

SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

VOLUMEN 15, NÚM. 5, SEPTIEMBRE-OCTUBRE 2016

ISSN: 1665-9201

INDEXADA EN SCOPUS • ARTEMISA • LILACS • IMBIOMED • PERIOD ICA-UNAM

EDITORIAL

El reto de la inmuno-oncología

ARTÍCULOS ORIGINALES

Supervivencia de cáncer cervicouterino escamoso y adenocarcinoma en pacientes atendidas en el Instituto Nacional del Cáncer, 2009-2013

Asociación del índice neutrófilo-linfocito y el estadio clínico en el diagnóstico inicial de melanoma

«No importa»: sexualidad femenina y cáncer de mama

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Consentimiento informado en Oncología. Reflexiones sobre su aspecto ético

Inclusión de nuevas tecnologías en los sistemas de salud públicos en México: Situación regulatoria

Desregulación de microARN en el cáncer: un enfoque terapéutico y diagnóstico

CASOS CLÍNICOS

Segundo primario en un paciente con antecedente de tumor germinal seminomatoso de testículo. Reporte del caso y revisión de la literatura

Prótesis combinada con retención magnética: presentación de un caso clínico

Síndrome de POEMS en un hombre de 36 años: reporte de caso

Infección por virus del papiloma humano: historia natural del cáncer de pene

CARTA AL EDITOR

Malformación arteriovenosa recurrente en cuero cabelludo



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 Diricio

Sociedad Mexicana de Oncología, A.C.

Peten número 501, Col. Vertiz Narvarte,

Ciudad de México, 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,

Ciudad de México.

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, Ciudad de México, 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, Ciudad de México. 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

- The challenge of immuno-oncology 261
Luis F. Oñate Ocaña et al.

ORIGINAL ARTICLES

- Survival of patients with squamous cell 263
cervical cancer and adenocarcinoma treated
in the National Cancer Institute. 2009-2013
Michael Villalobos C. et al.

- Association between neutrophil-lymphocyte 268
ratio and clinical stage at initial diagnosis of
melanoma
Christian Patricio Camacho Limas et al.

- «It doesn't matter»: Female sexuality and 278
breast cancer
M^a del Rocío Figueroa-Varela et al.

REVIEW ARTICLES

- Informed consent in oncology. Reflections on 285
its ethics
Alejandro Weber Sánchez

- Inclusion of new technologies in Mexican 292
public health systems: Regulatory situation
Francisco Javier Picó Guzmán et al.

- MicroRNA dysregulation in cancer: A 298
therapeutic and diagnostic approach
Luis Tume et al.

CLINICAL CASES

- Second primary in a patient with a history of 305
seminomatous germ tumour. Report of the
case and literature review
Mayra Cristina Galeana-Hernández et al.

Contenido

EDITORIAL

- El reto de la inmuno-oncología 261
Luis F. Oñate Ocaña et al.

ARTÍCULOS ORIGINALES

- Supervivencia de cáncer cervicouterino escamoso 263
y adenocarcinoma en pacientes atendidas en el
Instituto Nacional del Cáncer, 2009-2013
Michael Villalobos C. et al.

- Asociación del índice neutrófilo-linfocito 268
y el estadio clínico en el diagnóstico inicial de
melanoma
Christian Patricio Camacho Limas et al.

- «No importa»: sexualidad femenina y cáncer 278
de mama
M^a del Rocío Figueroa-Varela et al.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- Consentimiento informado en Oncología. 285
Reflexiones sobre su aspecto ético
Alejandro Weber Sánchez

- Inclusión de nuevas tecnologías en los sistemas de 292
salud públicos en México: Situación regulatoria
Francisco Javier Picó Guzmán et al.

- Desregulación de microARN en el cáncer: un 298
enfoque terapéutico y diagnóstico
Luis Tume et al.

CASOS CLÍNICOS

- Segundo primario en un paciente con antecedente 305
de tumor germinal seminomatoso de testículo.
Reporte del caso y revisión de la literatura
Mayra Cristina Galeana-Hernández et al.

Contents

Prosthesis combined with magnetic retention: 312
Presentation of a clinical case

Geyli Anayanci Santacruz Benítez et al.

POEMS syndrome in a 36 year old man: Report 318
of a case

Alicia Acosta Espinoza et al.

Human papillomavirus infection: Natural 323
history of penile cancer

Carlos Eduardo Aranda Flores

LETTER TO THE EDITOR

Recurrent arteriovenous malformation on the 327
scalp

Mayron D. Nakandakari et al.

Contenido

Prótesis combinada con retención magnética: 312
presentación de un caso clínico

Geyli Anayanci Santacruz Benítez et al.

Síndrome de POEMS en un hombre de 36 años: 318
reporte de caso

Alicia Acosta Espinoza et al.

Infección por virus del papiloma humano: 323
historia natural del cáncer de pene

Carlos Eduardo Aranda Flores

CARTA AL EDITOR

Malformación arteriovenosa recurrente en 327
cuero cabelludo

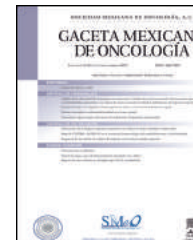
Mayron D. Nakandakari et al.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es/gamo



EDITORIAL

El reto de la inmuno-oncología

The challenge of immuno-oncology



Se ha descrito desde hace mucho tiempo que el sistema inmune (tanto el innato como el adaptativo) y las células neoplásicas de un tumor maligno coexisten en un equilibrio dinámico, y que la interacción entre los tumores en crecimiento y el sistema inmune puede desempeñar un papel determinante en el curso de las muchas enfermedades neoplásicas¹. El desarrollo de una neoplasia es un proceso gradual que le permite, paso a paso, desarrollar señales proliferativas, evadir los supresores del crecimiento, resistir la muerte celular, permitir la inmortalidad replicativa, inducir angiogénesis, reprogramar el metabolismo, evadir el sistema inmune, invadir, migrar, sobrevivir en ambientes adversos y establecer metástasis a distancia².

Adicionalmente, las neoplasias malignas presentan otra dimensión de un grado enorme de complejidad: el microambiente tumoral. Las células neoplásicas comparten un microambiente que no solo está constituido por ellas, sino que reclutan una miríada de células aparentemente normales que contribuyen al desarrollo de lo que llamamos «cáncer»³. Este «microambiente tumoral» está constituido por adipocitos, fibroblastos asociados a cáncer, células vasculares endoteliales, células endoteliales linfáticas, pericitos, y una gran variedad de células del sistema inmune (neutrófilos asociados al tumor, macrófagos asociados al tumor, células supresoras mieloides, megacariocitos, células dendríticas, linfocitos T y B de diversos tipos) y células troncales mesenquimatosas⁴.

El reconocimiento de la complejidad y variabilidad biológica del cáncer ha permitido el desarrollo de nuevas áreas de estudio y de nuevos tratamientos.

La teoría de la vigilancia inmune sugiere que el sistema inmune es capaz de eliminar de forma proactiva células anormales y prevenir la formación de cáncer. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con función inmune comprometida o suprimida están en mayor riesgo de desarrollar diversas neoplasias malignas. Por otro lado, el uso de agentes inmunosupresores se ha asociado con una mayor incidencia de ciertas neoplasias malignas¹. Cierta tipo de respuesta inflamatoria puede promover el crecimiento neoplásico, mientras que una respuesta inmune adaptativa

específica del tumor puede controlar el crecimiento del mismo. No obstante, las neoplasias malignas eventualmente pueden desarrollar la capacidad de evadir el sistema inmune, de tal suerte que el objetivo de la inmuno-oncología es estudiar la memoria inmune específica y el papel a largo plazo de la respuesta inmune adaptativa específica de antígenos neoplásicos así como sus mecanismos de evasión, con la intención de dirigirlos intencionadamente para lograr la regresión de una neoplasia maligna que sea persistente, que evite recurrencias y posiblemente permita la curación⁵.

Se ha investigado una gran variedad de enfoques terapéuticos desde el punto de vista de la inmunoterapia. Estos incluyen la administración de citocinas exógenas o vacunas que permitan el incremento del número de linfocitos T específicos de la neoplasia, la transferencia adoptiva de células T efectoras específicas de la neoplasia y la aplicación de una variedad de inhibidores de puntos de control (check-point) inmunes y agonistas de receptores activadores⁵. Las respuestas obtenidas con estos nuevos tratamientos han sido muy variables, en algunos casos muy buenas, de tal suerte que la inmuno-oncología resulta ser un área nueva de investigación básica y clínica que promete producir nuevos tratamientos antineoplásicos, menos tóxicos y más eficaces, capaces de ser utilizados en conjunto con los métodos terapéuticos tradicionales de la oncología, dígame cirugía, medicamentos citotóxicos y radiación ionizante.

La evasión del sistema inmune que logra una neoplasia maligna implica 3 etapas. La fase de *eliminación*, en la que el sistema inmune identifica y elimina satisfactoriamente las células neoplásicas; la fase de *equilibrio*, en la que el sistema inmune es incapaz de eliminar completamente todas las células neoplásicas, pero puede controlar su crecimiento hasta cierto punto; y la fase de *escape*, en la que el sistema inmune es ya incapaz de controlar la proliferación de las células neoplásicas debido a que los procesos evolutivos han permitido la selección de clones capaces de suprimir o evadir la respuesta inmune^{1,6}.

Se ha descubierto que existe una importante asociación entre el grado de infiltración por linfocitos dentro del tumor en pacientes con cáncer colorrectal⁷. Este hallazgo

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.11.002>

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/>).

ha llamado la atención sobre la inmunidad del huésped en el control del crecimiento de las neoplasias malignas. Recientemente se ha descrito que más infiltración tumoral por linfocitos T CD3+ y CD45RO+ se asocia con mejor pronóstico ajustando para cada etapa TNM⁷. Sin embargo, las diferentes subpoblaciones de linfocitos T varían en función y en cantidad en diversas regiones de la neoplasia⁷.

El enfoque tradicional de la inmunoterapia ha sido incrementar la presencia de células T específicas de tumor mediante la administración de las vacunas tumorales, citoquinas, y la transferencia adoptiva de TIL⁵.

Las citocinas son muy diversas, incluyendo interleucinas, factor de necrosis tumoral, quimiocinas, interferones, factores de crecimiento mesenquimal y adipocinas⁵. Algunos se han utilizado desde hace décadas, como la interleucina 2 que se emplea para el melanoma y el carcinoma renal, o el interferón alfa para melanoma, que producen activación de linfocitos T y de células NK. Otro ejemplo es el factor estimulante de colonias de neutrófilos y macrófagos que se utiliza para tratar la neutropenia, y que actúa activando las células presentadoras de antígenos y produciendo citocinas. Este es un campo muy diverso de investigación y la literatura está repleta de nuevos estudios que exploran la utilidad de estos mediadores del sistema inmune¹.

Las vacunas antineoplásicas se basan en la idea de incrementar la presentación de antígenos neoplásicos activando células T específicas de la neoplasia y linfocitos B. Estas vacunas pueden basarse en células, en péptidos, o pueden ser genéticas, basadas en ADN, ARN o vectores virales⁵. Los primeros estudios que evalúan la eficacia de estas vacunas han sido más bien desalentadores, pero actualmente existen diversas iniciativas basadas en estos conceptos que se encuentran en fase de investigación. Otro enfoque importante que se está explorando es desencadenar la activación inmune innata y la inflamación en el microambiente tumoral con interferón o agonistas de toll-like receptors^{1,5}.

Otras opciones de investigación corresponden a la comprensión de los mecanismos reguladores del sistema inmune: antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos, muerte celular programada 1, genase indoleamina-2,3-dioxygenasa, células T reguladoras, y las células supresoras de origen mieloide han llevado al desarrollo de agentes farmacológicos que pueden modular los llamados «puntos de control» inmunológico y producir depleción de células T reguladoras y células supresoras de origen mieloide. Estos inhibidores de «puntos

de control» inmunológico han generado excitación debido a que estos agentes parecen superar los mismos mecanismos que los tumores secuestran: el fin de suprimir la respuesta inmune antitumoral.

Algunas de estas ideas han dado como resultado nuevos medicamentos que han sido probados en estudios clínicos desde hace más de 20 años, mientras que otros enfoques son totalmente novedosos, aunque algunas estrategias consideradas como obsoletas están siendo reconsideradas con nuevos conceptos sobre el conocimiento del sistema inmune.

Referencias

1. Prendergast GC, Jaffee EM. Cancer immunotherapy: Immune suppression and tumor growth. Second ed London: Elsevier-Academic Press; 2013.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011;144:646–74.
3. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: Functions of cells recruited to the tumor microenvironment. *Cancer Cell*. 2012;21:309–22.
4. Balkwill FR, Capasso M, Hagemann T. The tumor microenvironment at a glance. *J Cell Sci*. 2012;125:5591–6.
5. Disis ML. Mechanism of action of immunotherapy. *Semin Oncol*. 2014;41:S3–13.
6. Makohon-Moore A, Iacobuzio-Donahue CA. Pancreatic cancer biology and genetics from an evolutionary perspective. *Nature Rev Cancer*. 2016 (online).
7. Scurr M, Gallimore A, Godkin A. T cell subsets and colorectal cancer: Discerning the good from the bad. *Cell Immunol*. 2012;279:21–4.

Luis F. Oñate Ocaña^{a,*}, Dolores Gallardo-Rincón^b
y Francisco Javier Ochoa Carrillo^c

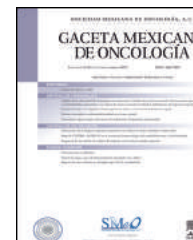
^a Subdirección de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

^b Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

^c Subdirección de Cirugía, 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: lfonate@gmail.com (L.F. Oñate Ocaña).



ARTÍCULO ORIGINAL

Supervivencia de cáncer cervicouterino escamoso y adenocarcinoma en pacientes atendidas en el Instituto Nacional del Cáncer, 2009-2013



Michael Villalobos C.^a, Carolina Wendling C.^b, Claudia Sierra H.^a,
Oscar Valencia C.^c, Marcela Cárcamo I.^{d,*} y Patricio Gayán P.^e

^a Registro Hospitalario, Instituto Nacional del Cáncer, Santiago, Chile

^b Unidad de Informática, Instituto Nacional del Cáncer, Santiago, Chile

^c Laboratorio Integrativo de Biomecánica y Fisiología del Esfuerzo, Escuela de Kinesiología, Universidad de los Andes, Santiago, Chile

^d Centro de responsabilidad de investigación, Instituto Nacional del Cáncer, Santiago, Chile

^e Subdirección de Desarrollo Institucional, Instituto Nacional del Cáncer, Santiago, Chile

Recibido el 16 de marzo de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer
cervicouterino;
Supervivencia;
Análisis de
supervivencia

Resumen

Introducción: Mundialmente, el cáncer cervicouterino es el cuarto tipo de cáncer más frecuente en mujeres, siendo la incidencia estimada de 528,000 nuevos casos anuales (2012). En Chile, se registraron alrededor de 1,000 casos nuevos durante el 2008. La tasa de mortalidad para el 2008 fue de 7.5 por 100,000 mujeres.

Objetivo: Describir la supervivencia global en pacientes con diagnóstico de cáncer cervicouterino entre el 2009 y el 2013 atendidas en el Instituto Nacional del Cáncer.

Material y método: Serie de casos. Se utilizaron las planillas de registro y software del Registro Hospitalario de Cáncer (2011). Se identificaron todas las pacientes pertenecientes al Servicio de Salud Metropolitano Norte, O'Higgins y Maule, diagnosticadas con cáncer cervicouterino en el 2009-2013. Para el análisis de supervivencia, se consideró como tiempo cero la fecha de diagnóstico mediante biopsia, y como evento, la fecha de defunción. Se realizó análisis de supervivencia según histología y estadios, utilizando método de Kaplan Meier. Las curvas de supervivencia se compararon mediante test de log-rank. Se consideró un nivel de confianza del 95%.

Resultados: La supervivencia global fue del 67.05% a 5 años. Según histología, la supervivencia global a 5 años fue del 67.33% para el escamoso y del 67.13% para el adenocarcinoma. La supervivencia global según estadio fue: del 90.40% etapa I, del 77.8% etapa II, del 47.4% etapa III y del 26.45% etapa IV.

* Autor para correspondencia. Avenida Profesor Zañartu 1010, Independencia, Santiago, Chile. Teléfono: +56 2 25757156.
Correo electrónico: marcelacarcamoi@gmail.com (M. Cárcamo I.).

KEYWORDS

Uterine cervical
neoplasm;
Survival;
Survival analysis

Conclusión: Las curvas de supervivencia calculadas en este trabajo son acordes a resultados logrados internacionalmente en centros oncológicos desarrollados. No existe diferencia estadísticamente significativa al considerar el tipo histológico.

© 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/>).

Survival of patients with squamous cell cervical cancer and adenocarcinoma treated in the National Cancer Institute. 2009-2013

Abstract

Introduction: Cervico-uterine cancer is the fourth most common type of cancer in women worldwide, with an estimated incidence of 528,000 new cases annually (2012). Around 1,000 new cases were registered in Chile during 2008. The mortality rate for 2008 was 7.5 per 100,000 women.

Objective: To report on the overall survival of patients with a diagnosis of cervico-uterine cancer treated in the National Cancer Institute between 2009 and 2013.

Materials and methods: A case series study using the records and Hospital Cancer Registry Software (2011). All patients belonging to the Salud Metropolitano Norte, O'Higgins and Maule Health Service diagnosed with cervico-uterine between the years 2009 and 2013 were identified. The variables taken into account for the analysis of survival were time zero, date of diagnosis by means of biopsy, and as event, the date of death. An analysis of survival according to histology and stages was performed using the Kaplan Meier method. The survival curves were compared using the Log-rank test. A confidence level of 95% was used.

Results: The overall survival at 5 years was 67.05%. According to histology, the overall survival at 5 years was 67.33% for squamous cell, and 67.13 for adenocarcinoma. The overall survival according to stage was: 90.40% stage I, 77.8% stage II, 47.4% stage III and 26.45% stage IV.

Conclusion: The calculated survival curves in this study are similar to the results achieved internationally in developed oncology centres. There is no statistically significant difference with the histology type.

© 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 una enfermedad oncológica que se origina en el epitelio del cuello del útero, con una lenta y progresiva evolución¹.

La Organización Mundial de la Salud reconoce 3 grupos de categorías de carcinoma de cérvix: el carcinoma de células escamosas, con el 70-80% de los casos; el adenocarcinoma con el 10-15% de los casos; y otros tumores, en la que incluye el carcinoma adenoescamoso, el basal adenoideo, adenoideoquístico y el indiferenciado que cubren el 10-15% restante²⁻⁴.

El cáncer cervicouterino se divide clínicamente en etapas utilizando la clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Este sistema clasifica la enfermedad según el nivel de diseminación en etapas de I a IV⁵.

A nivel mundial, el cáncer cervicouterino es el cuarto tipo de cáncer más común en las mujeres, con una incidencia estimada de 528,000 nuevos casos durante el año 2012. Alrededor del 85% de estos, se producen en regiones menos desarrolladas, incluyendo África del este, Melanesia, África Sur y Oriente. Por el contrario, las tasas más

bajas de esta enfermedad se observan en países desarrollados como Australia, Nueva Zelanda y Asia Occidental. En el África Oriental, el cáncer de cuello uterino es el más común dentro de todas las enfermedades oncológicas⁶.

En el año 2012, se estimaron 266,000 muertes por cáncer cervicouterino a nivel mundial, representando el 7.5% de todas las muertes por cáncer en la población femenina. Aproximadamente 9 de cada 10 (87%) muertes se producen en las regiones menos desarrolladas. La mortalidad varía 18 veces entre las diferentes regiones del mundo, con tasas que van desde menos de 2 por 100,000 en Asia Occidental, Europa Occidental y Australia / Nueva Zelanda a más de 20 por 100,000 en Melanesia y África⁶.

En Chile, la incidencia del cáncer cervicouterino, estimada por la Unidad de Cáncer del Ministerio de Salud, indica que en el año 2008 fue de cerca de 1,000 casos nuevos⁷. La tasa total de mortalidad para el mismo año fue de 7.5 por 100,000 mujeres y la tasa ajustada de 5.9 por 100,000 mujeres. Se estima que el 48.4% de las muertes se producen entre los 35 y los 64 años⁷.

En los últimos años se ha reducido la incidencia y la mortalidad del cáncer cervicouterino^{8,9}, en gran medida por el Programa Ministerial que incluye el examen de

Papanicolaou, con el que se puede detectar la enfermedad, incluso en etapas preclínicas. El cáncer cervicouterino está incluido dentro de las garantías explícitas en salud que son parte además de los objetivos sanitarios 2000-2010 y 2010-2020. Entre 2000 y 2011, Chile logró reducir la tasa de mortalidad de esta enfermedad de un 8.8 a 6.7⁷. Considerando la importancia del cáncer cervicouterino como causa de mortalidad, existen pocos estudios de supervivencia a nivel nacional, y menos asociada a la histología de esta enfermedad.

El objetivo principal de este estudio es describir la supervivencia global en pacientes pertenecientes al Servicio de Salud Metropolitano Norte, O'Higgins y Maule con diagnóstico de cáncer cervicouterino escamoso y adenocarcinoma entre los años 2009 y 2013, en el Instituto Nacional del Cáncer, así como secundariamente la supervivencia global según estadios y explorar si existe diferencia estadística según histología y etapas.

Material y método

Estudio descriptivo, serie de casos. Utilizando las planillas de registro junto con información entregada por el software del Registro Hospitalario (Registro Hospitalario de Comité®, sistema RHC) 2011, se identificaron a todas las mujeres diagnosticadas con cáncer cervicouterino y pertenecientes al Servicio de Salud Metropolitano Norte, O'Higgins y Maule entre los años 2009 y 2013. Se revisaron los sistemas informáticos del establecimiento (sistema RHC) y registro civil e identificación.

Los criterios de inclusión considerados fueron: pacientes que ingresaron al Instituto Nacional del Cáncer con diagnóstico de cáncer cervicouterino del tipo histológico carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma, desde el año 2009 al 2013, pertenecientes a Servicios de Salud Metropolitano Norte, O'Higgins y Maule. Se excluyeron mujeres con segundo cáncer primario y recidivas desde el año 2009.

La información se procesó, entre los años 2009 y 2010, en planilla excel y desde el año 2011 en el sistema RHC. Estos últimos datos fueron exportados a una planilla excel para su orden y correcto procesamiento.

Análisis estadístico

La variable respuesta fue el tiempo al evento, en este caso, el fallecimiento de las mujeres con cáncer cervicouterino. Otras variables a analizar fueron: edad, histología y etapas. Las variables cualitativas se reportaron como porcentajes, en tanto las variables cuantitativas lo fueron como promedios y desviación estándar. Para el análisis de la supervivencia, se consideró como tiempo cero la fecha de diagnóstico y como evento la fecha de defunción. Se realizó un análisis de supervivencia según histología y estadios, los cuales se calcularon mediante el método de Kaplan Meier y se exploró la comparación mediante el test de log-rank. Se consideró un nivel de confianza del 95%. Los datos se procesaron en el programa STATA 12.0 (versión 12.0, StataCorp LP, EE. UU).

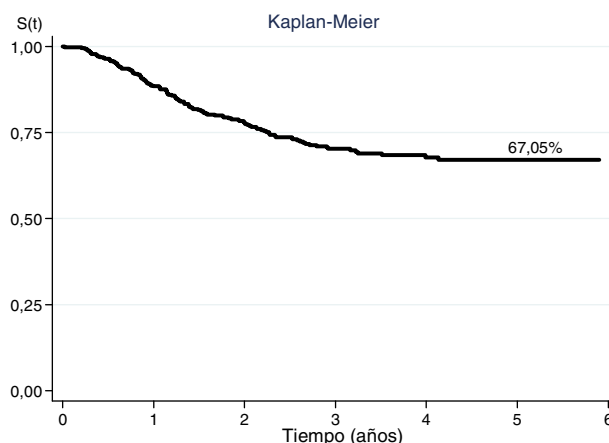


Figura 1 Supervivencia global de pacientes con cáncer cervicouterino.

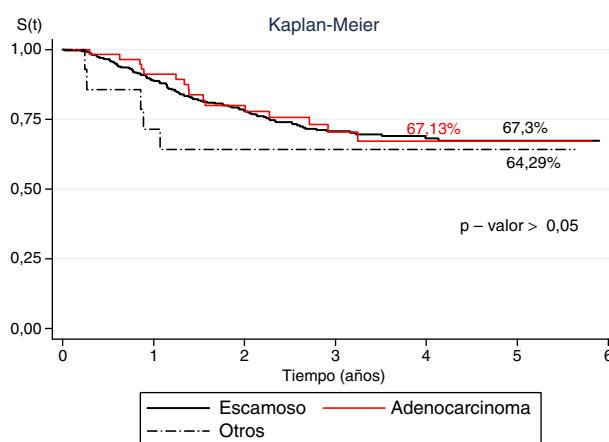


Figura 2 Supervivencia global de pacientes con cáncer cervicouterino, según histología.

Resultados

Se analizaron 453 pacientes: el 33.77% (153 pacientes) provenientes del Servicio Metropolitano Norte, el 32.45% (147 pacientes) de O'Higgins y el 33.77% (153 pacientes) del Maule. La edad promedio fue de 50.21 años (desviación estándar ± 13.96). El 83.22% (377 pacientes) presentaron histología escamosa. El 35.76% (162 pacientes) fueron clasificados en etapa estadio II (FIGO II) y el 38.19% (173 pacientes) presentaron etapa III (FIGO III), constituyendo ambas el 73.95% de los casos. El 4.25% de los casos estaba en etapa IV (FIGO IV).

La mediana de seguimiento fue 2.572 años. La supervivencia global fue del 67.05% a 5 años (fig. 1). Según histología, la supervivencia global a 5 años fue del 67.33% (377 pacientes) para el escamoso y del 67.13% (57 pacientes) para el adenocarcinoma (fig. 2). No se observaron diferencias estadísticamente significativas para esta variable ($p > 0.05$). La supervivencia global para las diferentes etapas fue: del 90.40% (93 pacientes) para la etapa I, del 77.8% (162 pacientes) para la etapa II, del 47.4% (173 pacientes) para la etapa III y del 26.45% (19 pacientes) para la etapa IV (fig. 3). Para los estadios, se observaron diferencias estadísticamente significativas, $p < 0.05$.

