimizar la toxicidad o el sobretratamiento de pacientes sin beneficio clínico, parece razonable explorar el uso de terapia blanco sumada al agente estándar (EMA 2009) en segunda línea para cáncer de vejiga, como es vinflunina²⁹. Los resultados, aunque aún contradictorios, nos permiten mantener la hipótesis del potencial beneficio de este tipo de tratamiento en pacientes con características moleculares específicas, así como desarrollar futuros estudios evaluando el uso de vinflunina más un agente anti-Her2 en pacientes con falla a un esquema de primera línea.

Conclusiones

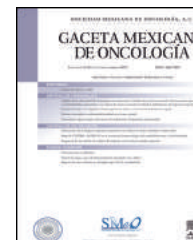
Vinflunina es el agente de elección como terapia de segunda línea en pacientes con cáncer de vejiga avanzado. La presencia de Her2 confiere mal pronóstico y el uso de agentes anti-Her2 debe ser evaluado de forma amplia en el contexto de un ensayo clínico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Ferlay J, Soerjomatam I, Ervik M et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer-Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [consultado 5 Oct 2015]. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Bray F, Ren JS, Masuyer E, et al. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132:1133–45. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.27711>
3. Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2010 [consultado 30 Oct 2015]. Disponible en: http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/results_merged/sect_27_urinary_bladder.pdf
4. Winquist E, Kirchner TS, Segal R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: A systematic review and meta-analysis. *J Urol*. 2004;171 2 Pt 1:561–9.
5. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361:1927–34.
6. Kachnic LA, Kaufman DS, Heney NM, et al. Bladder preservation by combined modality therapy for invasive bladder cancer. *J Clin Oncol*. 1997;15:1022–9.
7. Rödel C, Grabenbauer GG, Kühn R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: Long-term results. *J Clin Oncol*. 2002;20:3061–71.
8. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:4602–8.
9. Lorusso V, Pollera CF, Antimi M, et al. A phase II study of gemcitabine in patients with transitional cell carcinoma of the urinary tract previously treated with platinum. Italian Co-operative Group on Bladder Cancer. *Eur J Cancer*. 1998;34:1208–12.
10. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, et al. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer*. 1997;75:606–7.
11. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:937–40.
12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology/Bladder Cancer Version 2.2015 [consultado 10 Nov 2015]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
13. Bellmunt J, Théodore C, Damkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol*. 2009;27:4454–61.
14. Zhao J, Xu W, Zhang Z, et al. Prognostic role of HER2 expression in bladder cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2015;47:87–94.
15. Carneiro BA, Meeks JJ, Kuzel TM, et al. Emerging therapeutic targets in bladder cancer. *Cancer Treat Rev*. 2015;41:170–8.
16. Hussain MH, MacVicar GR, Petrylak DP, et al. Trastuzumab, paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in advanced human epidermal growth factor receptor-2/neu-positive urothelial carcinoma: Results of a multicenter phase II National Cancer Institute trial. *J Clin Oncol*. 2007;25:2218–24.
17. Ding C, Rink M, Oechsle K, et al. Second-line chemotherapy for advanced and metastatic urothelial carcinoma – Vinflunine and beyond: A comprehensive review of the current literature. *J Urol*. 2016;195:254–63.
18. Raggi D, Miceli R, Sonpavde G, et al. Second-line single-agent versus doublet chemotherapy as salvage therapy for metastatic urothelial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Onc*. 2016;27:49–61.
19. Albers P, Park SI, Niegisch G, et al. Randomized phase III trial of 2nd line gemcitabine and paclitaxel chemotherapy in patients with advanced bladder cancer: Short-term versus prolonged treatment [German Association of Urological Oncology (AUO) trial AB 20/99]. *Ann Oncol*. 2011;22:288–94.
20. Hill BT. Vinflunine, a second generation novel Vinca Alkaloid with a distinctive pharmacological profile, now in clinical development and prospects for future mitotic blockers. *Curr Pharm Des*. 2001;7:1199–212.
21. Culine S, Theodore C, de Santis M, et al. A phase II study of vinflunine in bladder cancer patients progressing after first-line platinum-containing regimen. *Br J Cancer*. 2006;94:1395–401.
22. Oudard S, Culine S, Vano Y, et al. Multicentre randomised phase II trial of gemcitabine + platinum, with or without trastuzumab, in advanced or metastatic urothelial carcinoma overexpressing Her2. *Eur J Cancer*. 2015;51:45–54.
23. Underwood M, Bartlett J, Reeves J, et al. C-erbB-2 gene amplification: A molecular marker in recurrent bladder tumors? *Cancer Res*. 1995;55:2422–30.
24. Vieillefond A, Beuzeboc P, Mignot L, et al. HER2 status in urothelial bladder cancer (UC): Screening of patients eligible for a phase II randomized study of gemcitabine plus platinum salt with or without trastuzumab. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2005;23 16 Suppl. Abstract 4700.
25. Hayashi T, Seiler R, Oo HZ, et al. Targeting HER2 with T-DM1, an antibody cytotoxic drug conjugate, is effective in HER2 overexpressing bladder cancer. *J Urol*. 2015;194:1120–31.
26. Ben-Baruch NE, Bose R, Kavuri SM, et al. HER2-mutated breast cancer responds to treatment with single-agent neratinib, a second-generation HER2/EGFR tyrosine kinase inhibitor. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:1061–4.
27. Bellmunt J, Choueiri TK, Fougeray R, et al. Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *J Clin Oncol*. 2010;28:1850–5.
28. Pistamaltzian N, Tzannis K, Pissaniidou V, et al. Treatment of relapsed urothelial bladder cancer with vinflunine: real-world evidence by the Hellenic Genitourinary Cancer Group. *Anticancer Drugs*. 2016;27:48–53.
29. European Medicines Agency. Jaylor, vinflunine [consultado 10 Mar 2016]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000983/humanmed000866.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125>



CASO CLÍNICO

Carcinoma medular de tiroides metastásico en mama en una paciente con diagnóstico clínico de neoplasia endocrina múltiple subtipo 2B: reporte de un caso



Lorenzo D'Angelo-Piaggio^a, Jose Echeopar-Sabogal^a, Diego M. Chanamé-Baca^{a,*}
y Alberto Teruya-Gibu^b

^a Escuela de Medicina, Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas, Lima, Perú

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

Recibido el 30 de marzo de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016

Disponible en Internet el 29 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Neoplasia endocrina
múltiple subtipo 2B;
Carcinoma medular
de tiroides;
Metástasis;
Cáncer de mama

KEYWORDS

Multiple endocrine
neoplasia subtype 2B;
Medullary thyroid
carcinoma;
Metastasis;
Breast cancer

Resumen El carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tipo de neoplasia maligna infrecuente, con alto índice metastásico. Se presenta como un solo nódulo en más del 70% de los casos, y los principales órganos de metástasis a distancia son el hígado, el pulmón y el hueso. La metástasis en mama es rara, debido a que dentro de los tumores mamarios, solo entre el 0.2-1.3% son secundarios. El CMT se relaciona íntimamente con la neoplasia endocrina múltiple subtipo 2B (NEM2B), la cual es un desorden autosómico dominante caracterizado por la presencia de CMT y feocromocitoma en ausencia de hiperparatiroidismo. Rara vez, en el contexto de un NEM2B ocurre una metástasis de CMT en la mama, motivo por el cual se está presentando este caso. © 2016 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/>).