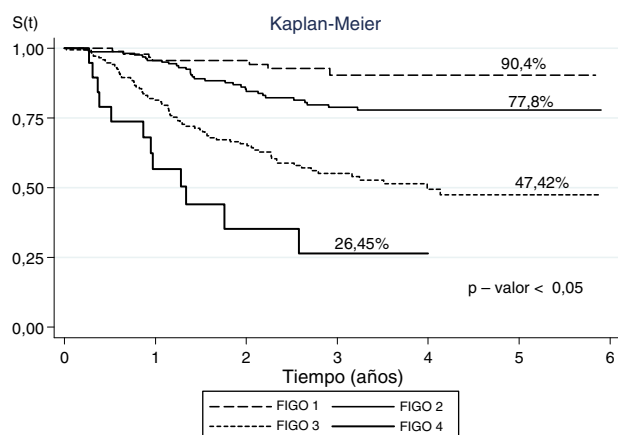


Figura 3 Supervivencia global de pacientes con cáncer cervicouterino, según clasificación FIGO.

Discusión

En el año 2012, el cáncer cervicouterino presentó 528,000 nuevos casos, ocupando el tercer lugar dentro de los cánceres. Mundialmente, es la cuarta causa de muerte en mujeres, con 266,000 muertes durante el mismo año⁵.

La supervivencia global en los EE. UU. para el periodo 2005-2011, fue de un 67.8% para este cáncer². Estudios aleatorizados reportan supervivencias que van desde un 68.9% a un 79%¹⁰⁻¹⁵. En este estudio, la supervivencia global alcanzó un 67.05%, cifra similar a las descritas anteriormente, recibiendo tratamientos similares: radio-quimioterapia, que de acuerdo a las investigaciones, demuestra beneficios, previniendo la muerte en este tipo de pacientes (HR 0.69, IC 95%: 0.61-0.77)¹⁶.

En las pacientes tratadas en el Instituto Nacional del Cáncer, por esta enfermedad, e independientemente de la histología y procedencia, en etapa localmente avanzada según FIGO, a saber aquellas con un tumor 1B2 y hasta 4A, reciben quimioterapia concomitante con radioterapia. Esta modalidad de tratamiento, incluida en canasta de prestación de garantías explícitas en salud para este cáncer, está avalada por la evidencia científica, que muestra que el tratamiento combinado mejora la supervivencia global, como también la supervivencia libre de recurrencia, ambas clínica y estadísticamente significativas. Cabe destacar que la revisión sistemática de 18 ensayos y 2,074 pacientes publicada en 2006 demostró que el tiempo y la intensidad de la dosis quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino antes de la radiación podría afectar el resultado, sin embargo aún hay datos heterogéneos, que necesitan de confirmaciones adicionales¹⁷.

Esta investigación describe una supervivencia global a 5 años de un 67.33% (377 pacientes) para células escamosas y de un 67.13% (57 pacientes) para el adenocarcinoma, encontrándose diferencias no estadísticamente significativas. Estos datos se asemejan a la supervivencia en mujeres mexicanas con este mismo tipo de cáncer, en las que se describen una supervivencia global de un 66.6% para el epidermoide y de un 74.73% para el adenocarcinoma. En este estudio tampoco existieron diferencias significativas¹⁸. Lo anterior refleja un comportamiento similar para estos 2 tipos de células epiteliales, aunque también se debe considerar

que la cantidad de pacientes clasificados según histología no es homogénea para el presente estudio, y que el estudio es exploratorio.

La supervivencia global para las diferentes etapas fue: del 90.40% (93 pacientes) para la etapa I, del 77.8% (162 pacientes) para la etapa II, del 47.4% (173 pacientes) para la etapa III y del 26.45% (19 pacientes) para la etapa IV (fig. 3). Para los estadios, se observaron diferencias estadísticamente significativas, $p < 0.05$. Según lo anterior, hasta el año 2013 se describe una supervivencia superior al 90% para el estadio I, donde la extensión de la enfermedad se limita al cuello del útero⁵. Por otro lado, en aquellas pacientes que presentan el compromiso de otros órganos afectados por este tipo de cáncer, como lo describe el estadio IV según la clasificación FIGO⁵, hasta el año 2008⁹, la supervivencia para ellas era escasa, asociada a una inminente mortalidad. Este estudio refleja un aumento en la supervivencia para este tipo de pacientes (en estadio IV), entregando una mejor esperanza de vida.

Un estudio realizado en el Hospital San José en el año 2008¹¹ muestra que la supervivencia de las pacientes en estadio I, a 5 años fue de un 78% (24 pacientes), en estadio II fue de un 60% (23 pacientes) y en estadio III fue de un 29% (58 pacientes). El estadio IV tuvo un 100% (3 pacientes) de mortalidad. En Chile, este cáncer tiene una mortalidad significativa en casos de diagnóstico tardío: en el año 2010 moría más de una mujer al día por esta causa¹⁹.

Pese a que la disminución de la mortalidad por este tipo de cáncer se ha logrado por los programas de tamizaje, mediante el examen de Papanicolaou, desafortunadamente en Chile la cobertura no ha alcanzado a cubrir el 80%, llegando a porcentajes que no superan el 67%²⁰, lo que implica que existan pacientes que presenten la enfermedad, pero que aún no han sido diagnosticados. Lo anterior deja la posibilidad de generar un diagnóstico en etapas tardías del cáncer cervicouterino, afectando la supervivencia global y específica para esta población.

Aunque actualmente el cáncer cervicouterino es una enfermedad incluida en el Plan de garantías explícitas en salud, genera una carga considerable en Chile, a pesar de los importantes avances conseguidos por el programa de control de la enfermedad. El estudio de carga de la enfermedad da cuenta que para el año 2004 se perdieron 12,860 DALY (AVISA) por la enfermedad, ocupando el lugar 22 (entre las principales causas de carga de enfermedad), en mujeres entre 20 y 44 años de edad y el lugar 19 en mujeres entre 45 y 59 años²¹.

Por último, las curvas de supervivencia calculadas en este trabajo son acordes a resultados logrados internacionalmente en centros oncológicos desarrollados. No hubo diferencias estadísticamente significativas al explorar por tipo histológico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

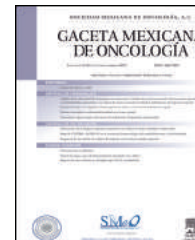
Agradecimientos

A los médicos, Dra. Leonor Moyano, Dra. Mónica Cuevas y Dr. Daniel Cancino por su colaboración en la revisión de

este manuscrito, así como también al equipo de Ginecología Oncológica, Radioterapia y Quimioterapia, del Instituto Nacional del Cáncer.

Referencias

1. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Cáncer de cuello uterino – Versión para profesionales de salud [consultado 23 Jul 2014]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cuello-uterino/pro>
2. Eurocytology. Tipos histológicos de cáncer de cuello uterino [consultado 29 Dic 2015]. Disponible en: <http://www.eurocytology.eu/es/course/469>
3. De Boer P, Adam JA, Buist MR, et al. Role of MRI in detecting involvement of the uterine internal os in uterine cervical cancer: Systematic review of diagnostic test accuracy. *Eur J Radiol.* 2013;82:e422–8.
4. American Joint Committee on Cancer. *AJCC: Cancer staging manual*. Sixth ed Chicago: Editorial Springer; 2002. p. 267–73.
5. Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO). Global guidance for cervical cancer prevention and control [consultado 17 Jul 2015]. Disponible en: http://www.figo.org/sites/default/files/uploads/wg-publications/gynec-cancer/English_version.pdf
6. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [consultado 30 Jul 2014]. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/pages/fact_sheets_cancer.aspx
7. Ministerio de Salud. Departamento de Estadísticas e Información de Salud. Estadísticas Vitales, Chile [consultado 30 Jul 2014]. Disponible en: http://www.inec.cl/canales/menu/publicaciones/calendario_de_publicaciones/pdf/21_12_10/vit_08211210.pdf
8. Solís CJ, Silva VM, Lleón PM, et al. Cáncer cérvico uterino estadio IIIB tratado con radioquimioterapia concomitante basada en cisplatino: experiencia inicial hospital Carlos Van Buren. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2007;72:11–9.
9. Sepúlveda VP, González CF, Napolitano RC, Roncone DE, Cavada CG. Cáncer de cuello uterino: Sobrevida a 3 y 5 años en hospital San José. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2008;73:151–4.
10. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Radiation therapy with and without extrafascial hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma: A randomized trial of Gynecologic Oncology Group. *Gynecol Oncol.* 2003;89:343–53.
11. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin radiation and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med.* 1999;340:1154–61.
12. Eifel PJ, Winter K, Morris M, et al. Pelvic irradiation with concurrent chemotherapy versus pelvic and para-aortic irradiation for high risk cervical cancer: An update of radiation therapy oncology group trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol.* 2004;22:872–80.
13. Landoni F, Manico A, Colombo A, et al. Randomized study radical surgery versus radiotherapy for stage IB-IIA cervical cancer. *Lancet.* 1997;350:535–40.
14. Chang TC, Lai CH. Randomized trial of neoadjuvant cisplatin, vincristine, bleomycin and radical hysterectomy versus radiation therapy for bulky stage IB and IIA cervical cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:1740–7.
15. Panici PB, Greggi S, Colombo A, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radical surgery versus exclusive radiotherapy in locally advanced squamous cell cervical cancer: Results from the Italian Multicenter Randomized Study. *J Clin Oncol.* 2002;20:179–88.
16. Green JA, Kirwan JJ, Tierney J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of uterine cervix (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; CD002225. DOI: 10.1002/14651858. CD002225.pub2.
17. Neoadjuvant Chemotherapy for Cervical Cancer Meta-analysis Collaboration (NACCCMA). Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced cervix cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;2:CD001774.
18. Flores Luna L, Zamora Muñoz S, Salazar Martínez E, Lazcano Ponce E. Análisis de supervivencia. Aplicación en una muestra de mujeres con cáncer cervical en México. *Salud Pública Méx.* 2000;42:242–51.
19. Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Defunciones, mortalidad observada y ajustada por tumores malignos según localización, por región y sexo. Chile 2000-2010 [consultado 10 Jul 2015]. Disponible en <http://www.deis.cl/defunciones-y-mortalidad-por-causas/>.
20. Sepúlveda C, Prado R. Effective cervical cytology screening programmes in middle-income countries: The Chilean experience. *Cancer Detec Prev.* 2005;29:405–11.
21. Ministerio de Salud de Chile. Subsecretaría de Salud Pública. Informe final estudio de carga de enfermedad y carga atribuible [consultado 10 Jul 2015]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl/epi/html/invest/cargaenf2008/Informe%20final%20carga.Enf.2007.pdf>



ARTÍCULO ORIGINAL

Asociación del índice neutrófilo-linfocito y el estadio clínico en el diagnóstico inicial de melanoma



Christian Patricio Camacho Limas^{a,*}, Raquel Gerson Cwilich^b,
María del Ángel Góngora Jurado^c y Marcos López Naveda^a

^a Servicio de Oncología Médica, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

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

^c Servicio de Patología Clínica, Centro Médico ABC, Ciudad de México, México

Recibido el 30 de junio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 10 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Índice
neutrófilo-linfocito;
Cáncer de piel

Resumen

Objetivos: Medir y comparar el índice neutrófilo-linfocito (INL) con la etapa clínica de melanoma en el momento del diagnóstico. Evaluar la asociación entre el INL en el momento del diagnóstico inicial de melanoma y el estadio clínico en distintas etapas en pacientes de un centro oncológico privado de la ciudad de México.

Métodos: Estudio observacional, analítico, retrospectivo; se incluyeron 63 expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma mediante la revisión del expediente clínico, todos ellos con diagnóstico de melanoma reportado por biopsia en un periodo comprendido entre 2002-2015.

Resultados: De los 63 pacientes estudiados se obtuvo una media del INL de 4.1 (DE 6.44) y una mediana de 2.7, se encontró una correlación de 58% entre el INL (> 2.7) y el desenlace de muerte en el subgrupo de pacientes en etapa clínica fue > IIA.

Conclusiones: El presente estudio muestra una tendencia a la asociación entre el INL (> 2.7) y la etapa clínica; sin embargo, no fue estadísticamente significativo por la limitante del tamaño de la muestra. Se encontró una correlación única con el subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada y un INL > 2.7 y el desenlace de muerte, no así en las demás variables (progresión y recurrencia). El presente trabajo es una muestra objetiva de que esta herramienta bioquímica es accesible, de bajo costo, y que podría aportar información pronóstica para el melanoma en etapa avanzada.

© 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. Servicio de Oncología Médica, American British Cowdray Medical Center, Centro médico ABC, Sur 128 N.º 143, Col. Las Américas, delegación Álvaro Obregón, C. P. 01120 Ciudad de México, México. Celular: +52 5514018577.

Correo electrónico: dr.camacholimas@gmail.com (C.P. Camacho Limas).

KEYWORDS

Melanoma;
Neutrophil-
lymphocyte ratio;
Skin cancer

Association between neutrophil-lymphocyte ratio and clinical stage at initial diagnosis of melanoma**Abstract**

Objectives: Measure and compare the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) with clinical stage of melanoma at diagnosis. To assess the association between NLR at initial diagnosis of melanoma and clinical stage at different stages of patients from a private cancer centre of Mexico City. **Methods:** An observational, analytical, retrospective study was conducted on 63 patients with a melanoma diagnosis by reviewing medical records. The study included all patients diagnosed with melanoma biopsy reported in the period from 2002 to 2015.

Results: Of the 63 patients studied, a mean LNR of 4.1 (SD 6.44) was obtained. The median was 2.7, and a correlation of 58% was found between LNR (> 2.7) and the outcome of death in the subgroup of patients in clinical stage $> \text{IIA}$.

Conclusions: This study shows a trend association between LNR (> 2.7) and clinical stage, which was not statistically significant due to the limited sample size. A single correlation was found with the subgroup of patients with advanced disease and an LNR > 2.7 and outcome of death, but not in the other variables (progression and recurrence). This work is objective biochemical proof that this accessible and inexpensive tool could provide prognostic information for advanced-stage melanoma.

© 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

Melanoma

El melanoma es un tumor derivado de la proliferación de melanocitos atípicos, con o sin la capacidad de producir pigmento, caracterizado por su gran capacidad de metástasis; produce una neoformación cutánea pigmentada, plana o exofítica, curable durante la etapa inicial pero que sin tratamiento es de rápido avance, pudiendo provocar metástasis linfáticas y hematógenas que provocan una alta mortalidad¹.

La mayoría de los melanomas se localizan en la piel (95%) y, menos frecuentemente (5%), en mucosas: oral o genital, retina y meninges. Un 3% de los pacientes desarrollan melanomas ocultos (enfermedad metastásica sin evidencia de tumor primario)².

El melanoma puede presentarse también como un tumor primario en otros órganos, como: tracto digestivo, sistema respiratorio, sistema nervioso central, coroides, mucosas bucal o vaginal, independientemente de la localización de las metástasis; además, puede desencadenar metástasis en la mayoría de los órganos, con una especial predilección por ganglios, pulmón, hígado y cerebro³.

Representa el 4% de todos los tumores malignos de la piel, aunque es el responsable del 80% de las muertes⁴.

Las tasas de melanoma han estado aumentando en los últimos 30 años; la frecuencia del melanoma es 20 veces mayor en los blancos que en los estadounidenses de raza negra⁵.

En general, el riesgo de padecer melanoma en el transcurso de la vida es de aproximadamente un 2% (uno en 50) para los blancos, un 0.1% (uno en 1,000) para los negros y un 0.5% (uno en 200) para los hispanos⁶.

El riesgo también aumenta con la edad (la edad promedio en el momento del diagnóstico es de 61 años). Pero el melanoma no es poco común incluso entre las personas menores de 30 años. De hecho, es uno de los cánceres más comunes en los adultos jóvenes (especialmente en mujeres jóvenes)⁷.

En México ocupa el tercer lugar entre los cánceres de la piel, con un 14.1%. Según las estadísticas del Instituto Nacional de Cancerología, ha aumentado hasta un 500% en los últimos años⁸.

Factores de riesgo

Edad

Puede aparecer a cualquier edad, aunque cada vez se diagnostican en gente más joven; la mayor frecuencia se concentra en la edad media de la vida. El 41% de los melanomas se diagnostican antes de los 55 años; en pacientes de más de 70 años son más frecuentes los melanomas variedad nodular y lentiginoso acral (58%), mientras que en jóvenes, son los de extensión superficial (74%).

También parece existir una correlación entre la edad y el grosor; los pacientes ancianos tienen un grosor Breslow mayor que los jóvenes⁹.

Sexo

Son más comunes en las mujeres, se encuentran con más frecuencia en las extremidades inferiores y en las zonas de mayor exposición al sol y, en general, tienen mejor pronóstico que en los varones, quienes presentan mayor mortalidad en comparación con las mujeres debido a que desarrollan melanomas en localizaciones de peor pronóstico y en etapas más avanzadas¹⁰.

Factor racial

Existe una mayor incidencia en personas rubias, pelirrojas y de ojos claros. Los pacientes de raza negra tienen una incidencia 10 veces menor que los de raza blanca¹¹.

Presencia de nevus

La existencia de un número elevado de nevus se correlaciona con una mayor probabilidad de padecer melanoma, sobre todo si existen nevus atípicos¹².

La existencia previa de un melanoma es otro factor de riesgo importante; el riesgo relativo de desarrollar un segundo melanoma es 70 veces superior al de desarrollar un primer melanoma¹³.

Factores genéticos

Ante la historia familiar de melanoma, existe un riesgo hasta 12 veces superior. En la actualidad se conocen 2 genes de susceptibilidad para el melanoma: el gen CDKN2A (p16), localizado en el cromosoma 9, y el CDK4, localizado en el cromosoma 14.

Luz solar y situación demográfica

Es más frecuente en zonas cercanas al ecuador. La exposición a la radiación ultravioleta aumenta de manera importante el riesgo de presentar melanoma; además, todas las longitudes de onda tienen peligro, siendo mayor en las que están entre 290-320 nm¹⁴.

Inmunodepresión

Tienen mayor riesgo de tener melanoma pacientes con leucemias, linfomas, trasplantes de órganos, infección por VIH o cualquier otra situación de inmunosupresión patológica o medicamentosa¹⁵.

Historia natural e histogénesis

Inicialmente tienen un crecimiento radial (lentigo maligno, melanoma de extensión superficial y acral lentiginoso) y después un crecimiento vertical, que implica un peor pronóstico por la posibilidad de invasión linfática y hematógena. En la fase de crecimiento radial, el comportamiento es indolente y con escasas posibilidades de diseminación, por lo que es curable desde el punto de vista quirúrgico¹⁶.

El crecimiento vertical suele seguir al radial, aunque a veces ocurre desde el inicio, como en el caso del melanoma nodular, donde casi no existe crecimiento radial, por lo que entraña un peor pronóstico¹⁷.

Con base en el crecimiento vertical se definen los niveles de invasión de Clark y las medidas de grosor tumoral de Breslow, siendo estos 2 parámetros los principales valores histológicos con valor pronóstico.

Tipos histopatológicos

Extensión superficial: más común a nivel mundial en el 80% de casos de raza blanca.

Lentigo maligno: más común en población mexicana y en edades avanzadas.

Acral lentiginoso: más común en personas de raza negra.

Nodular.

Tabla 1 Clasificación de Breslow

T1	< 1.0 mm
T2	1.01-2.0 mm
T3	2.01-4.0 mm
T4	> 4.0 mm

Hay otras formas menos frecuentes de melanoma: el melanoma de mucosas y el melanoma desmoplásico¹⁸.

El diagnóstico clínico de melanoma se basa en el reconocimiento y la identificación de la transformación de un nevus preexistente, por el crecimiento asimétrico, de bordes imprecisos y coloración abigarrada con áreas negras y áreas menos pigmentadas y azuladas que representan áreas de regresión.

Además de la sospecha clínica, el diagnóstico se realiza también con el apoyo de la dermatoscopia y otros métodos no invasivos, pero se confirma con la histopatología.

Al examinar una lesión pigmentada hay 5 características (ABCDE) que deben evaluarse: asimetría, borde irregular, coloración, diámetro (mayor de 6 mm) y elevación¹⁹.

Siempre, ante cualquier lesión sospechosa, se deberá realizar una biopsia, preferiblemente mediante una escisión localizada, y ser examinada por un patólogo experimentado para determinar la etapa clínica (EC). Una vez confirmado el diagnóstico, se realizará un estudio de extensión para descartar metástasis a distancia, el cual tiene que ser exhaustivo en las áreas ganglionares de drenaje y, en general, en toda la piel.

Entre los factores que afectan el pronóstico clínico se encuentran: el espesor o grado de infiltración del melanoma, el índice mitótico, la presencia de infiltración tumoral de linfocitos, el número de nódulos linfáticos regionales implicados y la ulceración o hemorragia en el sitio primario²⁰.

La clasificación clínica se fundamenta en si el tumor se ha diseminado a los ganglios linfáticos regionales o a sitios distantes. En el caso de la enfermedad confinada al sitio primario, cuanto mayor sea el espesor y la profundidad de la infiltración local del melanoma, mayor será la probabilidad de metástasis en los ganglios linfáticos o metástasis sistémica y el pronóstico será más precario. El melanoma se puede diseminar mediante extensión local a sitios distantes a través de los ganglios linfáticos o rutas hematógenas. Cualquier órgano puede verse comprometido por metástasis, pero los pulmones y el hígado son sitios comunes.

La EC se determina mediante el examen histológico, el grosor vertical de la lesión en milímetros (clasificación de Breslow; [tabla 1](#)), o por el grado anatómico de la infiltración local (clasificación de Clark; [tabla 2](#)).

En cuanto al tratamiento del melanoma, la biopsia de ganglio centinela no es recomendable en estadios IA o IB por el tamaño de sus lesiones. Si el ganglio centinela es negativo, la disección ganglionar linfática no está indicada; los pacientes en estadio III basados en un ganglio centinela deben someterse a una disección linfática completa de la cadena ganglionar.

Los pacientes con ganglios clínicamente positivos sin evidencia radiográfica de metástasis a distancia deben ser tratados con escisión amplia de sitio primario y una disección linfática completa de la cadena ganglionar involucrada.

Tabla 2 Clasificación de Clark (grado de invasión)

Grado I	Lesiones que solo implican a la epidermis (melanoma in situ; no es una lesión invasiva)
Grado II	Infiltración de la dermis papilar, pero no alcanza la interfase papilar reticular de la dermis
Grado III	Infiltración que ocupa y se expande a la dermis papilar, pero no penetra la dermis reticular
Grado IV	Infiltración de la dermis reticular, pero no en el tejido subcutáneo

La mayoría de los pacientes con enfermedad in situ o en etapas tempranas del melanoma alcanzará la curación por la escisión primaria; sin embargo, los pacientes con lesiones desmoplásicas se encuentran en gran riesgo de recurrencia local. La radiación adyuvante seguida de cirugía puede considerarse para mejorar el control local; si los márgenes se mantienen positivos luego de una cirugía bien realizada, el uso de radioterapia debe ser considerado en pacientes seleccionados (IIB).

En pacientes con melanoma en etapas iniciales, con ganglios negativos, que se encuentran en alto riesgo (estadios IB o II, grosor de 1.0 mm o menos con ulceración negativa), las opciones de tratamiento son evaluación clínica u observación.

En pacientes con ganglios negativos en estadio IIB o IIC, las opciones son evaluación clínica, observación o altas dosis de interferón alfa.

Para pacientes en estadio III las opciones recomendadas son observación e interferón; el interferón alfa pegilado es una alternativa a la dosis alta de interferón en estadio III con resección completa con ganglios centinelas positivos y/o clínicamente positivos.

En la enfermedad metastásica a distancia (estadio IV) el tratamiento depende de si la enfermedad es limitada (reseccable) o diseminada (irreseccable). En el caso de enfermedad limitada se hará la resección, en pacientes con un sitio único de metástasis visceral, un periodo breve de observación o tratamiento sistémico seguido por chequeos repetidos es apropiado para poder seleccionar adecuadamente a los pacientes. Se puede ofrecer tratamiento adyuvante a la resección; para la enfermedad diseminada la terapia sistémica, la incorporación a un ensayo clínico o el tratamiento de soporte serán los tratamientos utilizados. Se encuentran disponibles varias opciones: ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, vemurafenib, dabrafenib (en casos de mutación BRAF600), inhibidores de MEK, quimioterapia como dacarbazina, temozolomida, cisplatino, paclitaxel y carboplatino²¹.

La recomendación del tratamiento de primera línea se basa en diversos factores, incluyendo mutaciones en BRAF, tiempo de evolución de la enfermedad y presencia o ausencia de sintomatología asociada a la enfermedad, es decir, el estado funcional medido por escalas como Karnofsky o ECOG; en el caso de metástasis cerebrales, el tratamiento

es prioritario para evitar hemorragia intratumoral, convulsiones o disfunción neurológica.

Inflamación y cáncer

Peter Rous fue el primero en reconocer que el desarrollo del cáncer involucra alteraciones en el ADN («iniciación»), un daño irreversible y que puede persistir en el tejido normal de manera indefinida hasta que ocurra una segunda estimulación («promoción»), que resulta de la exposición de las células «iniciadas a químicos irritantes, factores liberados en el sitio de heridas, resección parcial de un órgano, hormonas, irritación crónica e inflamación²².

Funcionalmente muchos promotores inducen la proliferación celular, reclutan células inflamatorias, incrementan la producción de radicales libres, por el daño oxidativo del ADN, y reducen la reparación de este ADN dañado.

La alteración de los programas de reparación y muerte celular ocurre en tejidos expuestos a inflamación crónica, dando lugar a la replicación del ADN y a la proliferación de células que han perdido su capacidad de controlar su crecimiento normal.

Sin embargo, la inflamación crónica parece deberse a la persistencia de factores iniciadores que causan daño al ADN o a la falla en los mecanismos requeridos para resolver la respuesta inmune.

Para entender la conexión entre la inflamación y el cáncer se pueden distinguir 2 procesos:

- Una vía extrínseca: dirigida por las condiciones inflamatorias o infecciosas que aumentan el riesgo de desarrollar cáncer.
- Una vía intrínseca: dirigida por alteraciones genéticas que son capaces de desarrollar inflamación y cáncer (activación de oncogenes por mutación, rearrreglos cromosómicos y la inactivación de genes supresores del tumor).

Estas 2 vías convergen, lo que resulta en la activación de factores de transcripción, principalmente factor nuclear-kappa B, transductor de señal y activador de la transcripción 3 y el factor 1 α inducido por hipoxia. En células tumorales, estos factores de transcripción coordinan la producción de mediadores inflamatorios, incluyendo citosinas y quimiocinas, así como la producción de la ciclooxigenasa 2 (que, a su vez, resulta en la producción de prostaglandinas).

Estos factores reclutan y activan diversos leucocitos, más notablemente las células del linaje mielomonocítico; las citosinas activan los mismos factores clave de transcripción en las células inflamatorias, las células del estroma y las células tumorales, lo que resulta en más producción de mediadores inflamatorios, generando así un microambiente inflamatorio óptimo para el desarrollo del cáncer²³.

Existe una fuerte evidencia en estudios genéticos realizados en ratones de que las células del sistema inmune adaptativo llevan a cabo la vigilancia y pueden eliminar tumores incipientes; este proceso es llamado «inmun edición»; la respuesta inmune innata, manifestada como inflamación, es crucial para la iniciación de la respuesta inmune adaptativa.

En neoplasias clínicamente evidentes, las respuestas inmunitarias adaptativas eficaces se suprimen a través

de la activación de varias vías; un ejemplo de esto es la diferenciación y la activación de células dendríticas, que son iniciadoras clave de la respuesta inmune adaptativa, son inhibidas por señales (tales como la IL-10), presentes en el microambiente tumoral, además los tumores son frecuentemente infiltrados por células T reguladoras, que suprimen las respuestas inmunitarias adaptativas e innatas²⁴.

Índice neutrófilo-linfocito

La inflamación es un componente crítico en la progresión del tumor. Se sabe ahora que el microambiente tumoral, orquestado por células inflamatorias, es un participante esencial en el proceso neoplásico, promoviendo la proliferación, la supervivencia y la migración de las células neoplásicas²⁵.

Las células tumorales producen varias citosinas y quimioquinas, como la interleucina 6, la interleucina 8, el factor estimulante de colonias de granulocitos y el factor inhibitorio de la migración de los macrófagos, que activan y reclutan neutrófilos de la sangre periférica hacia el estroma del tumor, estimulando la progresión tumoral.

Los neutrófilos promueven el crecimiento tumoral y la angiogénesis al liberar distintos mediadores de la inflamación, como el factor de crecimiento endotelial vascular y la metaloproteínasa^{9,26}.

Los neutrófilos generan especies de radicales libres, óxido nítrico y arginasa, los cuales interfieren en la función de los linfocitos T. Además, estas células promueven que el tumor tenga un comportamiento más agresivo, facilitando la inestabilidad genómica y favoreciendo el crecimiento tumoral²⁷.

Por otra parte, un aumento en el número de linfocitos dentro del estroma tumoral se asocia a una mejor supervivencia en varios procesos malignos, lo cual indica que inicialmente el sistema inmune induce una respuesta en relación con el tumor, controlando su crecimiento.

Existen marcadores bioquímicos de respuesta inflamatoria, incluyendo citosinas, proteína C reactiva, el índice neutrófilo-linfocito (INL) y el índice plaquetas-linfocitos, los cuales han sido incorporados en el score pronóstico en distintos tipos de cáncer, tales como el cáncer gástrico, el cáncer pulmonar de células no pequeñas, el cáncer de ovario, el colangiocarcinoma, el carcinoma hepatocelular, el cáncer pancreático y el cáncer nasofaríngeo²⁸.

El INL se propone como un balance entre el estado inflamatorio protumor y el estado inmunológico antitumoral, cuya elevación ha sido reconocida como indicador de peor pronóstico y metástasis en cáncer²⁹.

El INL se define como el recuento absoluto de neutrófilos dividido por el recuento de linfocitos, obtenido a través de un equipo automatizado. Estudios anteriores han demostrado que un INL elevado está asociado a un aumento en la concentración de varias citosinas proinflamatorias, que consecuentemente provocan un daño al ADN celular³⁰.

Aunque ya se ha corroborado el impacto negativo de un INL elevado, estos estudios difieren en los puntos de corte para establecer un INL normal. Mientras algunos estudios categorizan a los pacientes de acuerdo con intervalos de INL (tertiles, cuartiles, quintiles), otros utilizan puntos de corte definitivos de este (INL > 2.5, INL > 2.7, INL > 3, INL > 4).

Además, estudios de países occidentales a menudo utilizan un punto de corte elevado de INL comparado con países orientales, lo que refleja la variación de un rango normal en el conteo de neutrófilos y leucocitos dependiendo de la raza³¹.

En un estudio realizado en el 2014 por The National Health and Nutrition Examination Survey, el INL se estudió en relación con variables personales y demográficas: raza (hispana, blancos no hispanos, negros no hispanos, otros no hispanos), sexo, nivel educativo, comorbilidades, índice de masa corporal, seguridad social, alcoholismo y tabaquismo. Se incluyeron 9,427 muestras de sujetos y se obtuvieron los resultados que exponemos a continuación.

La media del valor absoluto de neutrófilos fue de 4.27×10^3 cél/ μ L, y el de linfocitos fue de 2.14×10^3 cél/ μ L. En cuanto al INL, la media fue de 2.15.

El INL en sujetos negros no hispanos e hispanos tuvo una media de 1.76 (IC 95% 1.71-1.81) y 2.08 (IC 95% 2.04-2.12), respectivamente, comparado con los sujetos blancos no hispanos, en los que la media del INL fue de 2.24 (IC 95% 2.19-2.28; $p < 0.0001$). Se demostró que no hubo diferencia significativa del INL en cuanto a sexo, educación, seguridad social y hábito de ingerir bebidas alcohólicas. En cuanto al índice de masa corporal, sí hubo una correlación positiva: a mayor índice de masa corporal, mayor será el INL. Asimismo, el INL se vio afectado en personas que padecían diabetes mellitus y enfermedades cardiovasculares³².

Metodología

Justificación del estudio

Actualmente se ha trabajado incansablemente para identificar biomarcadores que puedan predecir manifestaciones clínicas, pronóstico o factor predictivo en los pacientes con cáncer.

Dentro de estos marcadores bioquímicos se encuentra el INL, que representa un índice de fácil determinación, de bajo costo y un marcador altamente reproducible, cuyos componentes (conteo de neutrófilos y linfocitos absolutos) son medidos frecuentemente en la biometría hemática.

Sin embargo, no existen estudios suficientes que evalúen la asociación entre el INL y el melanoma, teniendo como consideración especial el estadio clínico.

Dado que se ha encontrado asociación del INL y otros modelos de neoplasias, se consideró necesario explorar si existía una asociación entre el INL y el estadio clínico en pacientes con melanoma.

Planteamiento del problema

En una muestra de expedientes de pacientes de un centro oncológico privado de la ciudad de México con diagnóstico de melanoma maligno (2002-2015) se buscará si existe una asociación entre el INL y la EC en el momento de su diagnóstico.

Pregunta de investigación

¿Existe una asociación entre el INL y la EC en pacientes con melanoma?

Hipótesis principal

El aumento del INL se asocia con estadios clínicos avanzados de melanoma en el momento del diagnóstico.

Objetivos principales del estudio

- Medir y comparar el INL con la EC de melanoma en el momento del diagnóstico.
- Evaluar la asociación entre el INL en el momento del diagnóstico y el estadio clínico en distintas etapas del diagnóstico inicial de melanoma.

Objetivos secundarios del estudio

- Comparar el INL encontrado en este estudio con otros índices pronósticos, como la clasificación de Breslow y Clark.
- Evaluar si existe correlación entre el INL y los diferentes desenlaces clínicos de la enfermedad (muerte, recurrencia, progresión).
- Evaluar si existe correlación entre el INL y los diferentes subtipos histológicos del melanoma en el momento del diagnóstico.

Métodos y materiales

Se realizó una búsqueda intencionada de expedientes en el sistema electrónico de pacientes con diagnóstico de melanoma reportado por biopsia.

Y para la valoración de la biometría hemática se obtuvieron resultados del sistema electrónico.

Universo y unidad del estudio

Universo: todos los pacientes con diagnóstico de melanoma reportado por biopsia en un periodo comprendido entre 2002-2015.

Unidad: expedientes revisados de pacientes con diagnóstico de melanoma reportado por biopsia.

Diseño del estudio

Observacional, analítico, retrospectivo.

Criterios de inclusión del estudio

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma por biopsia mayores de 18 años.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma en cualquiera de sus estadios clínicos, reportado por biopsia.
- Expedientes de pacientes que cuenten con estudios de laboratorio de no más de una semana de diferencia con respecto a la fecha de la biopsia del diagnóstico.

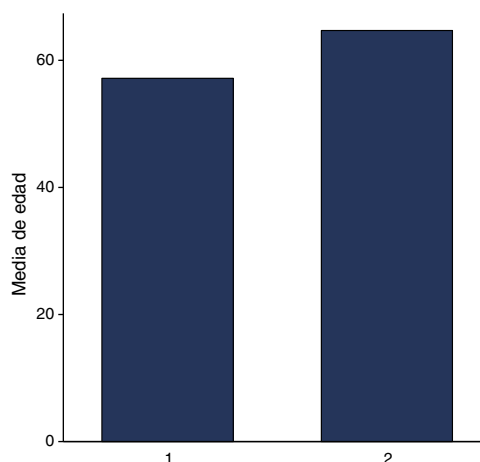


Figura 1 Características sociodemográficas.

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma que cuenten con resultados de una biometría hemática completa.
- Reportes de pacientes que en el momento del diagnóstico inicial de melanoma inicien como melanoma metastásico y que no contaron con los índices de Breslow y Clark.

Criterios de exclusión del estudio

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma que no se encuentren en el sistema electrónico en el momento de la recolección de los datos del estudio.
- Expedientes de pacientes con reporte de melanoma in situ reportado por biopsia.
- Expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma en los que no se reporte la clasificación de Breslow y Clark (excepto melanoma metastásico).

Resultados

Estadística descriptiva

Características sociodemográficas

Se incluyeron 63 expedientes de pacientes con diagnóstico de melanoma. El 47.6% (30/63) representó a mujeres y el 52.3% (33/63) a hombres, con una edad promedio general de 61.07 años (DE 14.42). En cuanto a la edad, en mujeres el promedio fue de 57.13 años (DE 15.41 años), y para los hombres, la edad promedio fue de 64.67 años (DE 14.7 años). Respecto a su etnicidad, el 44.4% (28/63) correspondían a raza blanca y el 54% (35/63) a raza hispana (fig. 1).

Por localización del tumor primario

La localización del tumor primario se observó con más frecuencia en piel, con un 61.9%, de los cuales el 15.8% (10/63) se presentaron en piel de extremidad superior, junto con la región de la cabeza y el cuello, con un 14.3% (9/63). El resto correspondió a sitios como piel de la extremidad inferior y región torácica, con 6.3% (4/63) y 11.1% (7/63), respectivamente. Solo en un 6.3% (4/63) no se pudo especificar la región en la piel.

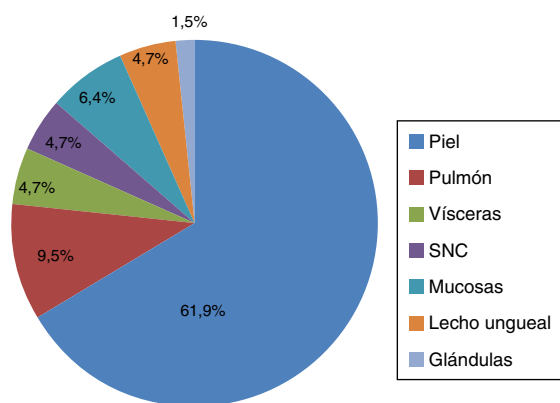


Figura 2 Localización del sitio primario del tumor.

Tabla 3 Etapa clínica al diagnóstico inicial

Etapa clínica	Número	Porcentaje
IA	13	20.63
IB	7	11.11
IIA	5	7.94
IIB	3	4.76
IIC	4	6.35
IIIA	10	15.87
IIIB	1	1.59
IVA	5	7.94
IVB	1	1.59
IVC	14	22.22
Total	63	100

En cuanto a los sitios diferentes a piel, se encontró que el pulmón ocupó el lugar más frecuente de localización, con un 9.5% (6/63), seguido de la localización visceral y el sistema nervioso central, con un 4.7% (para cada uno).

El 6.35% (4/63) se localizó en mucosas y el 4.7% (3/63) en el lecho ungueal. Y con una menor frecuencia en general, solo el 1.5% (1/63) se localizó en glándulas (fig. 2).

Etapa clínica

Se obtuvo un 31.7% (20/63) en EC I, un 18.9% (12/63) en EC II, un 17.3% (11/63) se clasificaron como EC III y un 31.6% (20/63) como EC IV. En la tabla 3 se observa de manera desglosada cada EC.

Características anatomopatológicas

Tipo histológico del melanoma. De las 63 biopsias estudiadas, el 30.1% (19/63) se reportó como tipo nodular, el 22.2% (14/63) como extensión superficial, el 17.4% (11/63) como lentiginoso acral y el 12.6% (8/63) se clasificó en la categoría de otros (como epiteloide, fusocelular).

Con menor frecuencia se reportaron lentigo maligno y de la mucosa (en un 3.1% [2/63] y un 1.5% [1/63], respectivamente). Cabe señalar que un 12.6% (8/63) de las biopsias no reportó tipo histológico (fig. 3).

Breslow y Clark. De los 63 reportes de anatomía patológica estudiados, el índice de Breslow se documentó en el 73% de los pacientes (46/63) en el momento del diagnóstico, obteniéndose un promedio de 1.9 mm (± 1.58). El mayor índice en un paciente fue de 6.5 mm, y el menor, de 0.11 mm. Solo

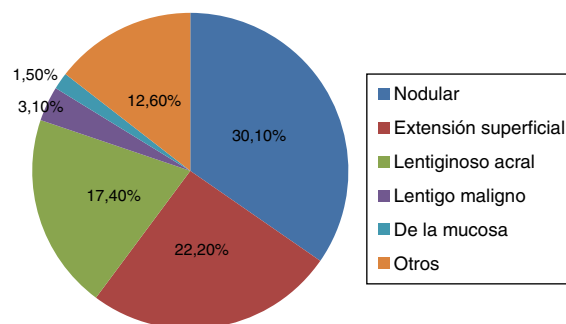


Figura 3 Tipos histológicos del melanoma.

Tabla 4 Índice de Clark

Índice de Clark	Número	Frecuencia (%)
2	10	21.73
3	12	26.98
4	16	34.78
5	8	17.3
Totales	46	100

Tabla 5 Evaluación del ganglio centinela

Ganglio centinela	Frecuencia	%
Ausente	37	71.15
Presente	15	28.85
Totales	52	100

Tabla 6 Mediana de cuenta de leucocitos totales

Medida	Media	DE	Mediana
Valor reportado	7,331.7	2,709.6	6,500

el 73% (46/63) de los pacientes contaba con un índice de Clark reportado por biopsia. La frecuencia de pacientes de acuerdo con el índice de Clark se muestra en la tabla 4.

Ganglio centinela. El procedimiento del ganglio centinela de la muestra de pacientes del estudio fue realizado en 52 (82.5%) de ellos; las frecuencias reportadas pueden observarse en la tabla 5.

Características de laboratorio

Conteo de células blancas e INL, incluyendo todas las EC.

De los 63 pacientes estudiados y que contaron con biometría hemática completa se obtuvo una media de $7.3 \times 10^3/\mu\text{L}$ (DE $2.7 \times 10^3/\mu\text{L}$) en la cuenta de células blancas.

Leucocitos totales. Hablando específicamente de neutrófilos absolutos y su porcentaje, se obtuvo una media de $5.0 \times 10^3/\mu\text{L}$ (DE $2.7 \times 10^3/\mu\text{L}$) y una media de 65.16% (DE 11.76%), respectivamente (tabla 6).

Neutrófilos absolutos. La información sobre los neutrófilos absolutos puede consultarse en la tabla 7.

Linfocitos absolutos. En cuanto al INL, de los 63 pacientes se obtuvo una media de 4.1 (DE 6.44) y una mediana de 2.7 (tabla 8).

Índice neutrófilo-linfocito. Se analizaron las medias de INL de acuerdo con la EC reportada en el estudio (tabla 9; fig. 4).

Tabla 7 Mediana de cuenta de neutrófilos absolutos

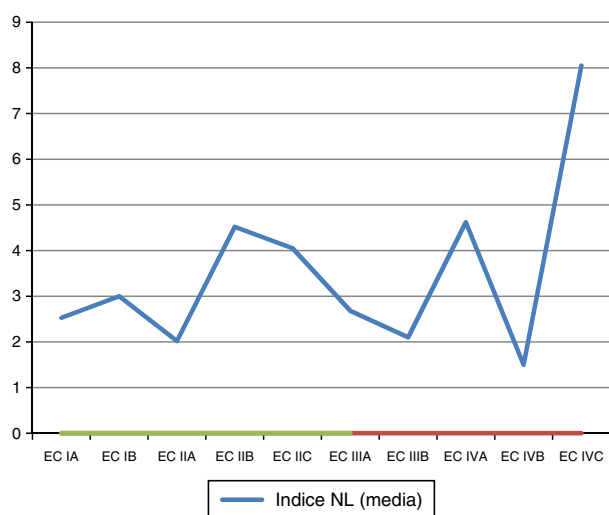
Medida	Media	DE	Mediana
Valor reportado	5,00	2,713.3	4,200

Tabla 8 Mediana de cuenta de linfocitos absolutos

Medida	Media	DE	Mediana
Valor reportado	1,642.8	566.1	1,600

Tabla 9 Mediana del índice linfocito-neutrófilo

Medida	Media	DE	Mediana
Valor reportado	4.14	6.44	2.7

**Figura 4** Índice linfocito-neutrófilo relacionado con la etapa clínica al diagnóstico inicial del melanoma.

Estadística inferida

Se generó una variable tomando en cuenta a pacientes en EC avanzada (> IIA) y el INL con los valores > 2.0 y > 2.7, encontrándose una tendencia de asociación con el punto de corte del INL > 2.7 (tabla 10).

Al buscar una asociación con el INL existe una tendencia a presentar una asociación entre el INL (> 2.7) y estar en una EC avanzada (> IIA) (OR de 2.72; IC 95% 0.85-8.88); sin embargo, no fue estadísticamente significativa ($p = 0.057$).

Pruebas de correlación

Se evaluó la correlación entre el INL y el desenlace clínico: muerte, recurrencia, progresión.

En este estudio se encontró una correlación del 58% (una magnitud alta de acuerdo con los criterios Gillrod) entre el INL (> 2.7) y el desenlace de muerte en el subgrupo de pacientes en EC > IIA. Se encontró correlación entre el INL de 2.7 y el desenlace de muerte en el subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada (EC > IIA) con una correlación alta (58%) ($p = 0.0005$).

Al realizar la búsqueda de asociación entre el INL > 2.7 (establecido como mediana en este estudio) y una EC avanzada (> IIA) se encontró que existe una tendencia (OR de 2.72; IC 95% 0.85-8.88); sin embargo, esta no es estadísticamente significativa ($p = 0.057$).

Al realizar pruebas de correlación entre el INL (> 2.0) y los diversos desenlaces clínicos, no se encontró correlación estadísticamente significativa.

Se decide realizar un análisis de correlación entre el INL (> 2.7) y los índices de Clark y Breslow, no encontrando correlación estadísticamente significativa.

A su vez, realizamos un análisis de correlación entre el INL (> 2.0) y los índices de Clark y Breslow, no encontrando correlación estadísticamente significativa.

Por último, se buscó correlación entre el INL > 2.7 y la presencia de los patrones de presentación del melanoma en el momento del diagnóstico (extensión superficial, ulcerado, nodular, lentiginoso, acral), no encontrando correlación estadísticamente significativa entre estos subtipos y el INL.

Se analizó también la correlación entre el INL > 2.0 y la presencia de los patrones de presentación del melanoma en el momento del diagnóstico (extensión superficial, ulcerado, nodular, lentiginoso, acral), no encontrando correlación estadísticamente significativa entre estos subtipos y el INL.

No se obtuvieron correlaciones por no contar con el tamaño suficiente de muestras.

Discusión

Al elaborar el siguiente trabajo se realizó una búsqueda sistematizada de manera electrónica en la base de datos PubMed, donde se encontraron 730 artículos desde el año 1976 hasta julio del 2015, en donde se incluían las siguientes palabras: *neutrophil*, *lymphocyte*, *ratio* y *cancer*.

Para este protocolo se establecieron 2 puntos de corte; el primero, de acuerdo con la raza, obtenido en el estudio ya mencionado, por lo que se optó por recomendar un INL de 2.0, ya que la mayoría (54%) de los pacientes incluidos son hispanos.

El segundo, al realizar el análisis estadístico, en el que se tomó como punto de referencia un INL de 2.7 (según la mediana), ya que no se logró obtener una media (promedio) por la gran dispersión de datos debido a que la mayoría de los pacientes analizados se encontraba en EC con indicación quirúrgica como método definitivo curativo, es decir, no existía evidencia de enfermedad al realizarse la medición del INL.

Se realizó un subanálisis de acuerdo con los distintos escenarios clínicos, iniciando con las etapas tempranas en las que, de acuerdo con la literatura, la supervivencia estimada a los 10 años de los pacientes con melanomas t1 es de aproximadamente un 92%, en comparación con solo el 50% de los pacientes con melanomas t4. Del mismo modo, la ulceración es un fuerte predictor en pacientes con melanoma, con tasas de supervivencia a 5 años del 71% para t4a, en comparación con el 53% de los melanomas T4b.

Las debilidades del estudio son que es un análisis retrospectivo y que existieron sesgos de selección, por lo que no se pudieron demostrar los objetivos de este estudio, aunque

Tabla 10 Mediana del índice linfocito-neutrófilo relacionado con la etapa clínica al diagnóstico inicial del melanoma

EC	IA	IB	IIA	IIB	IIC	IIIA	IIIB	IVA	IVB	IVC
N	13	7	5	3	4	10	1	5	1	14
Media	2.53	3	2.02	4.83	4.05	2.68	2.1	4.62	1.5	8.05
DE	1.39	1.01	1.04	4.52	3.16	0.86	-	4.87	-	12.5

si se pudo obtener una correlación del INL y el desenlace de muerte, lo cual pudiera evidenciar un factor pronóstico independiente, siempre y cuando pueda reproducirse esta asociación en estudios prospectivos e incluso con intervención terapéutica.

Actualmente se ha descrito y estudiado el INL en otras neoplasias: cáncer gástrico, tumores sólidos, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, linfomas, cáncer cervicouterino, cáncer hepático y sarcomas de tejidos blandos, entre otras.

Existe evidencia en otras neoplasias, como en el caso del sarcoma de tejidos blandos, donde se evaluó el papel del INL en escenario preoperatorio y se correlacionó el índice elevado > 2.3 con una disminución en la supervivencia libre de recurrencia ($p=0.031$), y en la estimación de supervivencia global ($p=0.007$), como factor pronóstico independiente, sustentando el aumento con la enfermedad activa.

Conclusiones

El presente estudio evidencia una tendencia a la asociación entre el INL > 2.7 y la EC (sin embargo, no fue estadísticamente significativo por la limitante del tamaño de la muestra).

Se encontró una correlación única con el subgrupo de pacientes con enfermedad avanzada y un INL > 2.7 y el desenlace de muerte, no así en las demás variables (progresión y recurrencia).

Es necesario realizar estudios prospectivos para determinar el papel del ILN en el melanoma, tomando en cuenta los resultados de este estudio, y finalmente poder incluir o descartar este parámetro bioquímico como un marcador pronóstico o probablemente predictivo.

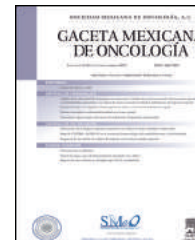
Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- De la Fuente-García A, Ocampo-Candiani J. Melanoma cutáneo. *Gac Med Mex*. 2010;146:126–35.
- Frias Ancona G, Ortiz Hidalgo C, Lara Hernández ME. Estudio epidemiológico de melanoma maligno en el *American British Cowdray Medical Center*. *An Med (Mex)*. 2011;56:196–204.
- American Cancer Society. Melanoma. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
- Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/info-tipos-cancer/melanoma>
- Masloski JE, Piat GL, Lujan AM. Melanoma: metaanálisis. *Rev Posgrado Vía Cátedra Med*. 2008;183:9–16.
- Herrera NE, Aco AY. El melanoma en México. *Rev Esp Med Quir*. 2010;15:161–4.
- National Cancer Institute. PDQ. Melanoma. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2015.
- National Comprehensive Cancer Network. Melanoma. NCCN; 2015. Disponible en: <https://www.nccn.org>
- Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420:867–9.
- Mantovani A. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454:436–45.
- Louise M. Hematología clínica. Teoría y procedimientos. México: Manual Moderno. 1.^a ed. 2006.
- Williams KK. Atlas of Hematology. 8.^a ed. New York: McGraw-Hill; 2011.
- Spangrude GJ. When is a stem cell really a stem cell? *Bone Marrow Transplant*. 2003;32 Suppl 1:S7.
- Bainton DF. Distinct granule populations in human neutrophils and lysosomal organelles identified by immuno-electron microscopy. *J Immunol Methods*. 1999;232:153–68.
- Manascero AR. Atlas de morfología celular, alteraciones y enfermedades relacionadas. 15.^a ed. Buenos Aires: CEJA; 2003.
- Beckman Coulter. Coulter® LH 750. Analizador hematológico. Tríptico de información general del equipo. Disponible en: <http://www.dicipa.com.mx/PDF/Laboratorio%20C3%ADnco/2%20Hematolog%C3%ADa/LH%20750.pdf>
- Zandecki M, Genevieve F, Gerard J, Godon A. Spurious counts and spurious results on haematology analysers: A review. Part II: White blood cells, red blood cells, haemoglobin, red cell indices and reticulocytes. *Int J Lab Hematol*. 2007;29:21–41.
- Hijiya N, Onciu M, Howard SC, et al. Utility of automated counting to determine absolute neutrophil counts and absolute phagocyte counts for pediatric cancer treatment protocols. *Cancer*. 2004;101:2681.
- Cealie H, Dinkelaar RB, van Gelder W. Examination of peripheral blood films using automated microscopy; evaluation of Diffmaster Octavia and Cellavision DM96. *J Clin Pathol*. 2007;60:72.
- Carr HJ, Rodak BF. Atlas de hematología clínica. 3.^a ed. Madrid: Editorial Panamericana; 2011.
- Szkander A, Gerger A, Liegl-Atzwanger B, et al. The derived neutrophil/lymphocyte ratio predicts poor clinical outcome in soft tissue sarcoma patients. *Am J Surg*. 2015;210:111–6.
- Kuang DM, Zhao Q, Wu Y, et al. Peritumoral neutrophils link inflammatory response to disease progression by fostering angiogenesis in hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011;54:948–55.
- Mallapa S, Sinha A, Gupta S. Preoperative neutrophil to lymphocyte ratio > 5 is a prognostic factor for recurrent colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2013;15:323–8.
- Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: A systematic review and metaanalysis. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106, dju124.
- Cho H, Hur HW, Kim SW, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother*. 2009;58:15–23.