Breast metastasis from medullary thyroid carcinoma in a patient clinically diagnosed with Multiple Endocrine Neoplasia type 2B: A case report

Abstract The medullary thyroid carcinoma (MTC) is an unusual malignant neoplasm with a high rate of metastasis. It usually appears as a single nodule in more than 70% of the cases, and the main distant metastasis sites are liver, lung, and bone. Breast metastasis is rare because within the mammary tumours only between 0.2% and 1.3% are secondary tumours. MTC is strongly associated with the multiple endocrine neoplasia sub-type 2B (MEN2B), which is a

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dmchaname@gmail.com (D.M. Chanamé-Baca).

dominant autosomal disorder characterised by the presence of MTC and pheochromocytoma in the absence of hyperparathyroidism. Metastasis from a MTC to the breast in the context of a MEN2B rarely occurs, which is why this case is being reported.

© 2016 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 carcinoma medular de tiroides (CMT) es un tipo de neoplasia maligno, infrecuente, con alto índice metastásico, que cuenta con peor pronóstico que el tipo folicular y papilar. El CMT se relaciona íntimamente con la neoplasia endocrina múltiple subtipo 2B (NEM2B), la cual es un desorden autosómico dominante, caracterizado por la presencia de CMT y feocromocitoma en ausencia de hiperparatiroidismo¹. Si bien el índice metastásico del CMT es alto, tiene predilección por ciertos órganos, mientras que en otros es de rara aparición.

Caso clínico

En esta oportunidad, presentamos el caso de una mujer de 29 años de edad, con antecedentes de tiroidectomía parcial del lóbulo derecho, desde hace 10 años debido a bocio, tuberculosis pulmonar en 2013 con tratamiento completado en ese mismo año e hipertensión arterial controlada desde hace un año; acude debido a un incremento de volumen en la región cervical anterior con nódulos bilaterales en la misma región y una pérdida de peso significativa, de un año de evolución. El examen físico reveló un nódulo duro de 4 cm, doloroso a la palpación en el lóbulo izquierdo de la glándula tiroides. Se realizó una ecografía de dicha zona, encontrando un nódulo hiperecogénico de 31 × 14.7 mm, con bordes irregulares y microcalcificaciones, por este motivo se le realizó una biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), cuyo resultado fue compatible con una neoplasia maligna pobremente diferenciada, de probable estirpe epitelial. Esto fue posteriormente catalogado como un CMT al resultar positivo a calcitonina en la inmunohistoquímica. Los estudios de extensión de la enfermedad incluyeron una tomografía axial computarizada (TAC) con contraste, la cual demostró captación irregular sugerente de neoplasia maligna de tiroides con metástasis en esófago, pulmones, hígado y columna vertebral. En hospitalización, la paciente refirió una masa en mama derecha de 6 meses de evolución. El examen físico de esta encontró un nódulo de aproximadamente 2 cm en cuadrante superior derecho de dicha mama. Se le realizó una biopsia que resultó sugerente para carcinoma ductal infiltrante. Los resultados de la muestra para receptores hormonales (estrógeno y progesterona) y HER2/neu fueron negativos. Se realizaron estudios inmunohistoquímicos, los cuales fueron positivos para calcitonina. Estos resultados confirmaron el diagnóstico de CMT metastásico en mama. La paciente evolucionó estacionariamente. Se le da el alta hospitalaria, con tratamiento sintomático, y control por el consultorio de oncología médica (fig. 1).

Después de 5 meses, es admitida nuevamente debido a que presentó disnea y tos de 15 días de evolución. Una TAC cervico-torácica reveló una estenosis traqueal de 3 mm, con compromiso esofágico. La paciente presentó fenotipo marfanoide y neuromas mucosas en cavidad oral. Esto, añadido al CMT, hizo sospechar de la NEM2B. Por esta razón se realizó una tomografía espiral multicorte (TEM), que confirmó la presencia de un feocromocitoma bilateral. La determinación de metanefrinas en orina fue de 1.89 mg/24 h (valor normal: 0.05-1.00 mg/24 h) y una relación Met/Cr de 4.73 (valor normal: 0-0.60). Los niveles de calcitonina sérica fueron de 53,012 pg/ml con dilución 1/100 (valor normal: < 11.5 pg/ml), compatibles con la presencia de metástasis local o a distancia, el nivel de antígeno carcinoembrionario (ACE) fue de 1,240.43 ng/ml (valor normal: 0-3 ng/ml) y la PTH fue normal, lo cual reforzó la sospecha diagnóstica. Debido a la falta de disponibilidad del estudio genético para NEM2B en el hospital, el diagnóstico fue clínico. Se realizó una reunión médica, que determinó no realizar tratamiento quirúrgico por el elevado riesgo de la paciente. Además, la paciente se negó a realizar traqueotomía. Finalmente, se le da el alta hospitalaria, con la indicación de tratamiento paliativo (figs. 2 y 3).

Discusión

El CMT se presenta como un solo nódulo en más del 70% de los casos²; sin embargo, en la paciente se encontró con metástasis a distancia. Los principales órganos de metástasis a distancia del CMT son el hígado, el pulmón, el hueso y, con menor frecuencia, la piel y el cerebro³. Las metástasis que se encontraron en la paciente al momento del diagnóstico fueron en hígado, pulmón, hueso, columna vertebral y esófago; no obstante, un tumor mamario fue diagnosticado posteriormente, resultando ser una metástasis del CMT. Esta metástasis es rara, debido a que dentro de los tumores mamarios, solo entre el 0.2-1.3% son secundarios, siendo el resto tumores primarios⁴. Además, dentro de las metástasis en mama proveniente de tejido no mamario, es importante destacar que solo aproximadamente el 1.2% de los casos corresponden a carcinoma medular de tiroides, siendo los más frecuentes de ovarios, pulmón y próstata⁵.

En la literatura se han reportado cerca de 20 casos de CMT metastásico en mama en mujeres, y uno en un varón, de ellos solo 5 casos fueron diagnosticados de NEM2B⁶. Es necesario señalar, que al momento del descubrimiento de la metástasis mamaria, la mayoría de pacientes (77%) ya presentan metástasis en otros órganos como es el caso de nuestra paciente⁵.

El CMT y el feocromocitoma son componentes necesarios para el diagnóstico de la NEM2B. La paciente de este caso,