26. Brahmer JR. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366: 2455–65.
27. Ribas A. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol.* 2013;31: 616–22.
28. Taube JM. Association of PD-1 PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5064–74.
29. Wolchok JD. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013;369:122–33.
30. Curti BD. Clinical deployment of antibodies for treatment of melanoma. *Mol Immunol.* 2015;67 2 Pt A:18–27, <http://dx.doi.org/10.1016/j.molimm.2015.01.025>
31. Azab B, Camacho-Rivera M, Taioli E. Average values and racial differences of neutrophil lymphocyte ratio among a nationally representative sample of United States subjects. *PLoS One.* 2014;9:e112361.
32. Viers BR, Boorjian SA, Frank I, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with advanced pathologic tumor stage and increased cancer-specific mortality among patients with urothelial carcinoma of the bladder undergoing radical cystectomy. *Eur Urol.* 2014;66:1157–64.



ARTÍCULO ORIGINAL

«No importa»: sexualidad femenina y cáncer de mama



M^a del Rocío Figueroa-Varela^{a,*}, María Elena Rivera-Heredia^b
y María del Refugio Navarro-Hernández^c

^a Universidad Autónoma de Nayarit, Tepic, Nayarit, México

^b Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México

^c Universidad Autónoma de Nayarit, Tepic, Nayarit, México

Recibido el 16 de junio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 11 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Psicooncología;
Sexualidad;
Cáncer de mama

Resumen El presente trabajo aborda una aproximación empírica de un área poco estudiada que se refiere a la sexualidad de las mujeres enfermas de cáncer de mama. Se parte del supuesto de que la imagen y la conceptualización del manejo de la corporalidad y la sexualidad, sobre todo en mujeres que crecen y habitan en el medio rural y semirural, está asociada a ideas tradicionales sobre el ser mujer; según las cuales el ejercicio de la sexualidad es considerado un pecado, lo que implica que esta no sea reconocida como una dimensión del desarrollo humano y que forma parte de la calidad de vida de las personas.

El estudio realizado es de carácter descriptivo y transversal. Se aplicó a 120 mujeres diagnosticadas con algún tipo de cáncer de mama y son pacientes del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit. El instrumento aplicado fue EORT-C30, el cual evalúa la calidad de vida, y el QLQ-BR23 que explora la imagen corporal, funcionamiento y disfrute sexual y con perspectiva de futuro.

De los resultados más importantes es que la sexualidad es un tema evadido, tanto por las enfermas y los terapeutas como por el sector médico de Oncología. Persisten los mitos y tabúes con relación a la sexualidad y la maternidad; consideran a esa área como no importante y la relación conyugal provoca estrés, ansiedad y preocupación, aspectos que se suman a la lucha por la sobrevivencia al cáncer. Por ello, la atención psicooncológica debe enfocarse en estos aspectos con ética para mejorar la calidad de vida.

© 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/>).

KEYWORDS

Psycho-oncology;
Sexuality;
Breast cancer

«It doesn't matter»: Female sexuality and breast cancer

Abstract This paper addresses an empirical approach of an understudied area related to the sexuality of women with breast cancer. It is based on the assumption that the body image and

* Autor para correspondencia. Perla 31 Fracc. Las Brisas Tepic, C.P. 63117 Nayarit, México. Teléfono: +52 311 743 44 41.
Correo electrónico: marofiva@hotmail.com (M.d.R. Figueroa-Varela).

the sexuality is associated with traditional ideas about being a woman, especially women living in a rural and semi-rural environment. In that context the exercise of sexuality is considered like a sin and it is not recognised as a dimension of human development, or an aspect of quality of life.

A descriptive, cross-sectional study was conducted on 120 women participants diagnosed with some form of breast cancer, and treated in the State of Nayarit Cancer Centre. The EORTC30 and QLQ-BR23 questionnaires were used to evaluate quality of life, body image and sexual functioning.

The most important outcomes point to sexuality being an avoided issue, both for the patients and medical oncologists. Myths and taboos persist regarding sexuality and motherhood; women said that the area was unimportant for them. Marital relationships cause stress, anxiety and worry that add to the struggle for survival with cancer, thus the psycho-oncological care should focus on these aspects to improve the quality of life.

© 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 sexualidad es parte inherente a toda la vida psicosocial de las mujeres, incluso con cáncer de mama. Algunas veces la afectación de los cuerpos femeninos, cuando son diagnosticados con alguna enfermedad, se perciben solo como objetos que medicar para recuperar la salud, y se olvida en su tratamiento de las secuelas orgánicas y afectivas que modifican su identidad, y la propia relación con el cuerpo, la pareja y la sexualidad¹ de las mujeres enfermas. Ahora bien, es conocido que con relación a la sexualidad, las mujeres en México aún la consideran un tabú²; por lo tanto hay represión e inhibiciones de su expresión. La imagen y conceptualización del manejo de la corporalidad y la sexualidad, sobre todo la de aquellas que crecen y se desenvuelven en ambientes rurales y semirurales, están asociadas a ideas tradicionales sobre el *ser mujer*, las cuales se han denominado y explicado mediante el concepto de «marianismo»³.

El marianismo es el proceso cultural en el cual hay prevalencia de roles de género tradicionales, y en el cual la religión, como la católica, juega un papel definitorio para formular identidades sociales⁴ y donde el ideal de mujer está representada por la Virgen María. Esto es, a las mujeres se las educa con la Virgen María como ideal o modelo: una mujer preñada sin ejercicio de la sexualidad y que estoicamente sufre las críticas y el rechazo social. Así, su rol femenino porta ideales como la sumisión, la modestia y la humildad, el sacrificio por los hijos y una perspectiva de interdependencia y cuidado de su familia, comunidad y tradiciones³. Por estas regulaciones sociales y religiosas se establece que la sexualidad es solamente para fines reproductivos. Por ello, la intimidad con la pareja también se regula desde el exterior del hogar. Además, los cuerpos femeninos no deben someterse a escrutinio ni exploración por ninguna persona, ni siquiera por otras mujeres.

Bajo estos preceptos, el ejercicio de la sexualidad puede ser considerado como *un pecado*, y hay prescripción de la abstinencia sexual. Esto implica el no reconocimiento de la sexualidad como una dimensión del desarrollo humano

y área integrada en la calidad de vida de una persona⁵. Este aspecto se hace crítico conforme avanza la edad de las mujeres, de tal forma que entre los 59 y los 89 años, no se reconocen como sujetos de fantasías o deseos sexuales y se sienten restringidas en esta área, dados los aspectos socioculturales estigmatizantes del ejercicio de la sexualidad entre adultos mayores⁶. Asimismo, cuando se tienen padecimientos como el cáncer, la sexualidad prevalece aún como un tema tabú, y si bien se pueden tener afectaciones o disfunciones, por vergüenza, temor o falta de información resulta por lo general un tópico no abordado por las pacientes⁵.

Las mamas o senos, atributos sexuales que ayudan a definir un cuerpo femenino, tienen también una representación social más allá de su funcionalidad, formas y medidas que, en concreto, implica vivir la maternidad y el placer. Por ello, el miedo a perder las mamas por una intervención quirúrgica: se cree que cambiará la *condición de mujer*, al perder la potencialidad de atracción sexual hacia su pareja o bien, la de procrear o de amamantar⁷, mismos roles altamente valorados por las mujeres.

En México, en una investigación sobre mujeres con intervenciones quirúrgicas por cáncer de mama⁸, se dice que, en las parejas, la relación conyugal está bajo mucha presión; con relaciones sexuales desprovistas de deseo y placer, que se vivencian como una obligación o como medio para mantener su posición social en la relación marital. Esto podría explicar el reporte de *la sexualidad como tabú* en las mujeres mexicanas. En específico, las pacientes con cáncer de mama *no reportan tener problemas* o no parecen estar interesadas en la satisfacción sexual², y centran su preocupación sobre la enfermedad del cáncer en sí, y no tanto en el impacto que pudieran tener los cambios en su configuración física. La imagen corporal reconfigurada no es relacionada con el ejercicio de la sexualidad, o con el atractivo atribuido a sí mismas o, más aún, con el que fueran percibidas por sus parejas. Así también, se encontró que si bien puede existir en algunas de las mujeres con cáncer de mama poco interés por el coito, la mayoría de las pacientes prefieren y desean la proximidad y el contacto físico, incluso las pacientes con cáncer en fase terminal⁵.

Cabe mencionar que los tratamientos médicos para el cáncer tienen efectos secundarios, entre ellos la fatiga o dolor y, en específico, la sequedad vaginal⁹; además se pueden presentar problemas de miedo o expectativas exigentes, enojo o culpa. Estos sentimientos, si se presentan en el momento del ejercicio del acto sexual, pueden llevar a la disfunción sexual, temática evitada en el diálogo de las mujeres, que reportan no disfrutar del acto coital y muestran vergüenza al ser cuestionadas sobre ello¹⁰. Entonces, los efectos secundarios de la quimioterapia afectan el ejercicio activo de la sexualidad y, por lo general, no son tópicos comentados con el equipo médico tratante para su resolución¹¹ y, por ende, se desatiende la atención integral para la recuperación de la salud.

Este último aspecto es importante destacarlo, puesto que es común identificar la relación coital como la expresión de la sexualidad en una pareja, y se olvida que solo es una de las manifestaciones del erotismo humano. Por lo tanto, es plausible entender que si las mujeres consideran como parte de su deber conyugal «someterse» a la relación coital, se está afectando la percepción de sí mismas y de su calidad de vida. Esto puede generar diversas presiones en su relación de pareja que las puede llevar a la ruptura, lo que incrementa el estrés experimentado debido al proceso de hacer frente al embate del cáncer.

Debido a esta problemática en la atención integral de las mujeres con cáncer de mama, se efectuó esta investigación, con el objetivo de identificar la satisfacción de la sexualidad que tienen las mujeres en tratamiento de cáncer de mama y su relación con la satisfacción de su corporalidad. Esta investigación es parte de un proyecto de mayor alcance, donde se evaluaron otros aspectos asociados con la calidad de vida en estas pacientes.

Materiales y método

Se efectuó un estudio descriptivo y transversal, con una muestra no probabilística por conveniencia de 120 mujeres diagnosticadas con algún tipo de cáncer de mama y que estaban recibiendo atención médica en el Centro Estatal de Cancerología de Nayarit, ubicado en Tepic, ciudad del interior de México.

Se aplicó el instrumento EORT-C30¹² que evalúa la calidad de vida; el módulo denominado QLQ-BR23¹², en donde se explora la imagen corporal (4 reactivos), funcionamiento y disfrute sexual (3 reactivos) y perspectivas de futuro (un reactivo). Además se recuperan síntomas derivados de los efectos sistémicos de la terapia (5 reactivos); síntomas en la zona del pecho (4 reactivos); síntomas en el brazo (3 ítems) y uno de preocupación por pérdida de cabello. Las respuestas al instrumento son del tipo Likert, de 4 opciones que se puntúan como nada (1), poco (2), bastante (3) y mucho (4).

Con respecto a la dimensión de satisfacción de la sexualidad, se cuestiona sobre las últimas 4 semanas previas a la aplicación de la encuesta: 1) hasta qué punto estuvo interesada en el sexo, 2) si tuvo vida sexual activa (con o sin relaciones sexuales) y 3) si era sexualmente activa, hasta qué punto disfrutó del sexo. Con respecto a la satisfacción sobre la corporalidad se cuestiona: 1) si se ha sentido menos atractiva desde el punto de vista físico como resultado de su enfermedad o tratamiento; 2) si hay sensación

de menos femineidad como resultado de su enfermedad o tratamiento; 3) la dificultad para verse sin ropa y 4) si se ha sentido insatisfecha con su cuerpo. El instrumento fue adaptado por Cerezo et al. en 2012¹⁰ para la población mexicana, que reportó adecuadas propiedades psicométricas. Además, los comentarios sobre esta temática que eran vertidos cuando se les hacían las preguntas se registraban en una bitácora de campo.

La edad de las participantes varió en un rango de 21 a 87 años de edad; en su mayoría vivían en pareja ($n = 78$; 65%) y se dedicaban al hogar ($n = 92$; 77%). La escolaridad con mayor frecuencia referida fue la secundaria con 48 casos (40%). La década en donde reportaron inicio de su tratamiento por cáncer de mama se sitúa entre los 41 y 50 años, con 43 casos (36%). El proyecto general fue evaluado y aprobado por el Comité de Bioética e Investigación del Centro de Cancerología, y se cuidaron los procesos éticos para obtener el consentimiento informado y preservar la identidad de las participantes.

Resultados

Para la dimensión evaluada mediante el módulo QLQ-BR23, la confiabilidad de la dimensión de satisfacción con la vida sexual fue de $\alpha = 0.91$ para los 3 elementos o reactivos; con respecto a la dimensión de satisfacción con la corporalidad se obtuvo una consistencia interna de $\alpha = 0.904$ para los 4 ítems: esto indica que ambas dimensiones tienen alta confiabilidad. Las frecuencias de las respuestas, así como los datos estadísticos descriptivos, se observan en la [tabla 1](#).

La pregunta con relación a sentirse «menos atractiva desde el punto de vista físico como resultado de la enfermedad o tratamiento» obtuvo el puntaje medio más alto: esto indica que si hay la sensación de ser menos atractiva desde que están en tratamiento por cáncer de mama, si bien el 85% de las mujeres comentaron sentirse bastante o muy satisfechas con su imagen corporal ($X = 81.8$, $DE = 29$) [ver [tabla 1](#)]. Con respecto a la sexualidad, el puntaje medio más bajo fue a la pregunta de si tenían una vida sexual activa: esto refleja que, en lo general, ellas se percibieron muy poco activas en esta esfera de su vida o bien no tuvieron actividad sexual, en el 51% de los casos ($X = 19.9$; $DE = 24.3$) y, de las que sí tuvieron actividad sexual, solo el 15% disfrutó de ella.

Para determinar si estas respuestas eran independientes del azar y no estaban relacionadas, se efectuaron análisis de las frecuencias mediante la prueba de ji cuadrada; se indica en las figuras las que sí muestran significación estadística. Así, con relación a la dimensión de satisfacción con su cuerpo, al pasar por los tratamientos como cirugía, quimioterapia y radioterapia, los resultados con importancia estadística [$\chi^2(70) = 111.624$, $p < 0.001$] de acuerdo con diferentes niveles de la escolaridad que reportaron, se muestran en la [figura 1](#), donde se observa tendencia a sentirse más insatisfechas las que tienen menor escolaridad.

En cuanto a esta insatisfacción con su corporalidad y las personas con las que viven, se observa tendencia a reportar mayor insatisfacción en aquellas mujeres que viven con sus hijos u otros familiares, que en aquellas que viven solo con sus parejas ([fig. 2](#)).

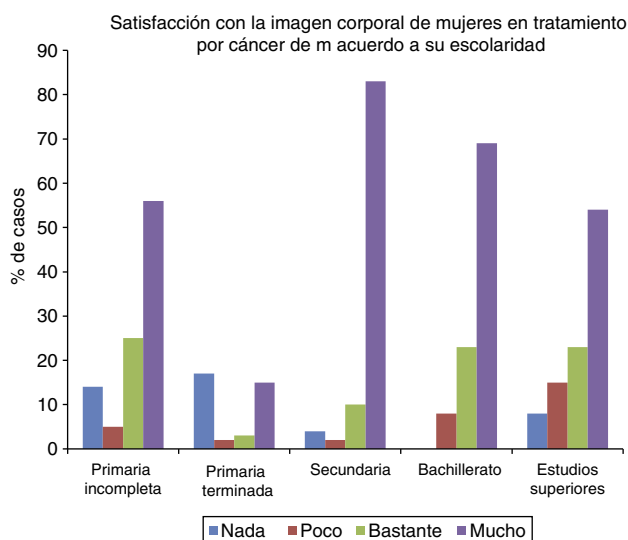
Tabla 1 Datos estadísticos descriptivos sobre dimensiones de satisfacción de la sexualidad y la imagen corporal de mujeres que están bajo tratamiento por cáncer de mama

Reactivo/respuestas		Nada	Poco	Bastante	Mucho	X	DE
Se ha sentido menos atractiva desde el punto de vista físico como resultado de enfermedad o tratamiento	<i>fq</i>	81	14	12	13	1.64	1.04
	%	67.5	11.7	10.0	10.8		
Se ha sentido menos femenina como resultado de enfermedad o tratamiento	<i>fq</i>	90	11	8	11	1.5	.97
	%	75.0	9.2	6.7	9.2		
Le resulta difícil verse sin ropa	<i>fq</i>	88	14	6	12	1.52	.98
	%	73.3	11.7	5.0	10.0		
Se siente insatisfecha con su cuerpo	<i>fq</i>	84	20	5	11	1.53	.94
	%	70.0	16.7	4.2	9.2		
Satisfacción con la imagen corporal ^a	<i>fq</i>	10	8	19	83	81.8	29
	%	8.3	6.7	15.8	69.2		
Hasta qué punto estuvo interesada en el sexo en último mes	<i>fq</i>	67	39	7	7	1.62	.84
	%	55.8	32.5	5.8	5.8		
Hasta qué punto tuvo vida sexual activa	<i>fq</i>	61	48	6	2	1.56	.67
	%	50.8	40	5	1.7		
Interés y actividad sexual ^a	<i>fq</i>	67	39	7	4	19.9	24.3
	%	57.3	33.3	6	3.4		
Hasta qué punto disfrutó del sexo	<i>fq</i>	33	33	10	8	1.92	.95
	%	27.5	27.5	8.3	6.7		

DE: desviación típica; *fq*: frecuencias obtenidas en las opciones de respuesta; X: puntaje medio de respuesta.

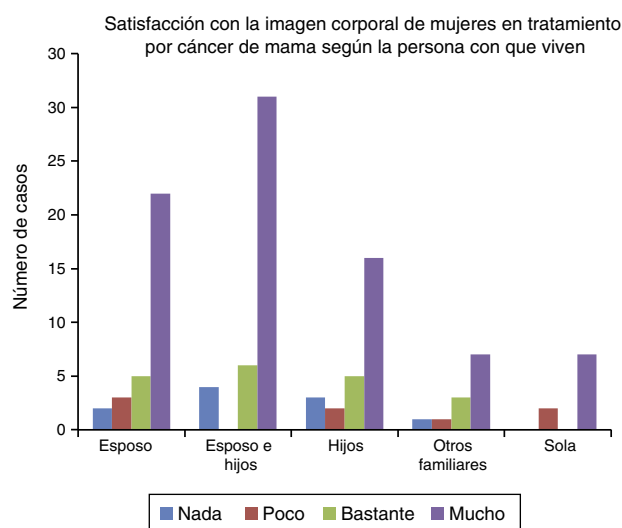
^a Conversión de las puntuaciones de reactivos de cada dimensión a puntajes escalares.

Los valores en negrita indican significación estadística.

**Figura 1** Porcentaje de casos con satisfacción corporal de acuerdo con la escolaridad que reportaron las mujeres en tratamiento por cáncer de mama.

En la [figura 3](#) se puede observar que, en lo general, presentaron la tendencia de calificar, en mayor proporción, que en el último mes estuvieron «nada» interesadas en sexo y no tuvieron vida sexual activa, o bien, que si tenían esta actividad, no la disfrutaban.

En cuanto a qué tanto estuvieron interesadas en mantener relaciones sexuales en el último mes, de las 77 mujeres con pareja, solo 11 casos (14%) comentaron estar bastante o muy interesadas en la actividad sexual [$\chi^2(3)=20.695$, $p<0.000$] y 7 (9%) reportaron mantener una vida sexual activa [$\chi^2(3)=22.640$, $p<0.000$] ([fig. 3](#)).

**Figura 2** Satisfacción con la corporalidad de mujeres en tratamiento por cáncer de mama según las personas con las que viven.

Ahora bien, hay una tendencia en el registro de que las mujeres, a medida que tienen más edad, tienen menos actividad sexual [$\chi^2(12)=19.008$, $p<0.08$], las mujeres entre 41 y 50 años son las que reportaron tener un poco más de actividad sexual (51% de los 43 casos de esa edad). Quienes presentaron más actividad sexual fueron las que se dedicaban al hogar, aunque el 47% (42 casos) de ellas registraron no tener actividad sexual alguna [$\chi^2(18)=63.984$, $p<0.000$].

En cuanto al disfrute de la actividad sexual, se obtuvo un mayor número de casos de mujeres ($fq=27$) que vivían con su esposo e hijos y disfrutaban un *poco* de la actividad

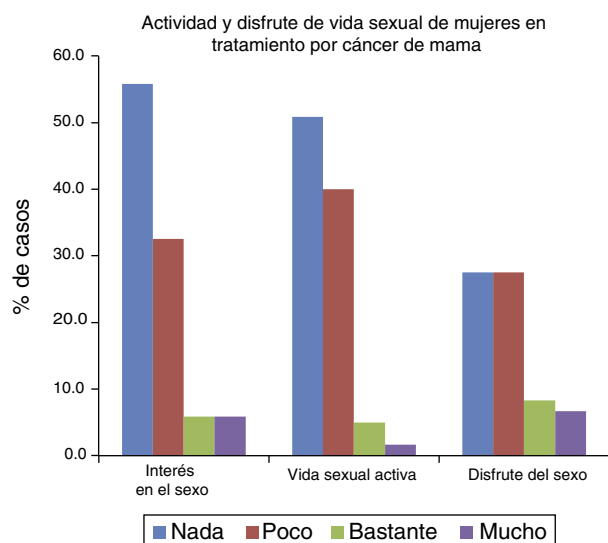


Figura 3 Actividad y disfrute sexual que informan tener mujeres en tratamiento por cáncer de mama.

sexual, aunque resalta que quienes solo vivían con su esposo y si tenían actividad sexual, por lo regular, no disfrutaban «nada» de esta actividad (10 casos, 37%) o tenían poco disfrute (13 casos, 48%).

Estos datos resultan interesantes de analizar, pues las que viven solo con su pareja tienden a tener entre 51 y 60 años, cuando las que usualmente están cohabitando con su pareja e hijos tienen en su mayoría entre 41 y 50 años [$\chi^2(16) = 27.860, p < 0.033$]. Esto indica la posibilidad de que esta sea la etapa del ciclo de familia donde los hijos forman su propio hogar y donde las crisis, tanto con la pareja como con la familia, pueden incrementarse. Asimismo, este grupo que vive solo con su pareja es el que tiene el rango de mayor edad y pudiera manifestar menos interés y satisfacción en la vida sexual, asociado con la edad y con el «marianismo».

En las bitácoras de campo se registró que, durante el cuestionamiento de estas preguntas, era notorio cómo las mujeres vertían comentarios insinuantes acerca de que la sexualidad ya no era parte de su vida, desde hacía varios años, y no necesariamente porque estaban en tratamiento por cáncer de mama: «eso ya no es necesario a mi edad» (participante 5, de 48 años, mastectomía, con pareja y 4 hijos). O bien era incongruente la respuesta que habían dado con relación a no tener problemática en la satisfacción con su corporalidad y, a la vez, comentar que: «no hay problema porque yo me tapo allí —la zona del pecho con cicatrices por la mastectomía radical— y yo lo dejo hacer lo suyo» (participante 25, de 61 años, mastectomía, vive con pareja e hijos): «No he tenido problemas en eso, porque yo no dejo que me vea desnuda, aunque a veces sí lo dejo que vea cuando me curan la herida» (participante 66, 60 años, mastectomía, 4 hijos, vive con esposo e hijos). También los comentarios vertidos informaban que si bien no era usual que las parejas las vieran desnudas en su vida cotidiana previa a la enfermedad, en el momento del tratamiento, no permitían que esto sucediera.

Era común, además, ante la apertura y confianza durante su participación en la investigación, que vertieran comentarios sobre diversos aspectos que las preocupaban, como las

dietas que deberían seguir, las creencias sobre la causa del cáncer, así como sobre algunos aspectos referidos a la corporalidad, como el duelo que implicó la pérdida del cabello en las mujeres tratadas mediante quimioterapia, situación anticipada ya fuera por el personal de enfermería o por las otras pacientes con las que entraban en contacto. También solicitaban la opinión sobre medicina alternativa que les ayudara a controlar los efectos secundarios tales como las quemaduras en la piel por la radioterapia o el linfedema.

Sobre la sexualidad, solicitaban información sobre medicamentos o dispositivos que les ayudaran con la problemática durante la relación coital, pues surgían comentarios sobre las molestias por la sensación de sequedad vaginal en aquellas bajo tratamiento quimioterapéutico. También se hacían referencias al temor de que la relación de pareja sufriera tensiones y derivara en ruptura, puesto que, en los pasillos y en las salas de espera, era común que ellas comentaran entre sí los casos en los que se habían suscitado infidelidades o abandono de la pareja, por lo tanto comentaban, en diversas ocasiones, que la actividad sexual «era parte de sus obligaciones» como esposas, y si bien algunas de sus parejas les comentaban que no era necesaria la relación coital, dados los procesos de desgaste físico y malestares derivados de los tratamientos, ellas las propiciaban aunque no las disfrutaran.

Por otro lado, las participantes indicaron que su comportamiento en el área sexual no era comentada con su equipo médico tratante, pues consideraban que «eso no importa» pues había que agradecer que estaban en estos momentos en la «lucha por su vida» y que no había que saturar a los médicos con preguntas que pudieran cambiar su imagen ante ellos; «ellos (los médicos) nos quieren fuertes, y ni modo que les digamos los problemas con nuestros maridos» (participante 81, 42 años, en quimioterapia, casada, 2 hijos).

Discusión

La sexualidad aún es una temática que es evadida, tanto por las propias mujeres que evitan relatar al respecto, como por los especialistas de la salud que rara vez la incluyen en sus interrogatorios de exploración^{5,10,11}.

En las mujeres, persisten mitos y creencias con relación a la sexualidad que mantienen la convicción de que es una actividad que solo permite la reproducción, de acuerdo con los preceptos marianos³. Incluso, se aprecia el desinterés del área sexual en las mujeres con una relación de pareja establecida: ellas se dedican al hogar y sus proveedores son sus parejas, especialmente las que tienen más de 50 años de edad, en quienes su ciclo vital las enfrenta a nuevos retos de salud y de dinámica familiar, y a las que se les suma la estigmatización de la sexualidad en los adultos mayores⁶. Esto indica que las mujeres mexicanas van dejando poco a poco de lado esta área de la vida, y que, cuando el cáncer u otra problemática fuerte de salud se asoma a su vida, la actividad y disfrute sexual ya mermados, tienden a la extinción.

Entonces, siguiendo con los preceptos marianos, resaltan valores como el estoicismo y el sacrificio. Las mujeres con relación al disfrute sexual no se asumen como seres eróticos, por lo tanto, consideran que los hombres acuden a ellas como forma de desfogue de sus «necesidades sexuales» masculinas y no reciben la ansiada proximidad y contacto

físico que ellas desean⁵. En este sentido, se puede encontrar una explicación plausible tanto a los resultados de esta investigación como a los reportados anteriormente², al no encontrar una problemática en la satisfacción con la corporalidad que está siendo reconstruida por los tratamientos oncológicos: la preocupación por el cuerpo no es un elemento en la reconfiguración corporal, y tampoco parece existir una relación entre la satisfacción de la corporalidad y el disfrute sexual.

Esto puede indicar que, el haberse alejado del ejercicio de lo sexual, se evita la reflexión sobre las implicaciones en su calidad de vida y coincide con lo ya encontrado en otras investigaciones⁸ en donde se reporta que para las mujeres las relaciones sexuales sean parte de una obligación derivada de su relación marital, por ello sólo se permiten “dejar que los hombres satisfagan sus necesidades” y cumplan con su rol mariano. Por otro lado este alejamiento de la sexualidad puede estar relacionado a una sintomatología depresiva no diagnosticada por el mismo proceso de tratamiento o bien a los duelos derivados por la pérdida de salud.

Estos aspectos de la vida, deben considerarse en todas las fases del tratamiento oncológico, pues incluso hay una gran desinformación sobre la reconstrucción mamaria, lo cual provoca dudas o evitación para efectuar este procedimiento quirúrgico que apoyaría a su lastimada imagen corporal¹³ que afecta su sexualidad.

Cuando se afronta una problemática como es el tratamiento por el cáncer de mama, los roles y funcionalidad de las mujeres se trastocan, pero, con relación a su funcionalidad sexual, existen eventos que no se atreven a comentar con el equipo de salud, como el dolor durante la relación sexual, coincidiendo con Finck⁹: esto es debido a las regulaciones morales o tabúes sobre su sexualidad.

Conclusiones

Las mujeres con cáncer de mama consideran a la sexualidad como área no importante en su vida, sobre todo cuando la contrastan con la magnitud del tratamiento por una enfermedad en la que los efectos secundarios minan su salud e integridad psíquica. Olvidan que la sexualidad no solo es una relación coital, sino que implica también cercanía y proximidad física, la cual les apoyaría para reasegurar su vínculo de pareja. La relación conyugal, entonces, sufre de más estrés que provoca ansiedad y preocupación, que se suman a la lucha de estas mujeres por la sobrevivencia al cáncer.

Algunas de las limitaciones de este estudio es el no haber hecho un seguimiento en todas las fases desde el diagnóstico de cáncer de mama hasta la rehabilitación de las mujeres para detectar los posibles cambios en la vivencia de la sexualidad asociados al proceso del tratamiento.

Estos aspectos olvidados, desde una atención psicooncológica, deben abordarse porque en el cuidado integral de la persona, no es posible soslayar ninguna temática. La sexualidad como parte fundamental del ser humano debe ser abordada con ética y empatía, reconociendo la existencia de estructuras socioculturales que empañan la visión holística de la persona con cáncer.

Se podría abordar el desmantelamiento de todos los factores psicosociales inherentes a la vida y personalidad de las mujeres desde el instante en que las pacientes reciben

la noticia de cáncer: misma información que dibuja un panorama de descomposición del mundo en el que la mujer se había desarrollado desde el nacimiento y en donde se enfrenta a una reconstrucción o neoconstrucción de sí misma y de su corporalidad durante y, sobre todo, después de la intervención quirúrgica. Esto enmarcaría los diferentes procesos psicosociales y permitiría abordar los diferentes duelos que se van sucediendo conforme enfrenta la problemática específicamente médica y cultural.

El presente trabajo es una puerta para abordar el diseño de los protocolos de atención de una clínica capaz de abordar la mayoría de los factores que intervienen. Esto resolvería con mayor oportunidad y cabalidad los problemas que se irán presentando con mayor frecuencia en las instituciones de salud.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses por parte de las autoras de este trabajo.

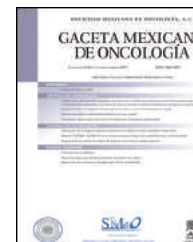
Agradecimientos

Las autoras agradecen las facilidades del Centro Estatal de Cancerología de Nayarit por el apoyo brindado para efectuar esta investigación, así como a todas las participantes que compartieron su tiempo y esperanzas de recuperación.

Referencias

1. Juárez DM, Landero R. Imagen corporal, funcionamiento sexual, autoestima y optimismo en mujeres con cáncer de mama. *Rev Electrón Nova Sci.* 2011 [consultado 20 Feb 2015]. Disponible en: <http://novascientia.delasalle.edu.mx/ojs/index.php/Nova/article/view/175/77>
2. Díaz VE. Sexualidad, cuerpo y duelo: experiencia clínica con mujeres diagnosticadas con cáncer ginecológico o de mama. *Rev Pens Psicológ.* 2010;7:155–60.
3. Greer E, Neville SM, Ford E, González M. The cultural voice of immigrant latina women and the meaning of femininity: A phenomenological study. *SAGE Open.* 2013 [Consultado 18 Ene 2015]. Disponible en: <http://sgo.sagepub.com/content/3/2/2158244013484155>
4. Giraldo-Mora CV, Arango-Rojas ME. Representaciones sociales frente al autocuidado en la prevención del cáncer de mama. *Invest Educ Enferm.* 2009;27:191–200.
5. Alvarado A, Rojas CE, Díez MF, Dueñas GA, Zapata IM. Disfunciones sexuales en pacientes con cáncer posquimioterapia, experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México. *Estudio piloto. Gac Mex Oncol.* 2008;7:35–9.
6. Laganá L, Maciel M. Sexual desire among Mexican-American older women: A qualitative study. *Culture, health y sexuality. Int J Res Interv Care.* 2010;12:705–19.
7. Blanco R. Imagen corporal femenina y sexualidad en mujeres con cáncer de mama. *Index Enferm.* 2010;19:24–8.
8. García ML, Alcántar ML. El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama y sus repercusiones en el ser y hacer de un grupo de mujeres mexicanas. Ponencia presentada en el 10º Congreso virtual de Psiquiatría. febrero de 2009, España. 2009. [consultado 13 Feb 2016]. Disponible en: <http://www.psiquiatria.com/bibliopsiquis/file/el-tratamiento-quirurgico-del-cancer-de>

- mama-y-sus-repercusiones-en-el-ser-y-hacer-de-un-grupo-de-mujeres-mexicanas/#
9. Finck C, Barradas S, Agudelo D, Moyano J. Cuando el cáncer de seno no significa insatisfacción sexual. Un estudio comparativo entre pacientes y un grupo de mujeres sanas en Colombia. *Psicooncología*. 2012;9:41–64.
 10. Cerezo O, Oñate-Ocaña LF, Arrieta-Joffe P, et al. Validation of the Mexican-Spanish version of the EORTC QLQ-C30 and BR23 questionnaires to assess health-related quality of life in Mexican women with breast cancer. *Eur J Cancer Care*. 2012;21:684–91.
 11. Hernández M, Cruzado JA. La atención psicológica a pacientes con cáncer: de la evaluación al tratamiento. *Clín Salud*. 2013;24:1–9.
 12. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. EORTC QLQ-C30 scoring manual. Bruselas: European Organization for Research and Treatment of Cancer; 2001.
 13. López P, Priego H, Bracqbien C, Ramos. ¿Por qué las mujeres mastectomizadas no recurren a la reconstrucción mamaria en el sistema de seguridad social? *Psicol Salud*. 2015;25:253–60.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Consentimiento informado en Oncología. Reflexiones sobre su aspecto ético



Alejandro Weber Sánchez*

Facultad de Bioética, Universidad Anáhuac, Naucalpan de Juárez, México

Recibido el 2 de agosto de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Consentimiento
informado;
Ética;
Relación médico
paciente

KEYWORDS

Informed consent;
Ethics;
Physician-patient
relationship

Resumen Comprender la esencia ética del consentimiento informado eleva la calidad de la atención, mejora la relación con el paciente y permite un mejor desarrollo de la práctica, especialmente en Oncología. Considerar al enfermo como persona y respetar su esencia como único ser vivo dotado de inteligencia y voluntad libre, lo que le confiere su dignidad, es fundamental para este proceso que genera grandes responsabilidades para el médico y el paciente en una asociación mutuamente respetuosa basada en la confianza, que tiene uno de sus puntos culminantes en el consentimiento bajo información, entendido como la aceptación libre de una persona para decidir sobre un acto médico, diagnóstico o terapéutico, después de haber sido informada al respecto por su doctor. Esto va más allá de solo reconocer el derecho a su autonomía para aceptar la atención y es un paso gigantesco de la evolución de la relación entre ambos que traspasa y supera antiguas visiones como el paternalismo o el reduccionismo de llevarlo a cabo por cumplir con un ordenamiento legal.

En esta revisión se consideran varios aspectos, no solo históricos y jurídicos, sino que básicamente se plantea como una reflexión sobre los motivos y la forma de llevar a cabo este proceso clínico, como un diálogo continuo entre el médico y el paciente, que es sin duda un arte que debe ser cultivado y que contribuye a la elaboración del consentimiento bajo información de manera ética en una época compleja que presenta retos especiales en la práctica médica y especialmente en Oncología.

© 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/>).

Informed consent in oncology. Reflections on its ethics

Abstract Understanding the ethical nature of informed consent enhances the quality of care, improves the physician-patient relationship, and clinical practice, especially in Oncology.

To appreciate patients as individuals and respect their essence as a unique living being endowed with intelligence and free will, a fact that gives them dignity, is essential

* Autor para correspondencia. Vialidad de la Barranta s/n Consul. 410, Col. Valle de las Palmas, C.P. 52788 Huixquilucan, Edo. de México, México. Teléfono: +52 (55) 52469527; Celular: +52 5543504996.

Correo electrónico: awebersanchez@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.08.003>

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/>).

to this process. This entails responsibilities for both the doctor and the patient in a respectful partnership based on confidence, which has the informed consent as one of its highlights, understood as the free acceptance of a patient to decide about a therapeutic or diagnostic procedure, after being informed of it by the physician. This goes beyond recognising patient freedom to accept medical treatment, and is a giant step in the evolution of the relationship between them that transcends and surpasses old visions.

This review is about historical and legal aspects, and a reflection about why and how to perform this part of the clinical process as a continuous dialogue between physician and patient, which is definitely an art that must be cultivated and contributes to the ethics of the informed consent within the special challenges of Oncology.

© 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/>).

Fundamentos

Para algunos médicos el consentimiento informado es un fastidio, una imposición; para otros, un atentado a su autoridad y libertad prescriptiva; para algunos más, un requisito que no hace más que complicar las cosas. Sin embargo, comprender la esencia ética de este aspecto del acto médico no solo eleva la calidad de la atención, sino que sin duda mejora la relación con el paciente y permite un mejor desarrollo de la práctica, especialmente en la Oncología por los aspectos que la distinguen de otras especialidades, ya que aunque el cáncer pueda tener en muchos casos una evolución relativamente favorable, entre la población general sigue teniendo un carácter mítico de sentencia fatal¹. De este modo resulta no solo útil sino necesario hacer una reflexión sobre las actitudes y motivos para llevarlo a cabo, en otras palabras, sobre la ética de este proceso.

Partimos del hecho de que los médicos somos buenas personas, tenemos siempre buenas intenciones con el paciente, de que estamos preparados para lo que hacemos, que somos diestros y experimentados en nuestra ciencia y cumplimos con la definición clásica del médico: *vir bonus medendi peritus* (hombre bueno, experto en tratar). Sin embargo, aunque estos factores son importantes, faltaría para la ética ese ingrediente filosófico esencial sobre el que vale la pena detenerse. El comportamiento ético no es solo actuar como es debido, aunque por supuesto es el fundamento. El verdadero comportamiento ético no busca la utilidad, puede ser poco productivo e incluso acarrear inconvenientes, pero lo reconocemos como correcto, por ello lo calificamos de bueno y obramos en consecuencia con la obligación dictada principalmente por la conciencia, por esa intuición que llamamos *ley moral natural*, más que por instancias externas, de ahí que, como comenta Pardo en su artículo, Escribonius Largus, médico del emperador romano Tiberio Claudio en el siglo I, complementara la definición del médico agregando a lo anterior 2 características: *plenus misericordiae et humanitatis* (lleno de misericordia y humanidad)².

Entender la humanidad para aplicarla al consentimiento bajo información requiere también ponderar el marco antropológico como guía que permite focalizar a la persona como

el criterio central del actuar. Más ahora, cuando la ética pareciera ser variopinta, con diferentes corrientes entre las que elegir de acuerdo con lo que más convenga, dependiendo de si en el centro de la consideración se coloca, en lugar del ser humano, la libertad, la utilidad, determinados principios o el «bien social»³. Por supuesto aunque todos estos aspectos son importantes en sí mismos, son secundarios a la consideración de la persona como elemento fundamental para la evaluación de los actos éticos. Basta reflexionar sobre su esencia, que nos permite reconocer en ella el mayor valor, por ser el único ser vivo dotado de inteligencia y voluntad libre, lo que le confiere su dignidad ontológica independientemente de que pueda comportarse de acuerdo con esta o no. Sin embargo, también hay que considerarla en su multidimensionalidad tanto física como psicológica, social y espiritual, dimensiones que, aunque inseparables, se manifiestan en forma diversa, por lo cual cada persona es única, irreplicable, insustituible e indisponible.

Por otra parte, es importante recordar que el médico con vocación busca uno de los fines más elevados a los que pueda aspirar el hombre, que es ser defensor y promotor de la vida y la salud del prójimo o, cuando menos, hacer menos penosa su enfermedad, acciones que permiten el desarrollo y perfección tanto del que padece como del doctor, de manera no solo física sino metafísica. Tanto uno como otro son con-necesarios: el primero necesita al segundo para curarse y continuar con su vida y este a su vez necesita al enfermo para ejercer su profesión y desarrollarse en ella, ser quien es y ganarse la vida⁴.

No hay relación profesional más intensa e íntima, aunque es evidente la asimetría entre ambos, dado que la condición del enfermo lo sitúa en desventaja y requiere del médico para conseguir el bien preciado de la salud, y este tiene los conocimientos que en general permiten devolvér-sela o saber cómo actuar para aminorar los estragos de la enfermedad, por lo que se generan grandes responsabilidades para ambos en una asociación mutuamente respetuosa basada principalmente en la confianza, relación que describió el maestro Chávez como «una confianza que se entrega a una conciencia», en la que el médico pone lo mejor de su conocimiento al servicio del paciente y este acata las

indicaciones, cumple fielmente sus prescripciones y retribuye al médico.

Perspectiva histórica

Con este panorama en mente, resulta más fácil comprender la magnitud de este compromiso que tiene uno de sus puntos culminantes en el consentimiento bajo información, entendido como la aceptación libre de una persona que se encuentra con capacidad para decidir por un acto médico, diagnóstico o terapéutico, después de haber sido informada al respecto por su doctor, lo cual va mucho más allá de solo reconocer el derecho a su autonomía para aceptar la atención. Es un paso gigantesco de la evolución de la relación entre ambos actores, que traspasa y supera antiguas visiones como la de los médicos griegos clásicos, para quienes la participación del paciente era considerada indeseable, ya que su tarea primaria era inspirar confianza en el enfermo, la cual podría erosionarse de revelar posibles dificultades en el tratamiento⁵. La antigua visión simplista que consideraba que el aquejado por la enfermedad no tenía la capacidad moral de tomar decisiones correctas, por lo que correspondía al facultativo decidir por él en cuestiones que afectaban su salud, más aún cuando el médico se consideraba con la capacidad de «gratificar-curar» al enfermo y evitarle dolor por las malas noticias, por lo que el enfermo tenía la obligación de dejarse gratificar-curar por él, aceptando sus decisiones y órdenes como las más acertadas⁶. O el paternalismo bien intencionado que por siglos guió a médicos de buena fe, que asumían que el enfermo necesariamente pasa por un estado de disminución en su autonomía que le inflige la enfermedad. Lo consideraban como el débil, el que no tiene firmeza, el que no puede tomar decisiones y, por lo tanto, teniendo los médicos los conocimientos para ayudarlo, toman decisiones por él para evitarle el mal añadido que es informarlo sobre su padecimiento, y lo mantenían ignorante de ciertos aspectos, ejercitando el cuidado de sus intereses aun a costa de su autonomía y de que pudiera tomar decisiones sobre su propia vida⁷. En este tipo de relación el buen paciente es aquel que obedece y se entrega sin dudas, que no cuestiona ni protesta.

Quizá la primera referencia al consentimiento de una curación se encuentre en los Evangelios, cuando Cristo tiene la delicadeza de preguntarle al ciego de nacimiento lo que quiere que haga por él antes de curarlo⁸.

Es triste que los primeros antecedentes históricos en la época moderna se hayan derivado a consecuencia de las atrocidades que se dieron en los campos de concentración en la Segunda Guerra Mundial, con el supuesto de que era ciencia médica, y que precisaron juicio y castigo público a los criminales y por los cuales la comunidad científica reconoció la necesidad de elaborar un documento estatutario que evitara en el futuro situaciones similares. Por ello se elaboró el Código de Núremberg en 1947 que desde su artículo inicial indica: «La persona afectada deberá tener capacidad legal para consentir; deberá estar en situación tal que pueda ejercer plena libertad de elección, sin impedimento alguno de fuerza, fraude, engaño, intimidación, promesa o cualquier otra forma de coacción o amenaza y deberá tener información y conocimiento suficiente de los elementos... de

modo que pueda entender lo que decide»⁹. Años más tarde, la Asociación Médica Mundial refrendó esta posición en la Declaración de Helsinki para la protección de las personas en cuanto a la investigación médica, resaltando la obligación de informar y obtener este libre consentimiento de las personas que deseen participar en estos proyectos¹⁰. Sin embargo, los abusos continuaron y más de 30 años después, debido a los atropellos escandalosos de Tuskegee, Willowbrook y otros, el informe Belmont formuló más concretamente, no solo como garantía de actuar de buena voluntad en beneficio de los individuos que se encuentran participando como sujetos en una investigación biomédica, sino abarcando también la práctica médica, que hay que actuar de acuerdo con principios éticos básicos como el respeto por las personas, especialmente en cuanto a su derecho a decidir, actuando siempre con justicia y en atención a su beneficencia¹¹.

Por supuesto, el consentimiento informado es un derecho que se reconoce con base no solo en la autonomía del paciente sino en la elemental justicia, del cual existen antecedentes jurídicos históricos específicos desde principios del siglo pasado, principalmente en la ley estadounidense, que han formado jurisprudencia para resoluciones legales en procedimientos quirúrgicos que no contaban con consentimiento apropiado, cuyo fundamento común es la «manipulación» no autorizada de una persona por otra. Uno de los principales y más sonados ejemplos es el juicio Schloendorff contra la Sociedad del Hospital de Nueva York en 1914, en el cual el juez Benjamín Cardozo estableció: «cada ser humano adulto capaz tiene derecho a determinar lo que puede ser hecho en su propio cuerpo; y un cirujano que efectúe una operación sin el consentimiento del enfermo comete un delito por el cual es demandable por daños...»⁵. En 1972 en el juicio de Canterbury contra Spence en Washington, la corte estableció que el consentimiento por lo menos debe contener 6 requisitos para que la información sea adecuada: la persona debe ser consciente del diagnóstico, estar enterada de cualquier procedimiento diagnóstico necesario para obtener el diagnóstico, que el procedimiento quirúrgico sea descrito de manera que comprenda lo que se va a realizar, informada de cualquier riesgo inevitable que entrañe la cirugía, sus efectos colaterales, complicaciones y evolución esperada, de todos los posibles métodos alternativos de tratamiento tanto médicos como quirúrgicos y, por último, que los resultados esperados y las probabilidades de éxito sean discutidas en suficiente detalle antes de la cirugía⁵.

En México no fue sino hasta el año de 1986 cuando apareció la regulación del consentimiento informado en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de prestación de servicios de atención médica, que en el artículo 80 establece: «En todo hospital y siempre que el estado del paciente lo permita, deberá recabarse a su ingreso autorización escrita y firmada para practicarle, con fines de diagnóstico y terapéuticos, los procedimientos médico-quirúrgicos necesarios de acuerdo al padecimiento de que se trate, debiendo informarle claramente el tipo de documento que se le presenta para su firma. Esta autorización inicial no excluye la necesidad de recabar después la correspondiente a cada procedimiento que entrañe un alto riesgo para el paciente»¹². Por lo cual es necesario estar conscientes de que la autorización inicial que se recaba al ingreso al hospital no excluye la necesidad de

recabar después la correspondiente a cada procedimiento que entrañe un alto riesgo para el paciente, ya que cada procedimiento tanto diagnóstico como terapéutico tiene sus propias particularidades y aquel debe estar enterado y dar su aceptación.

También la Norma Oficial Mexicana del Expediente Clínico exige el consentimiento informado y la Carta de los Derechos Generales de los pacientes en 3 de sus puntos comenta el derecho de estos a recibir información y en el punto 3 establece específicamente: «El paciente, o en su caso el responsable, tienen derecho a que el médico tratante les brinde información completa sobre el diagnóstico, pronóstico y tratamiento; se exprese siempre en forma clara y comprensible; se brinde con oportunidad con el fin de favorecer el conocimiento pleno del estado de salud del paciente y sea siempre veraz, ajustada a la realidad»¹³. Por lo tanto, su obtención desde el punto de vista jurídico tanto en México como en la mayoría de los países es obligatoria y requiere de una manifestación exterior evidenciable que es el documento firmado, que hace expresa esta voluntad razonada con base en la información recibida. No tenerlo constituye una falta grave que puede generar responsabilidad desde el punto de vista administrativo, civil e incluso una violación de derechos humanos. Por el contrario, su obtención apropiada y válida constituye para el médico una defensa legal importante, sin ser tampoco un salvoconducto que libera de responsabilidad en caso de mala práctica.

Sin embargo, no obstante ser un derecho del paciente y una obligación del médico observar este cumplimiento, un análisis de los expedientes de las quejas concluidas en la CONAMED relacionadas con personas que ingresaron a cirugía, la carta de consentimiento bajo información no se encontró en el 23% de los expedientes clínicos de las instituciones de seguridad social, en el 10% de los servicios de salud para no asegurados y en el 40% de los hospitales privados¹⁴. Desafortunadamente este incumplimiento se facilita más en la sociedad mexicana, en la que se identifica a la enfermedad y más a los padecimientos oncológicos, como apunta Tena, con una especie de fatalismo cósmico que hace que los enfermos no quieran ejercer su responsabilidad ya que aun ahora, en esta época de suspicacia y demandas, depositan toda su confianza en el médico, en términos de «me pongo en sus manos»¹⁴. Y el problema de su obtención en forma apropiada es una condición generalizada en muchos países. Un estudio conducido por Herrero et al. de encuestas entre médicos y pacientes en un hospital universitario de Alcalá de Henares reveló que solo el 25.8% de los profesionales consideraban el consentimiento como imprescindible en la práctica médica, casi el 80% refirieron ofrecer explicaciones, pero solo el 44.3% de los pacientes confirmaron este hecho, además de que aproximadamente 2/3 partes en ambos grupos reveló que el proceso se realizaba mediante la lectura que el enfermo hacía del documento¹⁵, lo cual evidentemente es una falla si no se acompaña de toda la parte comunicativa previa, que es sin duda la parte esencial.

Pero como comenta Casa Madrid, es un error considerar el consentimiento bajo información como un contrato. Este equívoco favorece el rechazo a su cumplimiento en la práctica médica. Se trata de un acto de asentimiento, es decir de aceptación: consentimiento viene de las raíces *cum* [con] y *sentire* [sentir], que significa el acuerdo entre 2 o más voluntades sobre la misma cuestión y, de acuerdo con De Lorenzo

y otros, refuerza que: «sería un error estimar que la doctrina del consentimiento informado es un elemento extraño a la práctica médica, un requisito impuesto por el derecho, que lo único que supone para el médico es mayor burocracia, trabajo y pérdida de tiempo, sino que, por el contrario, trata de devolver a la relación médico-enfermo su pristino significado de relación de confianza frente a la tantas veces denunciada deshumanización de la medicina en general y de la relación médico-paciente más especialmente»¹⁶.