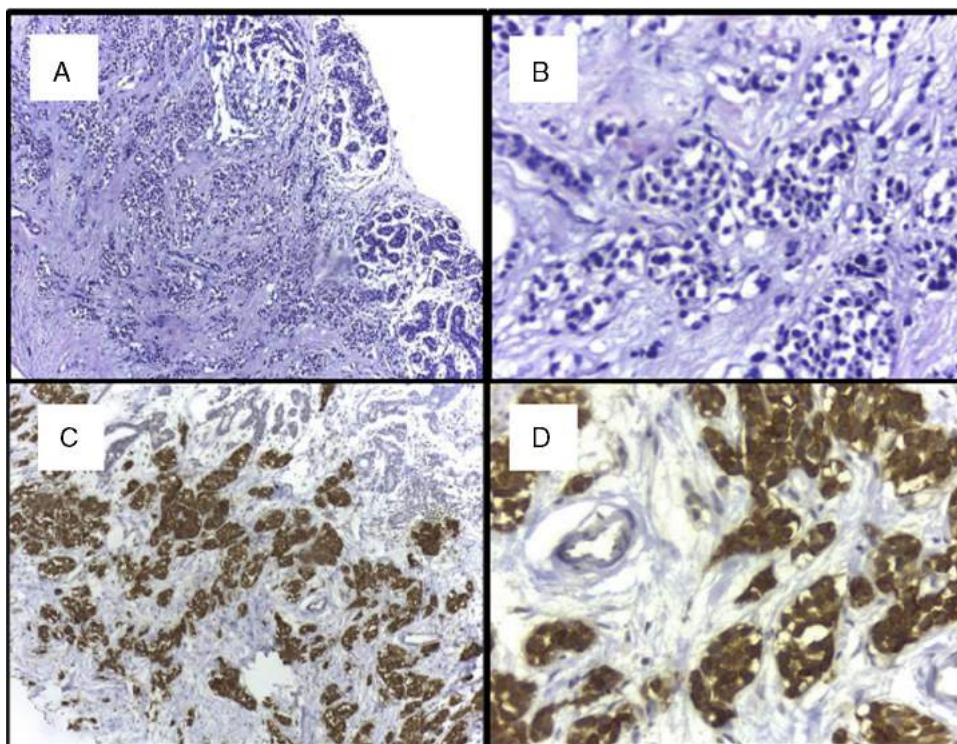


Figura 1 A) Tejido mamario con tinción H&E, que muestra una neoplasia maligna junto con tejido normal (H&E $\times 100$). B) Tejido mamario con tinción H&E, que muestra células neoplásicas (H&E $\times 400$). C) Estudio inmunohistoquímico de calcitonina, positivo en células mamarias compatibles con carcinoma medular de tiroides metastásico (H&E $\times 100$). D) Células compatibles con carcinoma medular de tiroides captadoras de calcitonina (H&E $\times 400$).

además de presentar estos 2 componentes, presentó neuromas mucosos y fenotipo marfanoide, los cuales son también características de la NEM2B⁷. Debido a que no hubo un familiar de primer grado con diagnóstico previo de la NEM2B, ni se contó con la prueba genética en el país (mutación genética en el proto-oncogén *RET*)², no se pudo realizar el

diagnóstico genético para dicha enfermedad. Por esta razón se realizó un diagnóstico clínico de la enfermedad⁸.

La NEM2B y el CMT son enfermedades en las que es primordial realizar un diagnóstico temprano y certero, para el adecuado manejo del paciente. En los casos de CMT se debe tener el cuidado adecuado al realizar los estudios, ya que un diagnóstico erróneo puede comprometer severamente la vida del paciente; especialmente en el contexto

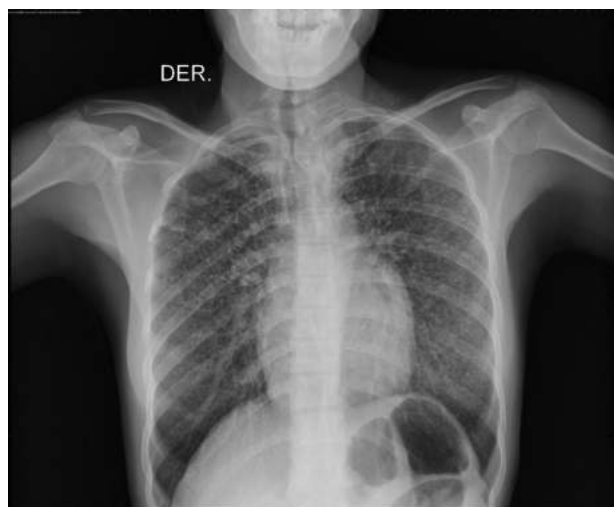


Figura 2 Radiografía de tórax que presenta metástasis en patrón militar del carcinoma medular de tiroides (CMT) en pulmón.



Figura 3 Tomografía espiral multicorte (TEM), que muestra la presencia de masas en ambas glándulas suprarrenales, compatibles con feocromocitoma bilateral.

de una NEM2B, en la que el carcinoma actúa de manera muy agresiva¹.

Financiación

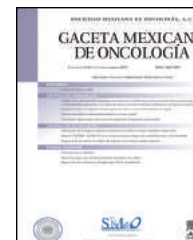
Los autores no contamos con financiación de ninguna organización para la realización de este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Raue F, Frank-Raue K, Grauer A. Multiple endocrine neoplasia type 2. Clinical features and screening. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1994;23:137–56.
2. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25:567–610.
3. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22:475–85.
4. Lee AH. The histological diagnosis of metastases to the breast from extramammary malignancies. *J Clin Pathol*. 2007;60:1333–41.
5. DeLair DF, Corben AD, Catalano JP, Vallejo CE, Brogi E, Tan LK. Non-mammary metastases to the breast and axilla: A study of 85 cases. *Mod Pathol*. 2013;26:343–9.
6. Mandanas S, Margaritidou E, Christoforidou V, et al. Breast metastasis from medullary thyroid carcinoma in a male patient: Case report and review of the literature. *Rare Tumors*. 2015;7:5765.
7. O'Riordain DS, O'Brien T, Crotty TB, Gharib H, Grant CS, van Heerden JA. Multiple endocrine neoplasia type 2B: More than an endocrine disorder. *Surgery*. 1995;118:936–42.
8. Moline J, Eng C. Multiple endocrine neoplasia type 2: An overview. *Genet Med*. 2011;13:755–64.



CASO CLÍNICO

Linfoma primario óseo multifocal: reporte de caso y revisión de la literatura



Christoper A. Alarcon-Ruiz^{a,*}, Dayanne Benites-Gamboa^a,
Ramon Flores-Valdeiglesias^b y Brady E. Beltran^c

^a Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú

^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima, Perú

^c Departamento de Oncología y Radioterapia, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú

Recibido el 20 de abril de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016

Disponible en Internet el 29 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Linfoma no Hodgkin;
Neoplasias óseas;
Linfoma difuso de
células B

KEYWORDS

Non-Hodgkin
Lymphoma;
Bone neoplasm;
Diffuse large B-Cell
lymphoma

Resumen El linfoma primario óseo es una enfermedad muy infrecuente que nace de la cavidad medular. Se describe el caso de una mujer de 74 años con cuadro clínico caracterizado por síntomas B y fractura patológica de ambas tibias. La resonancia magnética nuclear encontró infiltración hipointensa heterogénea en ambas tibias proximales con tumoración de partes blandas hipercaptadora con predominio de la pierna izquierda. La biopsia demostró un linfoma difuso de células B grandes. El caso es catalogado como un linfoma primario óseo multifocal. Según nuestro conocimiento es el primer caso de esta enfermedad reportado en el Perú.

© 2016 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/>).

Multifocal primary bone lymphoma: A case report and literature review

Abstract Primary bone lymphoma (PBL) is rare disease that originates from the medullary cavity. The case is reported of a 74 year-old woman with a clinical picture characterised by B-symptoms and pathological fracture of both tibias. Nuclear magnetic resonance found a hypointense heterogeneous infiltration in both proximal tibia with high uptake by a soft tissue tumour with predominance in the left leg. The biopsy showed diffuse large B-cell lymphoma. The patient was diagnosed with a multifocal primary bone lymphoma. To our knowledge, it is the first case reported in Peru.

© 2016 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. Calle Las Amapolas Mz. Z Lote 11, urbanización Entel Perú, San Juan de Miraflores. Lima, Perú.
Teléfono: (+511) 969177171.

Correo electrónico: christoper.alarconr20@gmail.com (C.A. Alarcon-Ruiz).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.07.002>

1665-9201/© 2016 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/>).