El valor ético del consentimiento informado

Se trata de una de las aportaciones más valiosas a la práctica médica, que más que un acto jurídico es simplemente un acto humano, de comunicación específica entre 2 personas, cada una con su formación, su estructura caracterológica, su entorno, sus objetivos y necesidades. La información es parte esencial, lógica y justa para cualquier elección, más aún tratándose de esta decisión personalísima que tiene que ver con la vida, no solo desde el punto de vista legal sino principal y eminentemente médico. Es abrir el camino del diálogo y la razón. Va mucho más allá de solicitar y recabar la firma en un documento, es un acuerdo *intuitu personae*, entre el enfermo y el médico tratante que, por ello mismo, salvo casos de excepción, no debiera ser recabado más que por el mismo médico después que este le ha explicado lo que requiere a su paciente, sin trasladar esta responsabilidad a ningún otro miembro del equipo de salud.

De aquí que la actitud para realizar este proceso es fundamental, es reconocer el valor absoluto de la vida y la dignidad del otro, su finalidad propia que da sentido a su existencia y lo hacen único e insustituible, con respeto a su inteligencia y voluntad libre, base de toda la filosofía kantiana y de la ética. Considerar al enfermo no solo como un participante activo del proceso, sino como el dueño auténtico de la decisión final. Y si el médico es sincero al reconocer, respetar y apreciar a la persona que encarna el enfermo, lo asume y lo refleja en este acto, y este lo percibe claramente y lo agradece por la seguridad y tranquilidad que le proporciona quien así lo trata, al asentir y plasmar su consentimiento en un documento que muestra la parte activa que ha tomado y por la cual se vuelve corresponsable en esta alianza terapéutica que se da en su beneficio. Desgraciadamente, la realidad es que a veces la actitud que percibe el enfermo es otra, porque esa es la actitud que tiene el médico, como lo demuestra el resultado del citado estudio de Herrero en el cual en la opinión de 2/3 partes de los enfermos encuestados, el objetivo de los formularios de consentimiento es la protección del médico.¹⁵

Por ello el consentimiento informado es también un acto de honestidad que no podemos eludir y que debe percibir el enfermo para generar su confianza. Un rasgo de humildad que no debería faltar en ningún profesional que conoce sus limitaciones y que está consciente de que, a pesar de su experiencia y de haber realizado todo de acuerdo con la *lex artis*, las cosas pueden no salir como se planean, más aún cuando sabemos que los tumores malignos no siempre se comportan igual en una persona que en otra, que para un mismo problema puede haber diferentes opciones que modifican continuamente las posibilidades para el tratamiento que el médico puede ofrecer y por las que la persona

afectada puede optar. La Oncología es un ejemplo claro en la Medicina de que lo que una vez fuera considerado como tratamiento quirúrgico aceptado, hoy es una solución obsoleta y de que existen posibilidades menos agresivas y más efectivas para el manejo del mismo padecimiento¹⁷. Por otra parte, el avance de la enfermedad tumoral, la edad de la persona, su estado nutricional, la presencia de otras enfermedades concomitantes, cirugías o radioterapia previa y los cambios que induce la quimioterapia en su estado, son factores únicos y personales que cambian las posibilidades de éxito, los riesgos y el pronóstico de una cirugía determinada, por lo cual en general los cartabones y formatos únicos de consentimiento no son apropiados, a menos que se adecuen para el caso de esa persona en particular: debe haber un balance adecuado y concordancia entre lo que se expresa con el paciente y lo que refiere la carta del consentimiento¹⁸.

Brindar información clara y suficiente para explicar, especialmente al paciente con cáncer y a sus familiares, las posibilidades que existen, en lo que consisten, las expectativas de éxito, así como sus riesgos inherentes y las posibles complicaciones que se pueden presentar, y orientarlo en sus dudas¹⁹, dejándole la posibilidad de decidir, tiene como objetivo tranquilizar, no asustar ni mostrar una carta de riesgos con la sentencia: «y se puede morir»¹⁴. No debemos caer en el entorno vicioso de la medicina defensiva, ni, por el contrario, omitir que la enfermedad es incurable²⁰ y transmitir falsas esperanzas, sino mostrar la verdad en la medida de nuestras posibilidades y de la capacidad de comprensión de aquel, resolverle sus dudas e inquietudes de manera lo más objetiva posible para que ejerza su libertad responsablemente y otorgue su permiso o su disenso, toda vez que las acciones planteadas se realizarán en su beneficio, asumiendo de esta manera todos un compromiso.

Dar información suficiente y completa no es sencillo, pues se puede caer en los extremos de los tecnicismos exhaustivos de la medicina defensiva muy frecuente en los países sajones, enajenados por las demandas absurdas que solo confunden más que aclaran las cosas o, por otro lado, proporcionar solo algunos datos sucintos sin sentido con el objetivo de cumplir apenas con la obligación de recabar las firmas²¹. La información debe ser la necesaria, relevante, objetiva y debe ser expresada de manera clara, con sentido humanitario, especial para el caso de cada enfermo, para que pueda tomar sus decisiones sin necesidad de aumentar el temor comprensible de la persona afectada por un tumor, considerando la angustia y situación de quien recién recibió una noticia terrible, y comprender la dificultad para decidir lo que sigue en su vida. Muchas personas después de la noticia del diagnóstico de un tumor maligno se bloquean y captan mucho menos que otros enfermos: hay estudios que han mostrado que entre el 60 y el 75% de aquellos a quienes se diagnostica una enfermedad metastásica piensan que pueden ser curados, lo cual puede influir en la toma de decisión, particularmente del tratamiento oncológico, que puede tener efectos colaterales importantes y afectar su calidad de vida^{22,23}. Especialmente cuando el manejo es paliativo, es importante que el paciente así lo capte, evitando interpretaciones equivocadas. Por ello es importante que el médico considere el momento más adecuado para continuar con la información del plan terapéutico para que el paciente la asimile y pueda otorgar conscientemente su

aceptación. También debe tener claro que el tiempo que debe dedicar a explicar es diferente para cada persona y a cada una hay que darle el que requiera, incluyendo la oportunidad para aclarar dudas y contestar las preguntas que como es lógico surgen en esta etapa²⁴. En ocasiones la creatividad respetuosa, tomando en cuenta la diferente sensibilidad de cada uno, permite la utilización de materiales educativos o de otros recursos para ayudar a los pacientes a entender mejor sus opciones y al mismo tiempo permite concretar y facilitar el proceso²⁵.

Por otra parte, especialmente el oncólogo se encuentra en ocasiones con el caso del paciente que no quiere ser informado ampliamente de su enfermedad, decisión que debe ser respetada. Pero en esa situación, el consentimiento informado debe ser expresado claramente y es conveniente que el responsable legal o el familiar más cercano sea el que esté completamente enterado del proceso y asiente también su firma en el documento.

Por último, la forma de llevar a cabo este proceso es sin duda un arte que debe ser cultivado y que empieza desde la primera impresión que causa el médico en el paciente en la primera consulta, en la que debe transmitir a la vez realismo y esperanza²³. A partir de su apariencia, su actitud, su lenguaje y sus palabras, el paciente incrementa su confianza sin fomentar una dependencia negativa²⁶, lo cual requiere de toda nuestra sensibilidad, habilidad y conocimientos. Cada facultativo tiene su propio estilo de acuerdo con su personalidad, y debe evitar no solo el error de convertirlo en rutina burocrática, o realizarlo en forma defensiva, fría y distante, sino de caer en vicios concretos como mentiras, persuasión impropia para la obtención de la firma, de manera que no se dé margen a la elección (como cuando se pretende que el paciente firme el documento cuando ya se encuentra en la antesala del quirófano, algunas veces incluso bajo los efectos de la medicación preanestésica), o la manipulación que se puede dar más fácilmente por la naturaleza de la enfermedad maligna, en las ocasiones en que el médico dice al paciente «tiene una bomba de tiempo» o peor aún, la coacción que utiliza algún tipo de violencia o amenazas disimuladas que condicionan la atención.

Por todo ello, el consentimiento bajo información requiere el ejercicio clínico cotidiano de un diálogo continuo entre el médico y el paciente, en el que este último sabe qué es lo que está ocurriendo y, hasta cierto punto, como menciona Lifshitz, lo que está discurriendo la mente del clínico es una labor conjunta para buscar e instrumentar entre ambos la mejor solución al problema²⁷.

Como reconoce Fernández del Castillo, las circunstancias por el detrimento y desgaste de esta relación que antaño fue más dichosa han obligado a que este compromiso se tenga que formular por escrito: las circunstancias actuales así lo exigen, esto acrecienta la transparencia y es una defensa para la restitución de la salud. El documento, parte final de todo este proceso, revocable mientras no inicie el procedimiento, es el elemento que testimonia el compromiso bilateral.

La libertad prescriptiva que tiene el profesional que presta sus servicios de acuerdo con su leal saber y entender en beneficio del enfermo, atendiendo a las circunstancias de modo, tiempo y lugar, no interfiere con la autonomía del paciente; una vez que este ha dado su autorización para ser tratado mediante algún procedimiento que por supuesto

entraña riesgos, el médico toma sus propias decisiones de acuerdo con las condiciones de la persona que atiende en cuanto a modo, tiempo y lugar, lo que le permite ejercer su labor también con la confianza, la libertad y tranquilidad de conciencia que ha permitido este acuerdo¹⁴. No obliga al médico a realizar u omitir un procedimiento cuando ello entraña un riesgo injustificado hacia el enfermo, ya que si durante una intervención se juzga necesario para su beneficio realizar algún procedimiento para el cual no se había solicitado el consentimiento, el médico está obligado y autorizado a hacerlo¹⁴.

Para muchos médicos, el proceso de explicar el padecimiento así como el plan terapéutico no es algo nuevo y realizan este paso con gran maestría, con base solo en el sentido común de lo que es una buena *praxis* médica y la consideración primaria del bienestar de la persona que atienden, aun a pesar de que antes no era requerido jurídicamente. Sin embargo, desde hace 3 décadas de su establecimiento en la reglamentación mexicana, el cumplimiento de esta obligación ha tomado a muchos desprevenidos, con falta de preparación específica en este sentido, ya que aunque el consentimiento informado está contemplado en la mayoría de los planes de estudio como un tema específico, pocas facultades de Medicina se esfuerzan en que los alumnos capten su sentido profundo y enseñan el arte de cómo realizar este proceso.

No se puede dejar de reconocer que las condiciones en la actualidad para la práctica médica son diferentes a lo que era hace algunos años y que el entorno se ha enrarecido por la complejidad actual de la estructura sanitaria, que complica la relación entre el médico y el paciente. Vivimos en una época en la que este en ocasiones se torna un consumidor con información deformada a través de la web o de opiniones no autorizadas, con expectativas poco reales; que considera la salud como otro bien cualquiera de los que le ofrecen los medios de comunicación masivos y considera al médico como otro proveedor de servicios más; que busca, especialmente en los problemas oncológicos, segundas o terceras opiniones en ocasiones incluso no calificadas, con el daño que esto implica para él mismo, para atender finalmente, en algunos tristes casos, a charlatanes que ofrecen curaciones o tratamientos milagrosos. Por otra parte, el ambiente actual para esta relación es ahora menos favorable: reconocemos que las instituciones hacen recaer en muchas ocasiones toda la responsabilidad solo en el médico, lo que empeora el entorno, con propuestas legislativas absurdas que eluden el problema de la desproporción entre los recursos y la demanda de servicios médicos y hacen a un lado el hecho de que el cuidado de la salud y la aplicación de medidas curativas son parte de un complejo sistema, un todo unificado, donde el médico, si bien la figura más visible, es solo una parte y en el cual todos los participantes comparten responsabilidades²⁸⁻³¹.

Todos estos factores y otros más de la evidencia empírica cotidiana contribuyen a desmoralizar, hacen más penoso y angustiante el cuidado de los enfermos y tienden a obstaculizar el buen desarrollo de la medicina, por lo que se hace indispensable esta reflexión ética que motiva a retomar la vocación que da sentido a la vida del médico, sus valores morales, intuiciones, creencias y razonamientos, teniendo siempre en mente como primera instancia la dignidad y el altísimo objetivo, lo que obliga a continuar con ánimo esta

noble práctica de cuidar la vida de las personas y de cada persona, considerada como ser corporal y espiritual semejante al médico, aun en medio de los retos existentes³².

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

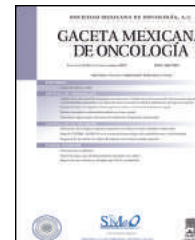
1. Cereijo SE, Llovo GM, Ordóñez NM. El consentimiento informado y el paciente oncológico. *Cuad Bioética*. 1998;9:55-63. Falta liga web.
2. Pardo A. La ética en la Medicina. *Pers Bioet*. 2011;15:166-83.
3. Tarasco MM. Diversas posturas filosóficas que influyen en el razonamiento bioético. En: Kuthy P, Villalobos P, Martínez G, Tarasco M, editores. *Introducción a la Bioética*. 3.ª ed. México: Méndez Ed; 2009. p. 13-43.
4. Del Castillo FC. El consentimiento informado: Aspectos filosóficos del acto médico. *Rev CONAMED*. 2004;9:11-3.
5. Murray PM. The history of informed consent. *Iowa Orthopaed J*. 1990;10:104-9.
6. El consentimiento informado en oncología. 2016. Disponible en: <http://mural.uv.es/barna/EL%20CONSENTIMIENTO.htm>
7. Komrad MS. A defense of medical paternalism: Maximising patients's autonomy. *J Med Ethics*. 1983;9:38-44.
8. Lc 18:35-43.
9. Shuster E. Fifty years later: The significance of the Nuremberg Code. *NEJM*. 1997;337:1436-40.
10. World Medical Association: Declaration of Helsinki. Recommendation guide and doctors in clinical research. *World Medical Journal*. 1964;11:281.
11. Informe Belmont: Principios y guías para la protección de los sujetos humanos de investigación. Centro de Documentación de Bioética. Departamento de Humanidades Biomédicas. Universidad de Navarra. 2003. [consultado 23 Sep 2016]. Disponible en: www.unav.es/cdb/usotbelmont.html
12. Cámara de diputados del H. Congreso de la Unión: Reglamento de la ley general de salud en materia de protección social en salud. 2011. [consultado 23 Sep 2016]. Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/regley/Reg.LGS_MPSS.pdf
13. Secretaría de Salud. Carta de los Derechos generales de los pacientes. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int*. 2002;16:170-172.
14. Tena TC. El consentimiento informado en la práctica médica. *Rev CONAMED*. 2004;9:8-10.
15. Herrero A, Reyes A, Gómez S, Donat E. Valoración del consentimiento informado por médicos y pacientes. *Rev Calid Asist*. 2001;16:706-13.
16. Casa Madrid MO. Origen del consentimiento bajo información. *Rev CONAMED*. 2004;9:14-22.
17. State M, Briceag I, Popescu B, Scăunașu R, Armean P. Ups and downs in physician - cancer patient relationship. *J Med Life*. 2015;8:37-40.
18. Koyfman SA, Reddy CA, Hizlan S, Leek AC, Kodish AE. Informed consent conversations and documents: A quantitative comparison. *Cancer*. 2016;122:464-9.
19. Schachter M, Fins JJ. Informed consent: A doctrine in the service of cancer care. *The Oncologist*. 2008;13:1109-13.
20. Miller VA, Cousino M, Leek AC, Kadish ED. Hope and persuasion by physicians during informed consent. *J Clin Oncol*. 2014;32:3229-35.
21. Manuell LG. El consentimiento válidamente informado en la práctica médica. *Rev CONAMED*. 2004;9:3-5.
22. Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, Finkelman MD, Mack JW, Keating NL, et al. Patients' expectations about effects

- of chemotherapy for advanced cancer. *N Eng J Med*. 2012;367:1616-25.
23. Hagerty RG, Butow PN, Ellis PM, et al. Communicating with realism and hope: Incurable cancer patients' views on the disclosure of prognosis. *J Clin Oncol*. 2005;23:1278-88.
24. De Albuquerque PD, de Araujo LZ. Information to the patient with cancer: The oncologist's view. *Rev Assoc Med Bras*. 2011;57:142-50.
25. Sinja G. Decision aids help patients but still are not widely used. *News. JNCI*. 2014;106.
26. Dekking SA, van der Graaf R, Schouten-van Meeteren AY, Kars MC, van Delden JJ. A qualitative study into dependent relationship and voluntary informed consent for research in pediatrics. *Pediatr Drugs*. 2016;18:145-56.
27. Lifshitz GA. El consentimiento informado: Aplicación en la práctica médica. *Rev CONAMED*. 2004;9:22-5.
28. Bogner MS. *Human error in medicine*. Hillsdale NJ: Lawrence Earlbaum Associates; 1994.
29. Vázquez VE. Cómo evitar la iatrogenia. En: Arrubarrena AV, Gutiérrez SC, editores. *Iatrogenia en Cirugía General*. México: Asociación Mexicana de Cirugía General. Quadrata Servicios Editoriales; 2001. p. 117-8.
30. Wu AW, Folkman S, McPhee SJ, Lo B. Do house officers learn from their mistakes? *JAMA*. 1991;265:2089-94.
31. Weber SA. Análisis de la morbilidad, mortalidad y eventos adversos en los hospitales. Caso integrador. México: Universidad Anáhuac; Jun 2010.
32. De Vries MC, Houtlosser M, Jan M, et al. Ethical issues at the interface of clinical care and research practice in pediatric oncology: A narrative review of parents' and physicians' experiences. *BMC Medical Ethics*. 2011;12:18.



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

www.elsevier.es/gamo



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Inclusión de nuevas tecnologías en los sistemas de salud públicos en México: Situación regulatoria



Francisco Javier Picó Guzmán*, Raquel Andrea Hernández Gallardo,
Carolina Morfin Thurmer y Esther Jeanne Marie Ruet

LifeSciences Consultants (LSC) , Ciudad de México, México

Recibido el 20 de julio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Oncología;
Acuerdos comerciales
innovadores;
Nuevas tecnologías;
Inclusión

KEYWORDS

Oncology;
Innovative
commercial
agreements;
New technologies;
Inclusion

Resumen Uno de los retos que enfrentan hoy en día los sistemas de salud públicos en México es la toma de decisión acerca de la inclusión de nuevas tecnologías de salud. El propósito de este trabajo es analizar las diferentes herramientas que existen para apoyar al responsable de tomar la decisión y para optimizar los beneficios tanto para la institución como para los pacientes. Asimismo, se detalla la importancia del papel del oncólogo, como experto y consejero, en la toma de decisión. Finalmente, para satisfacer los requisitos de la institución, se propone en este trabajo tomar en cuenta los diferentes tipos de incertidumbres inherentes a la gestión de un sistema de salud público con el fin de poder diseñar acuerdos comerciales innovadores. Estos acuerdos permiten dar acceso a terapias de alto costo sin comprometer el buen funcionamiento de la institución.

© 2016 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Inclusion of new technologies in Mexican public health systems: Regulatory situation

Abstract One of the biggest challenges currently faced by Public Health Systems in Mexico is the decision making process about the potential inclusion of new health technologies. The aim of this work is to analyse the different tools that could help the decision-maker to optimise the benefits for the institution, as well as for the patients. This paper also focuses on the relevance of the role played by the oncologist, as an expert and advisor, in the decision making process. Finally, to fulfil the institution's requirements, it is suggested to consider the different type

* Autor para correspondencia. Anatole France 152, Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo, CP 11550, Ciudad de México. Tel.: +52 1 5437 5618.
Correo electrónico: jpico@consultingls.com (F.J. Picó Guzmán).

of uncertainties linked to the management of a public health care system in order to design innovative commercial agreements. These agreements provide access to high cost therapies without compromising the management of the institution.

© 2016 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Sociedad Mexicana de Oncología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Los avances científicos en el desarrollo de nuevos tratamientos están cambiando el panorama en la toma de decisión gestional en salud, al presentar alternativas terapéuticas en los sistemas de reembolsos que requieren evaluar sus resultados clínicos, económicos y su implementabilidad en la práctica clínica; muchas veces sin contar con la absoluta certeza de su impacto en cada rubro mencionado.

Las autoridades de salud mexicanas crearon en el 2004 el Centro de Evaluación Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) para tal fin. El CENETEC cuenta con la responsabilidad de llevar a cabo los estudios de evaluación de tecnologías en el área de salud, a fin de proveer a las instituciones nacionales de salud con información más completa para su toma de decisión¹. Tras la aprobación de una tecnología sanitaria por parte de CENETEC, cada aseguradora pública tiene la responsabilidad de deliberar y decidir sobre la posible inclusión de la nueva tecnología², según las evaluaciones de sus propios comités internos.

Para dicha evaluación, podemos encontrar 3 diferentes tipos de comités de inclusión³, que se diferencian en el proceso del análisis y en la perspectiva de evaluación:

1. Comités que basan su proceso en 2 etapas de análisis: las implicaciones clínicas y los impactos en el presupuesto. Ante estos comités, como los que se encuentran en el Instituto Mexicano de Seguridad Social, PEMEX o el Seguro Popular, deben presentarse informes con extensa información respecto a los aspectos médicos y económicos de cada tecnología.
2. Consejos, en los que se lleva a cabo una discusión entre los diferentes miembros acerca de los aspectos clínicos y económicos implicados en el uso de la tecnología a evaluar, como es el caso del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.
3. Comités como el de la Secretaría de Marina, en los que se presenta un dossier con el análisis de la información requerida, pero el mayor criterio de decisión es si la molécula o tecnología ha sido ya aprobada por el Consejo de Salubridad General y si cuenta con clave de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios. Así, la adopción de las nuevas tecnologías radica en gran medida sobre la preferencia del médico tratante.

El hecho de que cada institución posea políticas propias para la inclusión de nuevas tecnologías, como muestra la [figura 1](#), genera disparidades sobre la equidad de tratamientos entre los derechohabientes de las instituciones

públicas (alrededor del 90% de la población), con un proceso de acceso y reembolso que se ha vuelto cada vez más complejo. Esto, aunado a las políticas orientadas a la contención de costos puestas en marcha, está generando un escenario de reembolso de medicamentos muy limitado en los últimos años en las instituciones de salud en México.

Por ejemplo, de las 75 nuevas moléculas que se presentaron en el 2013 para su inclusión, solo 47 fueron incluidas por el Consejo de Salubridad General. Por su parte, de estas 47 moléculas incluidas solamente accedieron al Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado el 50% y al IMSS el 36%. Las razones más frecuentes para este rechazo se relacionaron con seguridad, eficacia o fallos en los estudios o en la información proporcionada⁴.

Criterios clínicos para la evaluación de nuevas tecnologías en Oncología

En la perspectiva oncológica que nos afecta, y en términos de la comparación de mejoras clínicas, Kreeftmeijer⁶ afirma que la variable de referencia de mayor relevancia en cuanto a la toma de decisiones debería ser la supervivencia global, seguida por la sobrevivencia libre de progresión. Sin embargo, estas variables no están siempre disponibles tras la publicación de los resultados clínicos: es necesario considerar otras variables. En el [tabla 1](#) se incluye el listado de los posibles resultados clínicos que se consideran en una evaluación.

Por otra parte, hoy en día dichos estudios suelen mostrar también aspectos relacionados con la morbilidad, la discapacidad, o la calidad de vida⁷, que son indicadores más vinculados con el beneficio clínico en términos de los efectos adversos de los tratamientos. Los criterios de discapacidad y calidad de vida han empezado a tener valor en decisiones de la Food and Drug Administration a partir de 1986⁸; sin embargo, la ambigüedad de estas mediciones reside en el hecho de que no hay ciencia exacta en sus cálculos. Esta evolución de los indicadores de salud permite agregar dimensiones éticas y conceptuales, más allá del puro análisis clínico de los resultados en los ensayos.

Criterios económicos para la evaluación de nuevas tecnologías en Oncología

En las evaluaciones económicas existen 2 tipos de esquemas: las evaluaciones completas y las parciales⁹. Las completas comparan 2 o más alternativas y evalúan tanto los costos

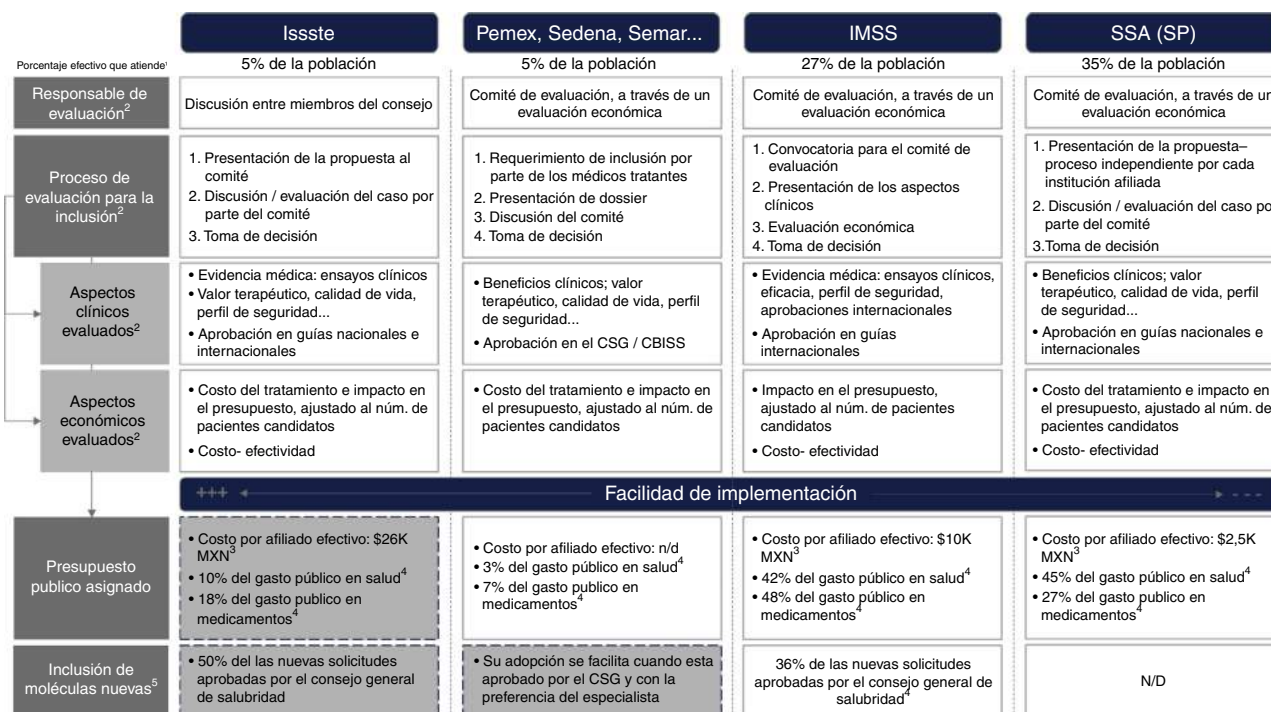


Figura 1 Resumen del proceso de evaluación e inclusión por institución de salud pública³⁻⁵.