Introducción

El linfoma primario óseo (LPO) representa el 7% de tumores malignos óseos y <1% de los linfomas no Hodgkin (LNH). Generalmente son tumores de presentación unifocal (85.5%)^{1,2}. Existen pocos reportes a nivel mundial de este tipo de linfomas, y solo un caso de LPO unifocal en Perú^{3,4}.

El LPO multifocal (LPOm) es una entidad que afecta más a varones alrededor de los 60 años de edad, usualmente relacionado con síntomas B, compromiso ganglionar y afectación de la médula ósea. El hueso más comprometido es la columna vertebral. El tipo histológico más prevalente es el linfoma difuso de células B grandes. El pronóstico es malo, siendo la sobrevida a 5 años de solo el 37%².

Se presenta un caso de LPOm con afectación primaria de ambas tibias, con comienzo de fractura patológica, en una mujer de edad avanzada con antecedente de caída y se realiza una revisión de la literatura.

Reporte del caso

Paciente mujer de 74 años de edad, natural de Cuzco, procedente de Lima, ama de casa, con antecedentes de hipertensión arterial e histerectomía por tumor benigno de útero a los 40 años de edad. Refiere que hace 6 meses inició dolor en las rodillas, de tipo opresivo e intermitente. En los últimos 2 meses se asoció pérdida de peso progresiva (15 kg), sudor nocturno y dolor en ambas piernas. Hace un mes, mientras caminaba, sufrió una caída fracturándose la tibia izquierda, por lo cual es enyesada. Dos semanas después persistía el dolor en la pierna izquierda, además de notar signos de flogosis en la pierna derecha. Por la persistencia del dolor le retiran el yeso, observando una tumoración con lesiones costrosas y secreción seropurulenta.

Al examen físico los signos vitales de la paciente eran normales, pero se encontró pálida, con adelgazamiento generalizado, tumoración de 20 × 22 cm en el tercio proximal de la pierna izquierda con lesiones cicatriciales y ulceradas, tumoración de 10 × 8 cm en el tercio proximal de la pierna derecha, ambas con zonas hipercrómicas, hipocrómicas, descamativas y costrosas, edema marcado en ambos miembros inferiores, de rodillas a pie (fig. 1), y limitación funcional de ambas rodillas. El resto del examen físico fue normal.

Los exámenes de laboratorio mostraron: hemograma con leucocitos 15,480/mm³; con 12,380 neutrófilos/mm³; 1,548 linfocitos/mm³; 10,1 g/dl de hemoglobina; 593,000 plaquetas; glucosa: 60 mg/dl; urea: 15 mg/dl; creatinina: 0.6 mg/dl; albúmina: 2.19 g/dl; relación albúmina/globulina: 0.74; deshidrogenasa láctica: 3,268 U/l; fosfatasa alcalina: 174 U/l; volumen de sedimentación globular: 120 mm/H; ELISA-VIH: negativo. Se retiró el yeso para el cultivo de secreción seropurulenta proveniente del tumor izquierdo, que fue positiva para *Enterococcus faecalis* sensible a vancomicina.

Se procedió con curación de la herida ulcerativa y administración de vancomicina 1 g/12 h asociado a meropenem 1 g/8 h por infección local de la pierna izquierda.

La radiografía de ambas tibias, antes de retirar el yeso, evidenció fracturas incompletas en las diáfisis proximales,



Figura 1 Fotografía clínica de la paciente mostrando tumores en ambas piernas con lesiones costrosas y úlcera cicatrizada en la izquierda.

con procesos inflamatorios localizados que invaden en ambos casos las partes blandas vecinas (fig. 2). La tomografía espiral multicorte de ambas piernas muestra una lesión lítica ósea expansiva que disrumpiona la cortical, condicionando una fractura patológica de la diáfisis proximal con presencia de lesión sólida expansiva a este nivel, de tibia izquierda y derecha. La tomografía espiral multicorte toracoabdominopélvica no demostró evidencia de enfermedad a distancia. La resonancia magnética nuclear (RMN) evidencia tumoración anterolateral sólida homogénea, con invasión medular, ósea y de partes blandas en cada pierna, con predominio de la derecha (fig. 3).

En la biopsia de la tumoración izquierda se muestran fragmentos de espículas óseas con presencia de infiltrado con predominio de inmunoblastos, de núcleo vesicular y nucléolo prominente. La inmunohistoquímica demostró un linfoma difuso de células B grandes, no centrogeminal (CD20+, CD38+, Ki-67 80%, MUM-1+, CD3-, CD10-, CD30-, Bcl-2-) (fig. 4). La biopsia de médula ósea fue negativa a linfoma.

Se cataloga como un LPOm en estadio IVB con Índice pronóstico internacional (IPI) alto 5/5, considerando el caso como una urgencia oncológica se inició tratamiento quimioterápico según esquema R-CHOP (rituximab, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona) por un ciclo. Al momento del alta las lesiones estaban cicatrizadas, encontrándose en regular estado general de salud. Dos meses después del alta acudió a urgencias por convulsiones, donde se le realizó una RMN, encontrándose metástasis cerebral, falleciendo a los días siguientes.

Discusión

El LPO ocurre frecuentemente entre los 20 y 50 años, con predominio del sexo masculino³. Según a la extensión inicial,



Figura 2 A. Radiografía anteroposterior de la pierna derecha que muestra fractura patológica en el tercio proximal y densidad ósea heterogénea. B. Radiografía anteroposterior de pierna izquierda que muestra fractura patológica en el tercio proximal, densidad heterogénea, reforzamiento perióstico y aumento de volumen de partes blandas.

el linfoma óseo maligno puede ser: LPO y linfoma secundario óseo (LSO). Según Coley, actualmente el LPO sigue los siguientes criterios: foco primario de uno o más huesos, diagnóstico histológico positivo y la evidencia de ausencia de compromiso en tejido blando ni nódulos linfáticos distantes⁵. El LPO puede ser subcategorizado en un 85.5%



Figura 3 (T1) Tumoración sólida homogénea hipercaptadora de $125 \times 50 \times 43$ mm, con compromiso óseo y de partes blandas en pierna derecha. Lesión similar en la pierna izquierda con menor compromiso óseo, pero mayor compromiso de partes blandas de $160 \times 116 \times 92$ mm.

como LPO unifocal (LPOu), afectando predominantemente huesos largos y en un 14.5% como LPOm en la columna vertebral y la pelvis². Sin embargo, hasta ahora la definición del LPOm se mantiene controversial, ya que sus características son más similares al linfoma óseo secundario que al LPOu^{1,2}.

Clínicamente se manifiesta como dolor localizado, presencia de masas palpables, disminución de funcionalidad, síntomas B y fracturas patológicas de huesos afectados, siendo este último un evento bastante inusual, tal como ocurrió en nuestro caso^{3,6}. Para establecer el diagnóstico histológico, es necesaria una biopsia de hueso o partes blandas adyacentes afectadas. Además, para confirmar el origen primario es necesario descartar cualquier anomalía periférica por medio de tomografía o PETscan⁷. La RMN comúnmente demuestra mejor la infiltración de la médula ósea y la extensión extraósea de la enfermedad, típicamente una masa grande de partes blandas y una desproporcionada (mínima) destrucción cortical^{8,9}. Esto es explicado por la extensión del tumor de la médula a través de canales vasculares pequeños que atraviesan de la corteza al tejido blando adyacente¹⁰. El compromiso de partes blandas alcanza el 50% de los casos del LPO¹¹.