Tabla 1 Variables que son evaluadas para la comparación de resultados clínicos, por orden de importancia

Variables para la comparación de resultados clínicos oncológicos	
Supervivencia global (SG)	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que se produce la muerte por cualquier causa
Supervivencia libre de progresión (SLP)	Tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta que se observa la progresión objetiva del tumor o se produce la muerte por cualquier causa
Respuesta completa (RC)	Desaparición de la enfermedad en 2 determinaciones sucesivas en un periodo inferior a 4 semanas
Respuesta parcial (RP)	La suma de todas las lesiones disminuye >50% en al menos 4 semanas; ausencia de nuevas lesiones y ausencia de progresión de las lesiones
Estabilidad de la enfermedad	La suma de las lesiones disminuye <50% o el tamaño de una o más lesiones se incrementa en menos del 25%
Tasa de adherencia al tratamiento	Hace referencia al grado de apego del paciente hacia las indicaciones médicas recibidas con respecto a su tratamiento (p. ej. porcentaje de las dosis prescritas que dicho paciente toma en el lapso de tiempo establecido)

como los efectos sobre la salud (beneficios o resultados); una evaluación parcial analiza solo una alternativa, o bien, varias alternativas, pero evalúa solo un criterio (costos o efectos).

Las evaluaciones completas (las más utilizadas) se clasifican en 4 tipos a su vez, ampliamente conocidos, pero cuyo uso adecuado conviene aclarar.

1. **Análisis de minimización de costes:** evaluación económica de 2 o más opciones que tienen el mismo efecto sobre la salud (eficacia, efectividad, riesgos, efectos secundarios...), por lo que se comparan solo sus costos y se elige la alternativa más económica.
2. **Análisis de coste-efectividad:** evaluación del efecto en salud y costo de 2 o más opciones en unidades de

efectividad (clínica) y en términos monetarios (costos). Es indispensable que los efectos se midan en la misma unidad de efectividad (años de vida, supervivencia, núm. de eventos, porcentaje de respuesta, etc.) para que puedan ser comparables.

3. **Análisis de coste-utilidad:** similar al análisis de coste-efectividad, pero la efectividad se ajusta por la calidad de vida. Por lo tanto, se comparan en unidades de años de vida ajustados por calidad (AVAC, o en inglés QALY) y estas unidades se ajustan por utilidades o medida de las preferencias de los individuos por diferentes estados de salud.
4. **Análisis de coste-beneficio:** evaluación económica que valora los efectos sobre la salud de la nueva tecnología; los recursos se valoran en unidades monetarias. De modo

que se debe llevar a cabo el programa si el beneficio neto (diferencia de beneficios) es superior a los costes netos (diferencia entre los costes), porque incrementará el bienestar global de la sociedad.

Así, dependiendo del tipo de tecnología, del objetivo de la institución y de la evidencia disponible, se debe seleccionar la mejor evaluación posible.

Retos para la adopción de las nuevas tecnologías en México

Hoy en día, México enfrenta grandes retos para lograr una distribución eficiente de los recursos en los sistemas de salud. Por ende, es necesaria la aplicación de estrategias que conduzcan a decisiones racionales, justas y transparentes. El Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud es el instrumento que pone a disposición insumos para la salud seguros, eficaces y de calidad, a partir de un proceso selectivo que determina aquellas tecnologías sanitarias para las cuales existe evidencia sólida de efectividad y seguridad, y que además resulten ser costo-efectivas en su utilización. Para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud, se requiere entonces que el solicitante presente un informe del estudio de evaluación económica de su producto.

De acuerdo con el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, en México existen 3 criterios de «aceptabilidad»¹⁰:

1. *Minimización de costos*: la nueva tecnología debe ser costo-ahorrativa.
2. *Costo-efectividad/costo-utilidad*: debe ser, o bien, una tecnología dominante (más efectiva, menos costosa), o tener una tasa de costo-efectividad incremental menor que un producto interior bruto per cápita por año de vida ganado, o por año de vida ajustado por calidad (QALY).
3. *Costo-beneficio*: la tasa interna de retorno debe ser al menos 2 puntos superior a la tasa interna de retorno de los certificados del tesoro federal.

Además, la guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud determina que el análisis de costo-efectividad es indispensable, y que puede ser complementado, por separado, con un estudio de costo-utilidad. O bien, en caso de igualdad en beneficios y desventajas (con fundamentos científicos basados en metaanálisis o ensayos clínicos), un análisis de minimización de costos resulta suficiente¹¹.

Problemática al acceso a medicamentos oncológicos de alto costo en México

El acceso a los medicamentos es parte fundamental de toda política farmacéutica en el área de la Oncología y uno de los pilares fundamentales de las políticas de salud pública¹². Las dificultades suelen comenzar cuando el precio del medicamento rebasa el umbral de la costo-efectividad admitida en cada país, en este caso México. Dicho umbral está formado por una ecuación en la que en el numerador está el

diferencial de beneficio y en el denominador, el diferencial de costo.

Por tanto, el producto comparador para el beneficio y el costo actual es el punto de partida sobre el que estimar el diferencial con la nueva alternativa terapéutica.

Las empresas farmacéuticas tienen lineamientos internacionales precisos para la fijación de sus precios; y las instituciones tienen restricciones financieras que no pueden rebasar.

En países con sistemas de salud donde las tasas de cobertura, diagnóstico y tratamiento están al nivel de la epidemiología del tumor, la incorporación de una nueva tecnología sanitaria (*device* o fármaco) se justifica por la comparativa de sustitución entre las opciones disponibles en el mercado. Pero en México, el delta de acceso de las nuevas tecnologías no permite aplicar en todos los casos dichas fórmulas, y se podrían requerir acuerdos comerciales entre proveedores y pagadores más amplios, con mediciones de resultados más adecuados a la realidad de información disponible, con compartición de riesgo medible y claramente consensuado tanto por parte del fabricante como del pagador, e incluso del implementador del servicio de salud.

Además, en el manejo de la Oncología de los países emergentes, los pacientes suelen requerir atención en estadios avanzados del tumor, los que, en contraste con los pacientes diagnosticados en etapas tempranas, requieren los tratamientos de mayor costo y con un impacto en supervivencia más comprometido.

Rol del oncólogo en evaluaciones de tecnologías en salud, a nivel internacional

A nivel internacional, el rol de los oncólogos en la evaluación de estas inclusiones adquiere diferentes significados. En Canadá, 2 tipos de oncólogos (el oncólogo tratante y el oncólogo académico) forman parte de los comités de evaluación de tecnologías en salud¹³. Estos médicos están apoyados por un economista especializado en salud, más un representante de asociaciones de pacientes, más 2 tomadores de decisión de agencias de Oncología y de un experto del comité. El interés de incluir al oncólogo tratante permite garantizar la aportación de la experiencia de los pacientes. Sin embargo, en Canadá, los oncólogos prestan mucha atención al aspecto económico: según el estudio de Berry et al.¹⁴, el 75% de los oncólogos canadienses apoyan la inclusión de nuevos fármacos solo si aportan al margen del costo-beneficio, cuando en Estados Unidos, el 67% de los oncólogos apoyan la inclusión de fármacos cualquiera que sea su precio.

En Reino Unido, los miembros de los comités de evaluación reciben una capacitación específica antes de poder participar en la evaluación de tecnología en salud¹⁵. Esta capacitación permite desarrollar habilidades para el análisis de evidencia clínica y del impacto económico.

En Estados Unidos, la evaluación de tecnologías en salud se realiza, mayoritariamente, a través de agencias externas tanto para las aseguradoras privadas¹⁶ como para las agencias locales de Medicaid¹⁷. Estas agencias externas trabajan con resultados científicos de estudios clínicos, y muchas veces la parte de costos no está tomada en cuenta¹⁸. Esta situación se debe, en gran parte, al sistema

de financiamiento de tratamientos de cáncer en Estados Unidos. Por ejemplo, entre 2004 y 2008, todos los fármacos oncológicos aprobados por la Food and Drug Administration han sido cubiertos por Medicare, cuando, en Reino Unido, el National Institute for Health and Clinical Excellence incluyó menos de la mitad de los fármacos aprobados para la European Medical Agency¹⁹.

Posibles roles del oncólogo mexicano

En el caso de México, si bien no ha existido un programa de capacitación que defina y dé soporte al papel del oncólogo en los procesos de inclusión de nuevas tecnologías, su opinión es solicitada. Entonces, es tarea del oncólogo participar de forma activa, sensibilizando al cuerpo administrativo y promoviendo el acceso y uso eficiente de las nuevas tecnologías dentro de la institución.

Por ejemplo, el costo del medicamento podría no ser tan determinante en el impacto presupuestal del manejo del paciente con cáncer cuando se analiza desde la perspectiva del tabulador por estadio y del porcentaje de pacientes que requiere cada ciclo y línea de tratamiento. Es decir, que un medicamento de tercera línea metastásica aplicado al 2% de los casos, por alto costo que tenga, podría representar un impacto casi nulo en el presupuesto actual por tabulador.

Solamente el oncólogo dispone del conocimiento para racionalizar el uso de los productos, definir los algoritmos de tratamiento, analizar la capacidad curativa o paliativa del paciente y, por tanto, tiene mucho más control sobre el presupuesto del que podría parecer *a priori*.

Los oncólogos a veces no pueden o no logran homogeneizar el tratamiento por tipo de tumor y estadio, lo que obliga a los gestores ante la incertidumbre del gasto a imponer restricciones de acceso (basadas en precio unitario de productos). Esta situación podría ser resuelta con acuerdo que contemplen el precio promedio del paciente por estadio y que permitan diseñar estrategias poblacionales de cobertura del gasto.

El oncólogo debería participar en esta planificación gestional de la enfermedad en concordancia con los financieros de su institución, para racionalizar la práctica clínica por tipo de terapia y no por costo unitario de dosis. Herramientas como «torre de control» son excelentes ejemplos de intentos de racionalizar el uso de estos productos de alto costo, pero podría evolucionar a una visión poblacional que dé alternativas a tratamientos más avanzados en los casos necesarios contra un gasto base y unos porcentajes de uso razonables y clínicamente justificados.

Tipos de acuerdos comerciales innovadores en el mundo

Ante los obstáculos que preceden a la introducción de nuevas tecnologías, en los últimos años se ha incentivado el empleo de acuerdos comerciales innovadores, que buscan reducir la incertidumbre clínica, práctica y financiera, y promover el acceso. Estos acuerdos son un contrato comercial entre la industria farmacéutica y el pagador en los que la cobertura de ciertos productos se condiciona a variables como la efectividad, el volumen de ventas y los resultados

en la salud; y, además, se promueve el manejo de evidencia y de información certera.

Los modelos contractuales para productos innovadores están determinados por las características de la enfermedad, del producto y de los objetivos financieros, buscando así cubrir las necesidades específicas de cada situación (duración de los tratamientos y cronología de la enfermedad, tasa de respuesta y complicaciones, posología y desperdicio, costos por cobertura y presupuesto, etc.).

Por otro lado, las categorías de compra se ven influidas principalmente por 3 tipos de incertidumbres: financiera, de resultados clínicos y de la práctica clínica:

1. *Incertidumbre financiera*: surge cuando el costo de la terapia es elevado y el financiador no puede controlar el gasto real al implementarla (número de dosis incierto, volumen total de dosis desconocido, poblaciones no limitadas, etc.).
2. *Incertidumbre de resultados*: surge cuando los resultados buscados con la terapia presentan variabilidad por las tasas de respuesta, duración de la respuesta, etc.
3. *Incertidumbre clínica*: surgen cuando la práctica real pudiera no permitir llegar a los resultados esperados de la terapia debido a los sistemas de implementación (falta de pruebas para seleccionar pacientes, carencias en recursos físicos o humanos, retrasos en su aplicación por el sistema administrativo, etc.).

Además, estas incertidumbres seguramente deberían evaluarse de manera diferente si se aplican a poblaciones o a individuos.

Conclusiones

La perspectiva clínica, la perspectiva gestional y la perspectiva económica tienen que unirse en el proceso de toma de decisiones sobre temas tan relevantes como la Oncología.

Son decisiones que, al tratarse de una terapia en continua innovación desde la perspectiva clínica, siempre presentarán retos a los gestores para disponer de la mejor alternativa terapéutica posible con la evidencia clínica necesaria.

La incertidumbre en la toma de estas decisiones es algo intrínseco a la labor diaria del oncólogo (en temas clínicos) y del gestor (en temas de facilitar los recursos disponibles). Negar la incertidumbre con medidas de «inclusión» o «exclusión» de la innovación, simplemente, elimina la incertidumbre, pero no maximiza los recursos del sistema.

La maximización de los recursos del sistema «incierto» va a requerir, de todos los implicados, modelos de proyección del gasto, medición de los resultados clínicos obtenidos y flexibilidad en los modelos de negociación con fabricantes y prestadores de productos/servicios de salud.

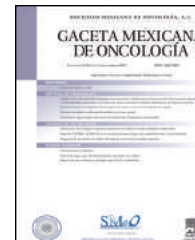
El oncólogo no puede dejar de aspirar a ofrecer al paciente oncológico la mejor alternativa disponible con los controles regulatorios pertinentes y, por tanto, debe ser un actor clave y único como enlace con los gestores para el modelaje, implementación y cumplimiento de nuevas soluciones de acceso que maximicen los recursos existentes al servicio del paciente oncológico.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Evaluación y Gestión de Tecnologías para la Salud - Programa Sectorial de Salud 2013-2018. México. Diario Oficial de la Federación. 2013.
2. Gonzalez Retiz ML. Experiencia de CENETEC-Salud en México; 2014.
3. LSC. Oncology drug launch support plan; 2015.
4. Carmona C, Casares R, Escandón E. Perspectivas del sector salud en México para el 2015. México: Price Waterhouse Coopers; 2014.
5. Dantés OG, Sesma S, Becerril VM, Knaul FM, Arreola H, Frenk J. Sistema de salud de México. Salud Pùb Méx. 2011;53: s220-32.
6. Kreeftmeijer J, Ryan J. Hierarchy of clinical endpoints in hta decision making in oncology. Estados Unidos: ISPOR; 2015.
7. HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment - Chapter X. Selected issues in HTA. National Library of Medicine:USA;2014.
8. Battista RN, Hodge MJ. Quality of life research and health technology assessment-a time for synergy. Qual Life Res. 1996;5:413-8.
9. Ortega A. Farmacoeconomía. 3ª edición Madrid: Farmacia Hospitalaria; 2002. p. 69-84.
10. Delgado E, Gomes de Freitas P, Castro H, Galindo RM. La aplicación de las evaluaciones económicas en los procesos de toma de decisión. Argentina: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2014.
11. Ruelas Barajas E, Córdova Villalobos JÁ. Guía para la conducción de estudios de evaluación económica para la actualización del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud en México. México: Dirección General Adjunta de Priorización Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud; 2008.
12. Organización Panamericana de la Salud. El acceso a los medicamentos de alto costo en las Américas. Octubre 2009. [En línea]. [consultado 1 Abr 2016]. Disponible en: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2009/Alto%20Costo%20Americas.pdf>. [Accedido: 01-abr-2016].
13. Rocchi A, Chabot I, Glennie J. Evolution of health technology assessment: Best practices of the pan-Canadian Oncology Drug Review. Clin Outcomes Res. 2015;7:287-98.
14. Berry SR, Bell CM, Ubel PA, et al. Continental divide? The attitudes of US and Canadian oncologists on the costs, cost-effectiveness, and health policies associated with new cancer drugs. J Clin Oncol. 2010;28:4149-53.
15. Hill S, Garattini S. Technology Appraisal Programme of the National Institute for Clinical Excellence: a review by the WHO. Reino Unido: NICE; 2003.
16. Trosman JR, Van Bebbler SL, Phillips KA. Health Technology assessment and private payers' coverage of personalized medicine. J Oncol Pract. 2011;7 3 Suppl:18s-24s.
17. Sullivan S, Watkins J. Health technology assessment in health-care decisions in the United States. Value Health. 2009;12.
18. Neumann PJ, Bliss SK, Chambers JD. Therapies for advanced cancers pose a special challenge for health technology assessment organizations in many countries. Health Aff. (Millwood). 2012;31:700-8.
19. Mason A, Drummond M, Ramsey S, Campbell J, Raisch D. Comparison of anticancer drug coverage decisions in the United States and United Kingdom: Does the evidence support the rhetoric? J Clin Oncol. 2010;28:3234-8.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Desregulación de microARN en el cáncer: un enfoque terapéutico y diagnóstico



Luis Tume^{a,b,*}, Carlos Cisneros^c, Josmell Sevillano^a, Romina Pacheco-Tapia^a,
Daniel Matos^a, Román Acevedo-Espínola^{a,d}, Roberto Ubidia-Incio^a y Wilder Rodríguez^b

^a Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú

^b Departamento de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Piura, Piura, Perú

^c Laboratorio de Medicina Regenerativa, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú

^d Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada del Norte, Lima, Perú

Recibido el 12 de junio de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 10 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer;
MicroARN;
Silenciamiento;
Terapia

KEYWORDS

Cancer;
MicroRNAs;
Silencing;
Therapy

Resumen El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo, y en muchos casos esto se debe a la detección tardía de la enfermedad, complicando su tratamiento. Los microARN son secuencias de ARN no codificantes cortos de ~19-23 nucleótidos que juegan un papel crítico en múltiples procesos celulares a través de la regulación postranscripcional y traduccional de genes específicos, y una alteración en este mecanismo de regulación conduce al cáncer. En esta revisión se discute la desregulación de los microARN en el cáncer y, además, nosotros proponemos las aplicaciones de estas pequeñas moléculas en el tratamiento y diagnóstico del cáncer.

© 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/>).

MicroRNA dysregulation in cancer: A therapeutic and diagnostic approach

Abstract Cancer is one of the leading causes of death worldwide, and in many cases this is due to late detection of the disease, which complicates its treatment. MicroRNAs are short non-coding RNA sequences of ~19-23 nucleotides that play a critical role in multiple cellular processes through post-transcriptional and translational regulation of specific genes, and an alteration in this regulatory mechanism leads to cancer. In this review, we discuss microRNA

* Autor para correspondencia. Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú, Av. Honorio Delgado, 430. San Martín de Porres, Lima 31, Perú. Tel.: +51 997775098.

Correo electrónico: luis.tume.f@upch.pe (L. Tume).

dysregulation in cancer, and propose applications of these small molecules in the treatment and diagnosis of cancer.

© 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 Proyecto Genoma Humano reveló la existencia de aproximadamente 25,000 genes codificantes de proteínas. En tanto que dichas proteínas mayoritariamente median funciones biológicas, existen diversas barreras regulatorias a la transcripción y a la traducción génica requeridas para una función celular adecuada. Entre estas se encuentran los factores de transcripción, los cuales desempeñan un papel importante en la activación génica a través de interacciones con la región 5' no traducida (5' UTR) del ARN mensajero (ARNm). De manera interesante, y más recientemente, también se ha encontrado que la región 3' no traducida (3' UTR) del ARNm es importante en la regulación de la expresión génica. Los microARN (miARN) son reguladores de la eficiencia traduccional que ejercen su efecto mediante la interacción con las 3'UTR de los ARNm¹ y en casos especiales con las 5'UTR. Los microARN (miARN o miR) son pequeños ARN no codificantes que regulan los perfiles de expresión de distintos genes. En consecuencia, los miARN controlan y regulan diversos procesos celulares, como la proliferación, la apoptosis y la diferenciación, todos ellos involucrados en el desarrollo y metástasis del cáncer.

La evidencia actual sugiere que los miARN se encuentran presentes en el suero y otros líquidos corporales en pacientes con diversos procesos patológicos, especialmente en el cáncer. Los diferentes perfiles de miARN específicos de pacientes con cáncer podrían conducir a una nueva manera de detectar y predecir el cáncer³⁻⁵. En la presente revisión se analizan los mecanismos de regulación de miARN involucrados en la carcinogénesis y metástasis de algunos tipos de cáncer. Finalmente, también se examinan las posibles aplicaciones terapéuticas y diagnósticas de algunos miARN.

Biogénesis de los microARN

Los genes de los miARN son transcritos por la ARN polimerasa II (polimerasa III en el caso de algunos miARN) y a continuación forman los nacientes, «encasquetados» y poliadenilados transcritos primarios (3'), llamados «pri-miARN», los cuales presentan una longitud variable que oscila entre cientos y miles de ribonucleótidos. Dichos transcritos pueden ser monocistrónicos (con una sola horquilla) o policistrónicos (varias horquillas). Los miARN presentan 3 características definitorias: 1) estructura de asa; 2) protuberancias internas, y 3) estructura bicatenaria. Los pri-miARN son procesados posteriormente para formar precursores más cortos (de aproximadamente 70 nucleótidos, ahora llamados pre-miARN) por una enzima RNasa tipo III llamada «Drosha»

junto con al menos otros 20 polipéptidos, como la proteína de la región crítica del gen 8 del síndrome DiGeorge (Pasha en las plantas). Subsecuentemente a la formación de pre-miARN, estos son transportados del núcleo al citoplasma, lo cual es facilitado por la proteína exportina-5. En el citoplasma, el pre-miARN es escindido por Dicer (RNasa III), generando un dúplex de miARN de ~22 nt. En la vía canónica de procesamiento de los miARN, una de las cadenas es tomada por la proteína Argonauta (Ago) a través de un mecanismo aún desconocido. Diversos modelos hipotéticos explican la incorporación de una sola cadena para dar forma al complejo de silenciamiento inducido por miARN (*miRNA-induced silencing complex* [miRISC])⁶.

La supresión postranscripcional se logra predominantemente mediante la unión del complejo miARN-RISC en la 3' UTR del ARNm. La complementariedad de las bases entre el miARN y el ARNm influye en el resultado final de esta represión, en tanto que un emparejamiento completo produce una degradación del ARNm diana, no obstante, un emparejamiento imperfecto deriva en un secuestro de los «cuerpos P» por el ARNm diana en el interior del citoplasma. Es preciso tener presente que existe una secuencia «semilla» que debe ser estrictamente complementaria al ARNm diana (2-8 nucleótidos en el extremo 5' de un miARN maduro)⁷. Las secuencias «semilla» se conservan en muchas especies y existe variación dependiendo de los genes que regulan, y generalmente se utilizan para clasificar familias de miARN. Las mutaciones en la región semilla podrían presentar cambios dramáticos en la expresión génica, conduciendo al cáncer³ (fig. 1).

Desregulación de los microARN en el cáncer

La transformación maligna es un proceso de etapas múltiples donde las células normales adquieren diferentes alteraciones genéticas y epigenéticas. En dicho proceso, las células adquieren alteraciones que favorecen el crecimiento y la supervivencia celular y afectan a los genes supresores tumorales. Por ejemplo, p53 es un reconocido supresor tumoral que monitoriza el ciclo celular e induce la apoptosis, pero se encuentra ausente o mutado en el 50% de todos los cánceres humanos¹. Como resultado de dichos procesos de transformación, las células transformadas pueden volverse independientes del crecimiento, resistentes a la apoptosis, invasoras de tejidos y/o metastásicas.

El papel del miARN fue examinado por Mohammadi et al.⁸. Estos investigadores, utilizando un enfoque con un vector lentiviral que contenía miARN, sobreexpresaron el miARN-340 en la línea celular «MDA-MB-231» de cáncer

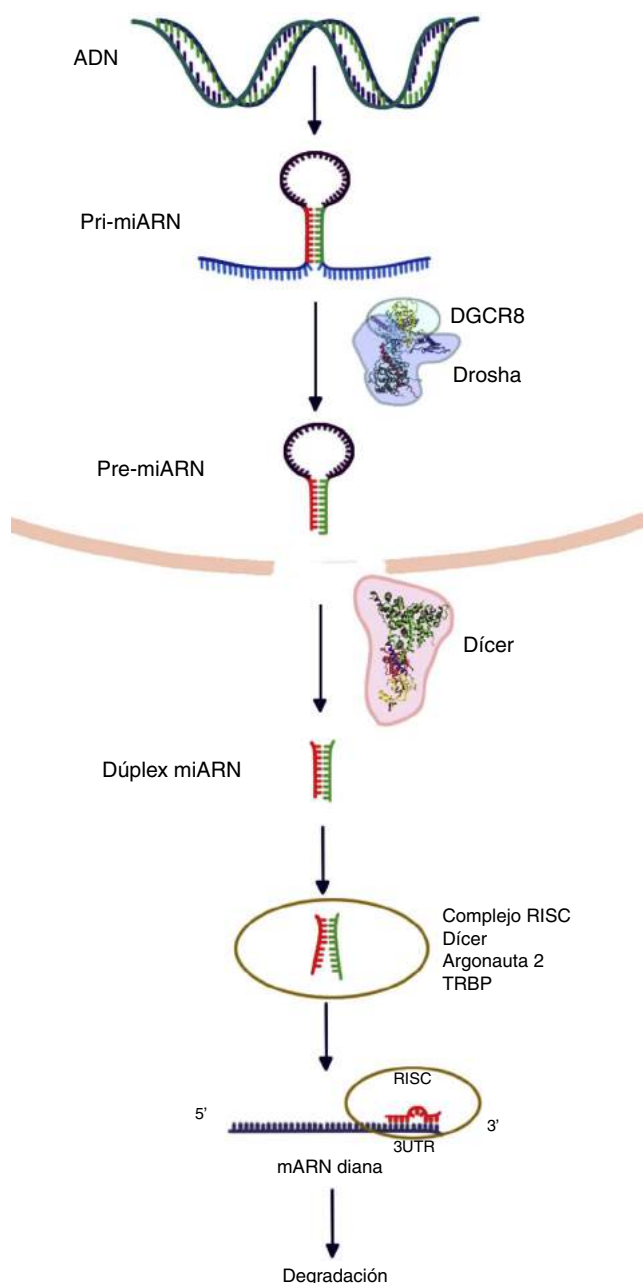


Figura 1 El procesamiento del microARN del núcleo al citoplasma y su subsecuente unión al ARNm diana en la región 3'UTR conduce a la represión de sus genes diana.

de mama triple negativo, mostrando una declinación en la expresión del factor de transcripción SOX2 y de los inhibidores de cinasa P16 y P27 dependientes de ciclina. Asimismo, se registró un incremento en la expresión de la ciclina A2, de las cinasas dependientes de la ciclina 2 (*cyclin-dependent kinases 2* [CDK2]), del inhibidor de cinasa dependiente de ciclina P18, del factor de transcripción SOX17 y de SMAD 4. Por lo tanto, miARN-340 inhibe genes asociados al cáncer de mama y debería ser investigado más ampliamente en cuanto a su uso terapéutico.