El linfoma difuso de células B grandes es el tipo histológico más común de LPO. Sin embargo otras histologías son descritas como el linfoma folicular, linfoma Hodgkin, linfoma T periférico y entre otras⁴.

El LPO es una entidad que generalmente tiene pronóstico bastante bueno. Sin embargo, en un reciente estudio que involucra los nuevos criterios de la Organización Mundial de la Salud se establece que son la multifocalidad, la extensión a partes blandas y el Índice pronóstico internacional alto los factores adversos en esta entidad⁶. El caso presentado posee todos los factores adversos anteriores. Además, el LPOm está mayormente relacionado con metástasis al sistema nervioso central⁸, como se presentó en nuestro caso.

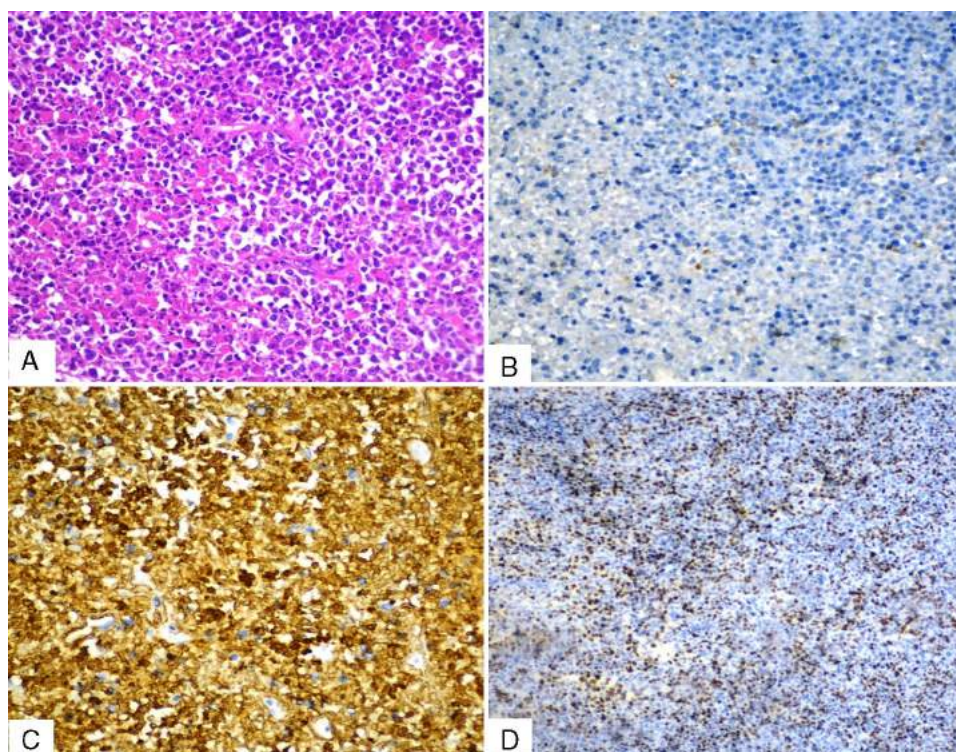


Figura 4 Microscopia $\times 40$. A. Proliferación maligna de células neoplásicas difusas. (tinción: H-E). B. CD3: negativo. C. CD20: positivo. D. Ki67: positivo.

En otro reciente estudio que agrupa al LPOu versus el LPOm y linfoma secundario óseo (LSO) demuestra que el LPOm presenta un pésimo pronóstico similar al LSO. La supervivencia a 5 años es del 36,7% en el LPOm en comparación del 83,4% a 5 años del LPOu ($p \leq 0.001$)². Eso explica la evolución mala de nuestra paciente. Sin embargo, cuando se compara al LPOm con el LSO la supervivencia a 5 años es de 74% y 36% ($p = 0.008$) respectivamente¹².

El tratamiento del LPO requiere quimioterapia, radioterapia o una combinación de ellas. La mayoría de estudios sugieren que la combinación es mejor que la terapia única². La incorporación del anticuerpo anti-CD20, rituximab, al esquema de quimioterapia ha mejorado los resultados^{13,14}. La cirugía solo está restringida para la biopsia y el manejo de fracturas³.

El caso presentado ilustra un LPOm de rápido crecimiento, comprometiendo partes blandas, comenzando con una fractura patológica y finalizando con metástasis cerebral. Por lo tanto, se recomienda la inclusión del LPO como diagnóstico diferencial ante la presentación de tumor óseo de aspecto maligno con antecedente de fractura local con o sin infiltrado de partes blandas y un correcto manejo de las fracturas ante esta entidad, además del uso de terapia combinada: radioterapia y quimioterapia con rituximab.

Autoría

CAR, DBG y RFV participaron en la concepción y diseño del artículo. CAR y DBG participaron en la recolección, obtención de datos y en la redacción del artículo. BEB y RFV

participaron en la revisión crítica del artículo. Todos los autores participaron en la aprobación de su versión final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

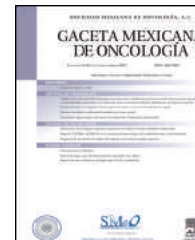
1. Jawad MU, Schneiderbauer MM, Min ES, Cheung MC, Koniaris LG, Scully SP. Primary lymphoma of bone in adult patients. *Cancer*. 2010;116:871–9.
2. Wu H, Bui MM, Leston DG, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of bone lymphomas: Focus on the clinical significance of multifocal bone involvement by primary bone large B-cell lymphomas. *BMC Cancer*. 2014;14:900.
3. Siddiqui YS, Khan AQ, Sherwani M. Pathological fractures in primary non-Hodgkin's lymphoma of the bone: A case series with review of the literature. *J Clin Diagn Res*. 2013;7:513–7.
4. Málaga G, Mogrovejo E, Marín E, Cáceres J. Linfoma no Hodgkin de presentación ósea. Reporte de un caso. *Rev Medica Hered*. 2012;23:41–4.
5. Singh T, Satheesh C, Lakshmaiah K, et al. Primary bone lymphoma: A report of two cases and review of the literature. *J Cancer Res Ther*. 2010;6:296.
6. Govi S, Christie D, Messina C, et al. The clinical features, management and prognostic effects of pathological fractures in a multicenter series of 373 patients with diffuse large B-cell lymphoma of the bone. *Ann Oncol*. 2014;25:176–81.
7. Cavalli F, Stein H, Zucca E, editores. *Extranodal lymphomas. Pathology and management*. United Kingdom: Informa Healthcare; 2008.

8. Wu H, Zhang L, Shao H, et al. Prognostic significance of soft tissue extension. *Br J Haematol.* 2014;166:60–8.
9. Caracciolo J, Rose T, Bu M. Primary lymphoma of bone: Imaging findings to improve diagnosis of a rarely considered disease prior to biopsy. *Open J Clin Diagn.* 2015;5:97–106.
10. Hicks DG, Gokan T, O’Keefe RJ, et al. Primary lymphoma of bone. Correlation of magnetic resonance imaging features with cytokine production by tumor cells. *Cancer.* 1995;75:973–80.
11. Mulligan ME, McRae GA, Murphey MD. Imaging features of primary lymphoma of bone. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:1691–7.
12. Messina C, Ferreri AJM, Govi S, et al. Clinical features, management and prognosis of multifocal primary bone lymphoma: a retrospective study of the international extranodal lymphoma study group (the IELSG 14 study). *Br J Haematol.* 2014;164:834–40.
13. Ramadan KM, Shenkier T, Sehn LH, Gascoyne RD, Connors JM. A clinicopathological retrospective study of 131 patients with primary bone lymphoma: a population-based study of successively treated cohorts from the British Columbia Cancer Agency. *Ann Oncol.* 2007;18:129–35.
14. Huang JJ, Xia Y, Zhu YJ, et al. Clinical characterization and prognostic factors of primary lymphoma of bone in case of Chinese patients. *Med Oncol.* 2011;28:476–82.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Sarcoma endoluminal



David Pedrazas López^a, Bernat de Pablo Márquez^{b,*}, David García Font^a,
Josep Alins Presas^a y Jordi Esplugas Abòs^c

^a Servicio de Urgencias, Equip d'atenció Primària Abrera, Abrera, Barcelona, España

^b Servicio de Urgencias, Centre d'Atenció Primària Vallldoreix, Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España

^c Servicio de Neumología, Hospital Sant Joan de Déu, Martorell, Barcelona, España

Recibido el 4 de mayo de 2016; aceptado el 2 de junio de 2016

Disponible en Internet el 29 de julio de 2016

PALABRAS CLAVE

Sarcoma;
Neumología;
Diagnóstico;
Radiología

KEYWORDS

Sarcoma;
Chest diseases;
Diagnosis;
Radiology

Resumen Presentamos el caso de una paciente de 72 años de edad, que consultó en el servicio de urgencias por disnea y dolor centrotorácico. Las exploraciones complementarias mostraron inicialmente lesiones ocupantes de espacio en pulmón derecho y defecto endoluminal en arteria pulmonar. Con el diagnóstico de tromboembolismo pulmonar en contexto de neoplasia pulmonar se inició tratamiento anticoagulante, y se ingresó a la paciente para estudio. Ante la falta de mejoría se solicitaron resonancia magnética y PET/TC, que permitieron el diagnóstico de sarcoma fusocelular con metástasis pulmonares.

Los sarcomas endoluminales son una entidad rara y frecuentemente infradiagnosticada por su similitud clínica y radiológica con el tromboembolismo pulmonar. Características radiológicas y la falta de respuesta al tratamiento anticoagulante deben hacer sospechar de dicha entidad.

© 2016 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/>).

Endoluminal sarcoma

Abstract The case is reported on a 72 year-old woman with dyspnoea and chest pain. Diagnostic tests showed lung images with a high suspicion of malignancy and an endoluminal defect in the pulmonary artery. Anticoagulant treatment was initiated under the diagnosis of pulmonary embolism and probable lung cancer. Due to a lack of response to the treatment, an MRI and PET-CT were performed, providing the diagnosis of a fusocellular sarcoma with pulmonary metastasis.

* Autor para correspondencia. CAP Vallldoreix, Pg Olabarria sn, 08190 Sant Cugat del Vallés, Barcelona, España, Teléfono: 609645374.
Correo electrónico: bernattedepablo@gmail.com (B. de Pablo Márquez).

Endoluminal sarcoma is an uncommon condition and is frequently misdiagnosed due to the clinical and radiological similarity with pulmonary embolism. This condition must be suspected when faced with some radiological characteristics and the lack of response to anticoagulant treatment.

© 2016 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/>).

Caso clínico

Presentamos el caso de una mujer de 72 años de edad, sin hábitos tóxicos ni alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de hipertensión arterial, hipercolesterolemia en tratamiento médico, hipotiroidismo en tratamiento sustitutivo secundario a tiroidectomía por bocio multinodular, obesidad grado II, glaucoma, insuficiencia venosa crónica y trastorno depresivo. No presentaba antecedentes familiares relevantes.

Consultó en el servicio de urgencias por cuadro clínico de 4 meses de evolución, caracterizado por: disnea progresiva hasta hacerse de mínimos esfuerzos y dolor centrotorácico no irradiado y diaforesis nocturna.

A la exploración física, la paciente presentaba buen estado general y exploración respiratoria normal, y a la auscultación cardíaca evidenció un soplo sistólico III/IV multifocal, sin roce pericárdico. No se evidenciaron signos de insuficiencia cardíaca, ni de trombosis venosa profunda.

Inicialmente se solicitó electrocardiograma que no mostró signos de isquemia y analítica, donde destacaba un dímero D de fibrina de 1,479 ng/ml y troponina de 10.39 ng/l. Se solicitó también radiografía de tórax, que mostró 3 imágenes nodulares sólidas, redondeadas y radiopacas, 2 de ellas de localización subpleural posterior, y una tercera en segmento posterior del lóbulo superior derecho (LSD) de situación parahiliar. Se visualizaba también pinzamiento de seno costodiafragmático derecho (fig. 1).

Ante los hallazgos realizados se solicitó TC torácica que mostró 3 imágenes sólidas, 2 de ellas de localización subpleural posterior en segmento 9 de 38.6 y 17.4 mm de tamaño, y la tercera de 23.5 mm de tamaño, y localizada en segmento posterior del LSD de situación parahiliar, compatibles con proceso neoformativo. Igualmente se visualizó defecto endoluminal voluminoso en el tronco común de la arteria pulmonar (fig. 2).

Ante la sospecha diagnóstica de tromboembolismo pulmonar (TEP) en contexto de proceso neoformativo se inició tratamiento anticoagulante con heparinas de bajo peso molecular (HBPM), y se ingresó, a la paciente, en oncología para completar estudio.

Durante el ingreso, la paciente continuó refiriendo disnea, dolor torácico y la diaforesis, pese al tratamiento con HBPM, por lo que se repitió RM torácica a los 13 días de ingreso, que demostró un aumento de tamaño del defecto endoluminal, pese al tratamiento anticoagulante (fig. 3). Dada la clínica y la evolución, se sospechó de lesión maligna endoluminal, solicitándose PET/TC que mostró lesión focal hipermetabólica en el tronco de la arteria pulmonar sugestiva de malignidad, junto con la presencia de 3 lesiones sólidas hipermetabólicas en el

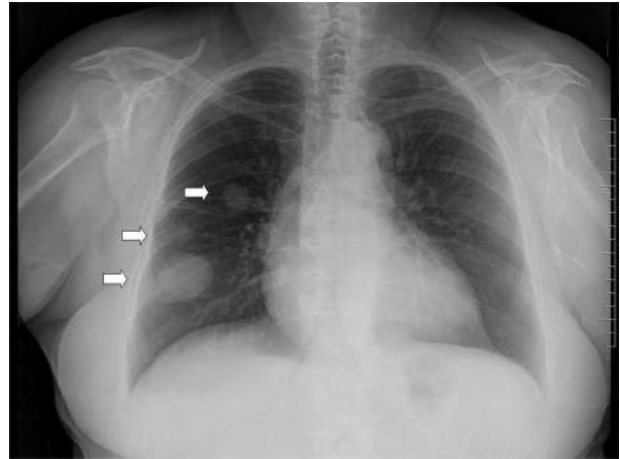


Figura 1 Radiografía de tórax, que muestra imágenes redondeadas radiopacas en el campo pulmonar derecho (flechas blancas).

parénquima pulmonar derecho (fig. 4). Ante la sospecha de sarcoma endotelial, se realizó biopsia dirigida que confirmó el diagnóstico de sarcoma fusocelular de grado intermedio con metástasis pulmonares.

Se solicitó también ecocardiograma, que mostró signos de hipertensión pulmonar severa y disfunción ventricular derecha severa. Dados estos resultados se desestimó el tratamiento quirúrgico y se inició tratamiento compasivo con doxorubicina 40 mg/m² cada 4 semanas.



Figura 2 TC torácica (corte axial), que muestra voluminoso defecto intraluminal en el tronco común de la arteria pulmonar (flecha blanca), sugestivo de TEP, y también puede apreciarse M1 en parénquima pulmonar (flecha naranja).

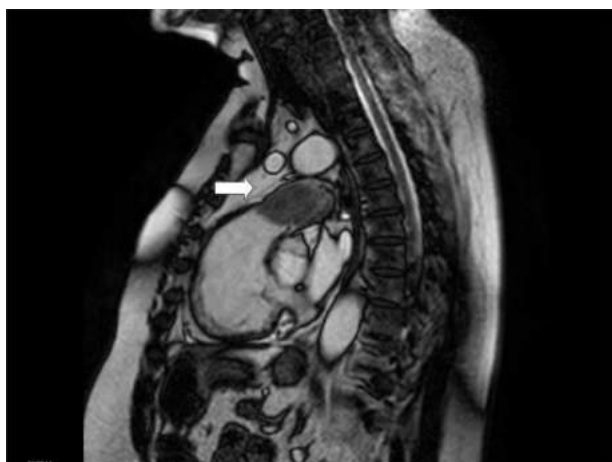


Figura 3 RM torácica (corte sagital), que muestra voluminoso defecto intraluminal con refuerzo variable («seudotrombo») en el tronco común de la arteria pulmonar (flecha blanca).

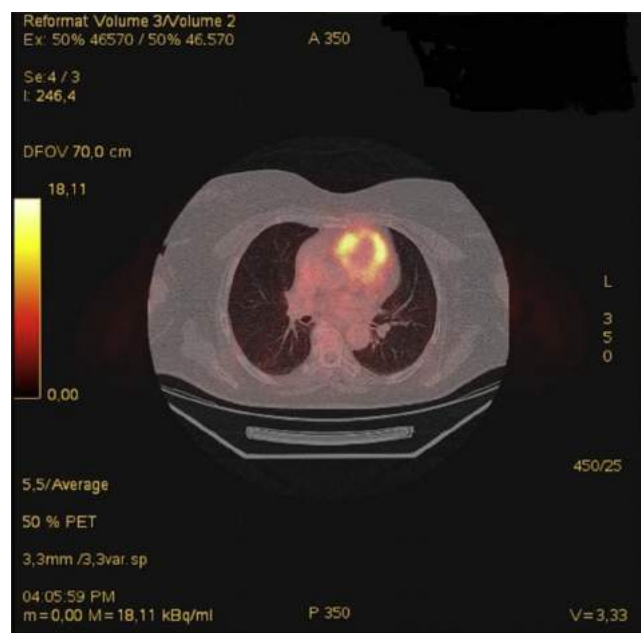


Figura 4 PET/TC destaca la lesión focal hipermetabólica (flecha azul) en el tronco de la arteria pulmonar, sugestiva de malignidad (sarcoma endoluminal).

La paciente recibió 2 ciclos, el segundo con reducción de dosis (80%) por mucositis grado II. Tras los 2 primeros ciclos se evidenció disminución del tamaño de las lesiones pulmonares por radiografía de tórax. Se suspendió el tercer ciclo por astenia grado III, disnea de mínimos esfuerzos y ECOG 3. Dada la mala evolución de la paciente se decidió suspender el tratamiento quimioterápico e iniciar tratamiento paliativo.

Discusión

El sarcoma intimal (SI) de la arteria pulmonar es una entidad rara y con una gran letalidad. Fue descrito por primera vez por Mandelstamm en 1923¹, y se han descrito

aproximadamente 200 casos en la literatura. Epidemiológicamente afecta igualmente a ambos sexos, y es más frecuente en la quinta década de la vida (se han descrito casos desde los 13 a los 86 años)². Frecuentemente es diagnosticado en autopsia o por pieza quirúrgica, por lo que la incidencia real es desconocida. Una de las principales causas de su infradiagnóstico es su similitud clínica con el TEP crónico³.

El sarcoma endoluminal suele afectar a grandes vasos, especialmente la aorta, la vena cava inferior y la arteria pulmonar. La afectación de esta última es la que suele confundirse inicialmente con un TEP crónico, debido a la similitud de signos y síntomas, así como la tendencia a la progresión a hipertensión pulmonar. De hecho, la hipertensión pulmonar es en muchos casos el signo inicial que lleva a sospechar la enfermedad endovascular^{2,3}.

Anatomopatológicamente los sarcomas de la arteria se clasifican en luminales e intramurales. Los más frecuentes son los luminales, generalmente fusocelulares indiferenciados y conocidos como SI; los sarcomas intramurales suelen ser leiomiomas⁴. Generalmente, el SI de la arteria pulmonar se origina en su capa íntima y se extiende como masas polipoideas en la luz del vaso. Menos comúnmente puede crecer en sentido proximal con afectación de la válvula pulmonar y el ventrículo derecho. En aproximadamente el 50% de los casos, los tumores pueden infiltrar transmuralmente el pulmón adyacente, la pared bronquial, los ganglios linfáticos o el miocardio; hay metástasis a distancia entre un 16-25% (pulmón, hueso, pleura y sistema nervioso central)^{3,4}.

Clínicamente puede presentarse con disnea, dolor torácico y tos. La presencia de hemoptisis, pérdida de peso, aumento de la VSG, fiebre o acropaquias deben hacer sospechar causa neoplásica. A la exploración física se puede evidenciar un soplo sistólico en foco pulmonar y signos de disfunción del ventrículo derecho^{4,5}.

La radiografía de tórax puede mostrar un aumento hiliar, pero el diagnóstico inicial se suele realizar con TC con contraste intravenoso, que permite visualizar el defecto endovascular. El hallazgo más habitual es un defecto con refuerzo variable conocido como «seudotrombo». El refuerzo variable dentro del defecto teóricamente descarta la presencia de trombo. Otros hallazgos en la TC pueden ser defectos lobulados, extensión extraluminal y metástasis (generalmente pulmonares y/o óseas). En algunos casos, la RM puede diferenciar más eficazmente el patrón del relleno endoluminal. Los defectos de relleno vascular que dilatan la luz vascular, que tienen un crecimiento extraluminal o que invaden estructuras adyacentes son generalmente malignos⁵.

En los últimos años el rol del PET/TC con 18F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa ha ganado peso para la diferenciación entre el TEP crónico y los sarcomas endoluminales. Un aumento de captación del defecto endoluminal sugiere malignidad. Los trombos endoluminales agudos no suelen aumentar la captación del marcador y los trombos crónicos pueden mostrar una actividad levemente aumentada⁶.

El pronóstico de estos pacientes es malo. La esperanza de vida tras la aparición de los síntomas es de 12 a 18 meses. La supervivencia al año es del 22% y a los 2 años del 7%².

El tratamiento de elección es el quirúrgico, pero solo es efectivo en caso de resección completa. La radioterapia

y quimioterapia adyuvantes suelen añadirse para completar el tratamiento, aunque su papel, así como la duración de la anticoagulación tras cirugía, no están claramente definidos^{2,4}.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

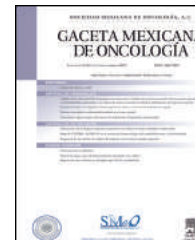
1. Mandelstamm M. Über primäre Neubildungen des Herzens. *Virchows Arch Pathol Anat.* 1923;245:43–54.
2. Furest I, Marín M, Escribano P, Gómez MA, Cortinac J, Blanquer R. Intimal sarcoma of the pulmonary artery: A rare cause of pulmonary hypertension [Article in Spanish]. *Arch Bronconeumol.* 2006;42:148–50.
3. Dornas AP, Campos FT, Rezende CJ, Ribeiro CA, Amaral NF, Corrêa A. Intimal sarcoma of the pulmonary artery: A differential diagnosis of chronic pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol.* 2009;35:814–8.
4. Ebner L, Huber A, Ott D, Christe A. Pulmonary intimal sarcoma: A rare differential diagnosis for arterial filling defects on a chest CT. *Acta Radiol Short Rep.* 2014;3:2–4.
5. Attinà D, Niro F, Tchouanté P, et al. Pulmonary artery intimal sarcoma. Problems in the differential diagnosis. *Radiol Med.* 2013;118:1259–68.
6. Scheffel H, Stolzmann P, Plass A, et al. Primary intimal pulmonary artery sarcoma: A diagnostic challenge. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:949–50.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es/gamo



CARTA AL EDITOR

Costo-efectividad de panitumumab

Cost-effectiveness of panitumumab



Sr. Editor:

Me dio mucho gusto encontrar en su gaceta el análisis de farmacoeconomía «Análisis de costo-efectividad de panitumumab + FOLFOX en CCRm RAS-WT» de Vargas et al., publicado en el volumen 14, número 05 de la GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA¹. No obstante, como consultora en economía de la salud, me llamaron la atención varios puntos metodológicos que ponen en duda la imparcialidad de la investigación, y por consiguiente, la validez de los resultados publicados.

Debido a que la perspectiva del estudio elegida por el autor es el Sistema de Salud Público de México, la *Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del cuadro básico y catálogo de insumos del sector salud en México*² nos indica que los resultados de un modelo de costo-efectividad deberían expresarse en costo incremental por año de vida ganado, calculado con la razón de costo-efectividad incremental (RCEI). Para ello, el Consejo de Salubridad General (CSG) establece el umbral de costo-efectividad en un PIB¹ per cápita, equivalente a \$154,497.65^{3,4}. Utilizando los propios datos de costos y efectividad de Vargas et al.¹, el cálculo de la RCEI de panitumumab en comparación con bevacizumab sería:

$$RCEI = \frac{\text{Costo Tratamiento A} - \text{Costo de Tratamiento B}}{\text{Efectividad Tratamiento A} - \text{Efectividad Tratamiento B}}$$

$$= \frac{\$1,048,009.42 - \$872,201.70}{3.47 \text{ años} - 2.80 \text{ años}} = \$262,399.5$$

De acuerdo con este análisis, vemos que la RCEI de panitumumab está por encima del umbral de costo-efectividad establecido para México por el CSG. A pesar de lo anterior, el resultado que el autor presenta omite esta información y parece señalar lo opuesto, al indicar que panitumumab tiene una «razón de costo-efectividad promedio» menor que la de bevacizumab.

¹ Producto Interno Bruto.

En un segundo análisis, se compararon los costos de cetuximab y panitumumab. Ahí se presentan 2 errores metodológicos fundamentales: 1) un estudio de minimización de costos válido debe demostrar que hay una equivalencia terapéutica entre los medicamentos a comparar. El estudio clínico ASPECCT⁵ fue realizado en una población distinta de la de Vargas et al., pues se trataba de pacientes *KRAS-WT refractarios a quimioterapia* (2 líneas o más), que no demuestra la equivalencia terapéutica en *primera línea de tratamiento en pacientes RAS-WT*. 2) Al no citar evidencia clínica que sustente la equivalencia de ambos productos en la población estudiada, para presentar conclusiones válidas sobre costo-efectividad de dichos productos en primera línea se requiere un análisis de los beneficios clínicos de los medicamentos en primera línea, además de sus costos, así como incluir análisis de sensibilidad para incorporar la incertidumbre en los resultados.

En vista de estos puntos, considero que sería un grave error basar una opinión sobre costo-efectividad de panitumumab en los análisis económicos presentados por Vargas et al. Se sugiere una revisión completa de la metodología de los estudios para determinar con mayor certidumbre la mejor distribución de recursos para pacientes con CCRm en el contexto mexicano.

Conflicto de intereses

Este artículo contó con el financiamiento de Merck S.A. de C.V. La autora tuvo independencia en el proceso de generación de ese mismo.

Referencias

1. Vargas Valencia JJ, Alva Esqueda ME. Análisis de costo-efectividad de panitumumab + FOLFOX en CCRm RAS-WT. GAMO. 2015;14:250–8.
2. Consejo de Salubridad General. En: Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del cuadro básico y catálogo de insumos del sector salud en México. México, DF: CSG; 2015.
3. INEGI. INEGI, 2015. [En línea] [consultado 8 Mayo 2016]. Disponible en: <http://cuentame.inegi.org.mx/poblacion/habitantes.aspx?tema=P>.
4. INEGI. Producto Interno Bruto, 2015. [En línea] [consultado 8 Mayo 2016]. Disponible en: <http://www.inegi.org.mx/sistemas/>

bie/cuadrosestadisticos/GeneraCuadro.aspx?s=est&nc=588&c=24492.

5. Price TJ, Peeters M, Kim TW, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): A randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:569–79.

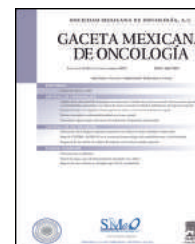
Eleanor Saunders

Saunders CONSULTING, Atlixco 42, Col. Condesa, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06140, Ciudad de México, México
Correo electrónico: saundersconsultingmx@gmail.com



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

www.elsevier.es/gamo



FE DE ERRORES

Fe de errores de «Prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa»



Erratum in «Prevalence of arthralgia and myalgia in patients with breast cancer treated with aromatase inhibitors»

Eduardo Téllez Bernal^{a,*}, Oscar Falcón Flores^b, Rosa María Méndez Tamariz^c, Rita Zalapa Velázquez^a, José Manuel Aguilar Priego^d y Alma Mendoza López^e

^a Oncología Médica, Unidad Médica Oncológica, Puebla, México

^b Departamento de Investigación, Hospital ISSSTEP, Puebla, México

^c Clínica del dolor, Hospital ISSSTEP, Puebla, México

^d Oncología Quirúrgica, Unidad Médico Oncológica, Puebla, México

^e Departamento de Investigación, Unidad Médica Oncológica, Puebla, México

En el artículo titulado «Prevalencia de artralgias y mialgias en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con inhibidores de la aromatasa» publicado en la Gaceta Mexicana de Oncología. 2016;15(3):116-120, se han detectado errores en la filiación de los autores. La filiación correcta es: ^a Oncología Médica, Unidad Médica Oncológica, Puebla, México; ^b Departamento de Investigación, Hospital ISSSTEP, Puebla, México; ^c Clínica del dolor, Hospital ISSSTEP, Puebla, México; ^d Oncología Quirúrgica, Unidad Médico Oncológica, Puebla, México; ^e Departamento de Investigación, Unidad Médica Oncológica, Puebla, México.

Véase contenido relacionado en DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.05.003>

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

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

1665-9201/\$ - see front matter

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.08.001>