MiARN-21 es uno de los miARN oncogénicos más conocidos que regulan la expresión de diversos genes diana relacionados con el cáncer. Reportes previos señalan que miARN-21

se encuentra más elevado en el suero, plasma y tejidos de pacientes con cáncer de mama, pulmón, ovario, colon y gástrico⁹⁻¹¹. Junto con miARN-21, miARN-146a también se muestra significativamente más elevado en muestras de plasma de pacientes con cáncer de mama¹². Los niveles de expresión de miARN-21 son significativamente más altos en pacientes con cáncer de mama con enfermedad en estadio III y mal pronóstico¹³.

Los polimorfismos de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphisms* [SNP]) que residen dentro de los genes del miARN potencialmente podrían alterar diversos procesos biológicos al influir en la biogénesis del miARN y alterar la selección de dianas. Los SNP y las mutaciones en las secuencias de los miARN o en los sitios diana de los miARN pueden afectar el proceso de maduración o la selección de dianas, respectivamente. Varios estudios investigaron las repercusiones de los polimorfismos de los miARN y el riesgo de diversos cánceres^{14,15}. Li et al.¹⁶ encontraron que las asociaciones entre los SNP rs3746444 en miARN-499 y rs4919510 en miARN-608 se asocian significativamente a un incremento en el riesgo de cáncer pulmonar. Dichos polimorfismos producen un decremento significativo en la expresión de miARN-499 y miARN-608 en comparación con los tejidos normales adyacentes. Además, el polimorfismo en miARN-499 incrementa el riesgo de cáncer de próstata¹⁴.

En el carcinoma colorrectal, Christensen et al.¹⁷ encontraron que el incremento en la expresión de miARN-362-3p se relaciona con la interrupción del ciclo celular y la inhibición del crecimiento tumoral, lo cual sugiere que este incremento en la expresión se asocia a un mejor pronóstico en aquellos pacientes que han recibido algún tratamiento previo como, por ejemplo, quimioterapia. Nordtoft et al.¹⁸ publicaron un análisis de casi 600 miARN en tumores de pacientes con cáncer de vejiga en progresión donde los pacientes fueron tratados con cisplatino y encontraron que 15 miARN desempeñan un papel importante en dicha respuesta, 5 en el intervalo de supervivencia y 3 en ambos aspectos. En células de cáncer de ovario sensibles a cisplatino, la sobreexpresión de miARN-21 disminuyó los niveles de «muerte celular programada 4» (*programmed cell death 4* [PDCD4]) e incrementó la proliferación celular. Sin embargo, el bloqueo de JNK-1, el principal activador de la fosforilación de c-Jun, redujo la expresión de pre-miARN-21 e incrementó la expresión de su gen diana, PDCD4. Por lo tanto, la vía JNK-1/c-Jun/miARN-21 contribuye a la resistencia al cisplatino en el cáncer ovárico¹¹.

Papel de los microARN en la metástasis

La metástasis se refiere a la diseminación de un centro canceroso a un lugar distinto de la parte del organismo en que se inició. Normalmente esto ocurre a través de las vías sanguínea o linfática. Aproximadamente el 98% de las muertes causadas por cáncer no detectado se deben a este proceso de migración de las células cancerígenas¹⁹. El papel de los miARN en el desarrollo de metástasis fue observado inicialmente por Ma et al.²⁰. Años después, estos investigadores descubrieron que la sobreexpresión de miARN-10b era el responsable del inicio del cáncer de mama y de su metástasis a pulmón^{21,22}. Asimismo, en el glioma, miARN-10b presenta una expresión elevada, especialmente en los

gliomas de grado avanzado²³. La inhibición de miARN-10b produce efectos pleiotrópicos en el crecimiento de líneas celulares de glioma, mas no en el crecimiento de neuronas y astrocitos normales²⁴.

La sobreexpresión de miARN-320a inhibe la capacidad de invasión y migración del cáncer de mama *in vitro*, en tanto que el silenciamiento de miARN-320a podría favorecerla. Este efecto se debe a que miARN-320a suprime el potente oncogén metadherina. Experimentos adicionales con xenoinjertos también mostraron que miARN-320a podía inhibir la metástasis del cáncer de mama *in vivo*²⁵. Asimismo, en el cáncer pancreático, la sobreexpresión de miARN-320a contribuyó fuertemente a la adquisición de características tales como altos niveles de proliferación, invasión, metástasis y farmacoresistencia, así como a la transición epitelio-mesenquimal al actuar selectivamente sobre PDCD4²⁶.

Publicaciones recientes muestran que la sobreexpresión de miARN-335 suprime la metástasis y la migración²⁷ por medio del silenciamiento del factor de transcripción SOX4, la «tenascina C» (proteína de la matriz celular) y el gen de secuencia pareada 6 (*paired box 6* [PAX6]) en la línea celular MCF-7 de cáncer de mama. La señalización no canónica del factor de crecimiento transformante β (TGF- β) es regulada por la acción selectiva sobre la proteína cinasa 1 asociada a Rho con motivo estructural de hélice superenrollada (*Rho-associated coiled-coil containing protein kinase* [ROCK1]) y MAPK1, así como por la inhibición de la expresión de ambas por miARN-335, lo cual deriva en un decremento de la fosforilación de la proteína motora de la cadena ligera de miosina (*myosin light chain* [MLC]), conduciendo a una inhibición significativa del potencial invasivo y migratorio de las células de neuroblastoma²⁸.

El fármaco hipoglucemiante metformina (clorhidrato de 1,1-dimetilbiguanida) mata las células precursoras del cáncer. El cáncer de mama triple negativo es más sensible a los efectos de metformina, y la ácido graso sintasa (*fatty acid synthase* [FASN]) es uno de los genes cuya expresión se ve más significativamente reducida tras 24 h de tratamiento por un incremento en la expresión de uno de los miembros de la familia miARN-193, miARN-193b²⁹. La expresión de miARN-193b actúa como supresor tumoral en el cáncer pancreático y se encuentra notoriamente disminuida en los tejidos con neoplasia avanzada. Líneas celulares transfectadas con miARN-193b exhibieron un decremento significativo en la proliferación, la migración y la invasividad³⁰.

Los microARN en el tratamiento del cáncer

Descubrimientos recientes muestran que cada cáncer posee una combinación específica de miARN, ya sea oncomiARN sobreexpresados o miARN supresores tumorales con expresión inhibida³¹. Este perfil de cada uno de ellos podría establecerse como una «huella digital» para diseñar terapias personalizadas a fin de contar con tratamientos específicos para pacientes con cáncer. Algunas de las estrategias terapéuticas antineoplásicas más efectivas *in vitro* consisten en el diseño de anti-miARN para el silenciamiento de genes que se sobreexpresan en el cáncer, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor receptor* [EGFR])³² (fig. 2). Sin embargo, barreras

fisiológicas y celulares obstaculizan la eficacia *in vivo* de las tecnologías anti-miARN.

Como se mencionó previamente, se ha constatado que uno de los primeros miARN detectados en el genoma humano, miARN-21, se sobreexpresa en el glioblastoma³³ y podría ser utilizado como objetivo terapéutico en este tipo de cáncer. En las células de glioblastoma, la interacción aditiva de inhibidores tanto de miARN-21 como de miARN-10b (oligonucleótido antisentido) puede constituir una estrategia terapéutica efectiva para controlar el crecimiento del glioblastoma mediante la inhibición de la expresión de oncogenes y la sobreexpresión de genes supresores tumorales. De manera independiente, un inhibidor de miARN-21 puede interrumpir la actividad de las vías del EGFR, incrementando de este modo la expresión de PDCD4 y TPM1 y reduciendo las actividades de las MMP. El valor IC 50 descendió dramáticamente en células tratadas con una combinación de inhibidores de miARN-10b y miARN-21. Además, dichos inhibidores, combinados sinérgicamente, incrementaron la apoptosis de manera significativa y redujeron la capacidad de invasión³⁴.

Existen 2 retos relacionados con la manipulación de la función de los miARN. El primero concierne a la identificación adecuada de miARN (diseño *in silico*) que pueden inhibir o imitar de manera efectiva la función de miARN específicos, con el objeto de lograr la pérdida o ganancia de funciones de los miARN, respectivamente. El segundo reto consistiría en la eficiencia de la liberación por tiempo prolongado de dichas moléculas en sus sitios diana específicos. Sin embargo, Cheng et al.³⁵ desarrollaron recientemente una nueva forma de liberación de miARN específicamente dirigida al miARN-155 en un microambiente tumoral ácido en linfoma murino, evadiendo la barrera hepática y facilitando una ruta mediante una vía endocítica no específica.

En la actualidad se están desarrollando estrategias para hacer llegar el miARN al interior de la célula recurriendo a diferentes enfoques. Por ejemplo, Song et al.³⁶ evaluaron el péptido R3V6 como transportador de oligodeoxinucleótidos antisentido. El ensayo de estabilidad en suero mostró que R3V6 los protegió de las nucleasas más eficientemente que la polietilenimina (PEI; 25 kDa, PEI25k). En un ensayo de transfección *in vitro*, el péptido R3V6 transportó el oligodeoxinucleótido antisentido anti-miARN-21 al interior de las células más eficientemente que PEI (25 kDa, PEI25k) y lipofectamina.

La quimioterapia y la terapia con miARN mostraron actividades antineoplásicas sinérgicamente incrementadas. Por ejemplo, doxorubicina (DOX) previene la replicación del ADN en las células de cáncer mediante la regulación epigenética de la transcripción génica a través de la inhibición de la expresión de la ADN metiltransferasa 1 (DNMT1); posteriormente, DOX reactiva genes supresores tumorales silenciados por la metilación del ADN en el glioblastoma³³. Asimismo, taxol incrementa su eficacia en células de glioblastoma tratadas con un inhibidor de miARN-21. La combinación de un inhibidor de miARN-21 y taxol podría ser una estrategia terapéutica efectiva para controlar el crecimiento del glioblastoma multiforme (GBM) mediante la inhibición de la expresión y la fosforilación de STAT3³⁷. De manera similar, la inhibición de NADPH oxidasa (NOX) abatió drásticamente el potencial invasivo del cáncer pulmonar *in vitro* a través

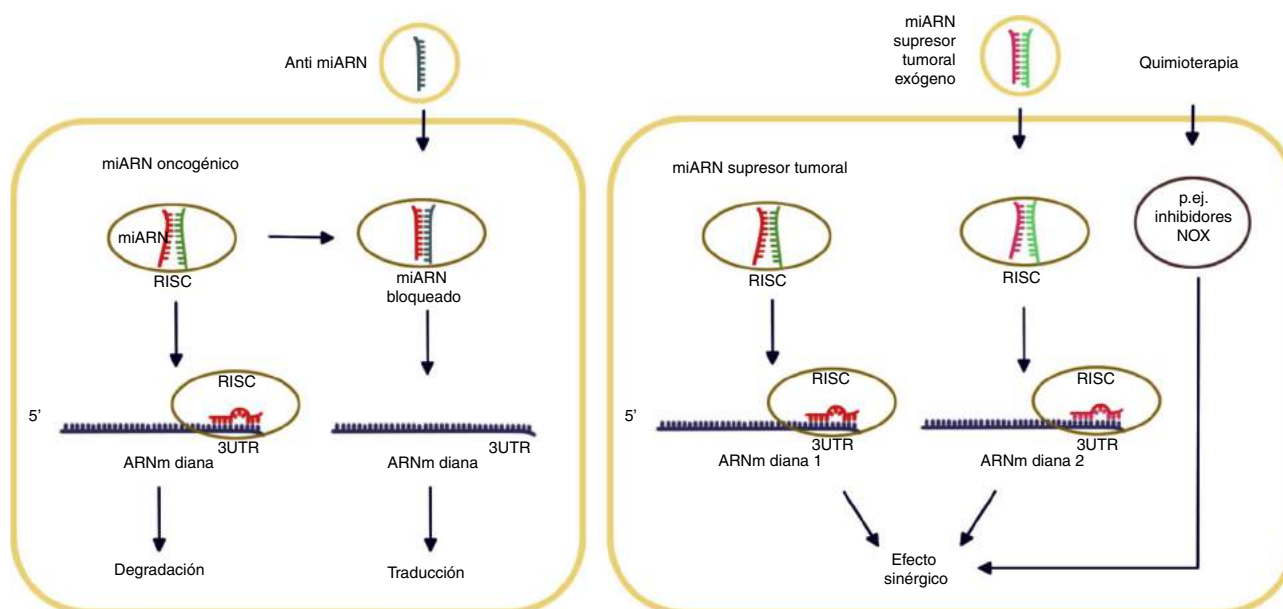


Figura 2 MicroARN en el tratamiento del cáncer. Se emplean distintas estrategias dependiendo del efecto del miARN. Los anti-miARN bloquean la unión de los miARN oncogénicos con su ARN diana. Los miARN supresores tumorales pueden actuar sinérgicamente cuando se combinan los miARN endógenos con los exógenos. La quimioterapia también muestra propiedades sinérgicas que actúan junto con los miARN.

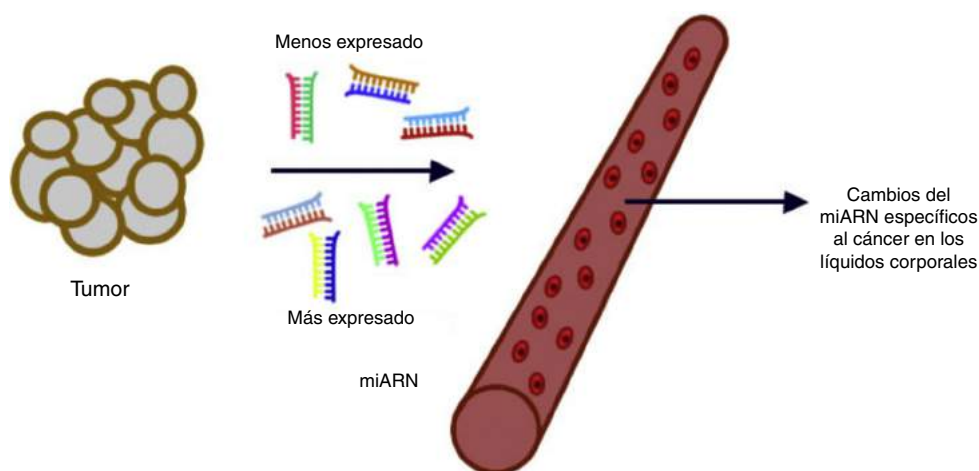


Figura 3 Los microARN en el diagnóstico del cáncer. La composición de miARN en el suero u otros líquidos corporales muestra diferencias en los individuos con algún tipo de cáncer en particular.

del incremento de PTEN y el decremento de MMP9 inducidos por miARN-21³⁸ (fig. 2).

Los microARN en el diagnóstico del cáncer

Para el diagnóstico oportuno del cáncer, es crítica la caracterización de biomarcadores sensibles y específicos, preferiblemente de aquellos que circulan en los líquidos del organismo. La detección temprana de la enfermedad con una prueba de escrutinio mínimamente invasiva incrementará de manera significativa la efectividad del tratamiento y disminuirá su costo. En la actualidad, los miARN están cobrando creciente importancia como los principales reguladores de

la expresión génica, lo cual los convierte en una poderosa herramienta para la detección de transformaciones malignas incipientes. Los niveles disminuidos de algunos miARN con supresores tumorales se deben a las proteínas disfuncionales involucradas en su biogénesis; este resultado es consecuente con la observación de una disminución general en la expresión de miARN maduro en células cancerosas en comparación con su expresión en tejidos normales³⁹. La disregulación de la expresión del miARN puede ser el resultado de una alteración genética. Se encontró que el 53% de los genes de miARN se localizaban en sitios frágiles, donde es mucho más probable que presenten susceptibilidad a las mutaciones, lo cual respalda firmemente la idea de que los miARN desempeñan un papel crucial en el desarrollo del cáncer. Se ha reportado

que en algunos tumores se presenta una pérdida de expresión de Dicer. La inhibición de la expresión de maquinarias importantes de la biogénesis del miARN como Drosha, DCGR8 y Dicer disminuye sustancialmente la producción de miARN y promueve un fenotipo de células más transformado^{1-5,40}.

Se pueden asignar perfiles de miARN significativamente diferentes a diversos tipos de tumores, los cuales podrían servir como firmas fenotípicas en distintos cánceres para su explotación en el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento del cáncer. Si los perfiles de miARN pueden predecir neoplasias malignas con precisión, esta tecnología podría explotarse como una herramienta para superar los retos diagnósticos⁴¹. Varios estudios recientes han revelado que los miARN son detectables establemente en plasma/suero. Debido a su liberación a la circulación y a su extraordinaria estabilidad, los niveles de miARN en plasma y en otros líquidos biológicos pueden servir como biomarcadores diagnósticos y pronósticos de enfermedades⁴² (fig. 3).

Conclusión

La expresión de los miARN se encuentra alterada en el proceso de carcinogénesis y puede ser inhibida o estimulada dependiendo del papel de cada miARN en particular. Por lo tanto, se pueden diseñar oncomiARN para inhibir a los miARN involucrados en el silenciamiento de genes supresores tumorales y miARN para silenciar oncogenes y de algún modo tratar el cáncer. Asimismo, algunos miARN podrían predecir el desarrollo de algunos tipos de cáncer y, en un futuro cercano, esta tecnología podría explotarse como herramienta para superar los retos diagnósticos.

Autoría

El presente manuscrito se llevó a cabo parcialmente con la tutoría de Rodríguez W. en la Universidad Nacional de Piura.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A CONCYTEC a través de CIENCIACTIVA por su apoyo financiero mediante una beca de maestría en la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Referencias

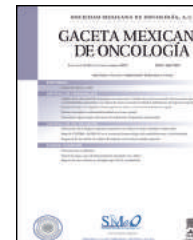
1. Yang W, Lee DY, Ben-David Y. The roles of microRNAs in tumorigenesis and angiogenesis. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2011;3:140-55.
2. Qu H, Zheng L, Song H, et al. microRNA-558 facilitates the expression of hypoxia-inducible factor 2 alpha through binding to 5'-untranslated region in neuroblastoma. *Oncotarget*. 2016, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9813>.
3. Tume L, Aquino-Ordinola R. Dysregulation of specific microRNAs in pancreatic cancer progression. *GAMO*. 2015;14:164-70.
4. Tume-Farfán LF. Epigenetic changes and microRNAs in the diagnosis and therapy of lung cancer. *Rev Venez Oncol*. 2015;27:119-30.
5. Tume-Farfán LF. Epigenetic alterations in the progression of cancer. *GAMO*. 2014;13:236-43.
6. Bizuayehu TT, Babiak I. MicroRNA in teleost fish. *Genome Biol Evol*. 2014;6:1911-37.
7. Mullany LE, Herrick JS, Wolff RK, Slattery ML. *PLoS One*. 2016;11:e0154177.
8. Mohammadi Yeganeh S, Vasei M, Tavakoli R, Kia V, Paryan M. The effect of miR-340 over-expression on cell-cycle-related genes in triple-negative breast cancer cells. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1111/ecc.12496>.
9. Si H, Sun X, Chen Y, Cao Y, Chen S, Wang H. Circulating microRNA-92a and microRNA-21 as novel minimally invasive biomarkers for primary breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139:223-9.
10. Zhang X, Wang C, Shan S, Liu X, Jiang Z, Ren T. TLR4/ROS/miRNA-21 pathway underlies lipopolysaccharide instructed primary tumor outgrowth in lung cancer patients. *Oncotarget*. 2016, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9902>.
11. Echevarría-Vargas IM, Valiyeva F, Vivas-Mejía PE. Upregulation of miR-21 in cisplatin resistant ovarian cancer via JNK-1/c-Jun pathway. *PLoS One*. 2014;9:e97094.
12. Kumar S, Keerthana R, Pazhanimuthu A, Perumal P. Overexpression of circulating miRNA-21 and miRNA-146a in plasma samples of breast cancer patients. *Indian J Biochem Biophys*. 2013;50:210-4.
13. Ozgün A, Karagoz B, Bilgi O, Tuncel T, Baloglu H, Kandemir EG. MicroRNA-21 as an indicator of aggressive phenotype in breast cancer. *Onkologie*. 2013;36:115-8.
14. Hashemi M, Moradi N, Ziaee SA, et al. Association between single nucleotide polymorphism in miR-499, miR-196a2, miR-146a and miR-149 and prostate cancer risk in a sample of Iranian population. *J Adv Res*. 2016;7:491-8.
15. Ren YG, Zhou XM, Cui ZG, Hou G. Effects of common polymorphisms in miR-146a and miR-196a2 on lung cancer susceptibility: A meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2016;8:1297-305.
16. Li D, Zhu G, Di H, et al. Associations between genetic variants located in mature microRNAs and risk of lung cancer. *Oncotarget*. 2016, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9566>.
17. Christensen LL, Tobiasen H, Holm A. MiRNA-362-3p induces cell cycle arrest through targeting of E2F1, USF2 and PTPN1 and is associated with recurrence of colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2013;133:67-78.
18. Nordentoft I, Birkenkamp-Demtroder K, Agerbaek M. miRNAs associated with chemo-sensitivity in cell lines and in advanced bladder cancer. *BMC Med Genomics*. 2012;5:40.
19. Negrini M, Calin GA. Breast cancer metastasis: A microRNA story. *Breast Cancer Res*. 2008;10:203.
20. Ma L, Teruya-Feldstein J, Weinberg RA. Tumour invasion and metastasis initiated by microRNA-10b in breast cancer. *Nature*. 2007;449:682-8.
21. Ma L. Role of miR-10b in breast cancer metastasis. *Breast Cancer Res*. 2010;12:210.
22. Ma L, Reinhardt F, Pan E, et al. Therapeutic silencing of miR-10b inhibits metastasis in a mouse mammary tumor model. *Nat Biotechnol*. 2010;28:341-7.
23. Ji Y, Wei Y, Wang J, Gong K, Zhang Y, Zuo H. Correlation of microRNA-10b upregulation and poor prognosis in human gliomas. *Tumour Biol*. 2015;36:6249-54.
24. Teplyuk NM, Uhlmann EJ, Wong AH, et al. MicroRNA-10b inhibition reduces E2F1-mediated transcription and miR-15/16 activity in glioblastoma. *Oncotarget*. 2015;6:3770-83.
25. Yu J, Wang JG, Zhang L, et al. MicroRNA-320a inhibits breast cancer metastasis by targeting metadherin. *Oncotarget*. 2016, <http://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.9572>.
26. Wang W, Zhao L, Wei X, et al. MicroRNA-320a promotes 5-FU resistance in human pancreatic cancer cells. *Sci Rep*. 2016;6:27641.

27. Meng Y, Zou Q, Liu T, Cai X, Huang Y, Pan J. microRNA-335 inhibits proliferation, cell-cycle progression, colony formation, and invasion via targeting PAX6 in breast cancer cells. *Mol Med Rep.* 2015;11:379–85.
28. Lynch J, Fay J, Meehan M, et al. MiRNA-335 suppresses neuroblastoma cell invasiveness by direct targeting of multiple genes from the non-canonical TGF- β signalling pathway. *Carcinogenesis.* 2012;33:976–85.
29. Wahdan-Alaswad RS, Cochrane DR, Spoelstra NS, et al. Metformin-induced killing of triple-negative breast cancer cells is mediated by reduction in fatty acid synthase via miRNA-193b. *Horm Cancer.* 2014;5:374–89.
30. Li J, Kong F, Wu K, Song K, He J, Sun W. miR-193b directly targets STMN1 and uPA genes and suppresses tumor growth and metastasis in pancreatic cancer. *Mol Med Rep.* 2014;10:2613–20.
31. Sethi S, Ali S, Sethi S, Sarkar FH. MicroRNAs in personalized cancer therapy. *Clin Genet.* 2014;86:68–73.
32. Costa PM, Pedrosa de Lima MC. MicroRNAs as molecular targets for cancer therapy: On the modulation of microRNA expression. *Pharmaceuticals (Basel).* 2013;6:1195–220.
33. Zhang S, Han L, Wei J, et al. Combination treatment with doxorubicin and microRNA-21 inhibitor synergistically augments anticancer activity through upregulation of tumor suppressing genes. *Int J Oncol.* 2015;46:1589–600.
34. Dong CG, Wu WK, Feng SY, Wang XJ, Shao JF, Qiao J. Co-inhibition of microRNA-10b and microRNA-21 exerts synergistic inhibition on the proliferation and invasion of human glioma cells. *Int J Oncol.* 2012;41:1005–12.
35. Cheng CJ, Bahal R, Babar IA, et al. MicroRNA silencing for cancer therapy targeted to the tumour microenvironment. *Nature.* 2015;518:107–10.
36. Song H, Oh B, Choi M, Oh J, Lee M. Delivery of anti-microRNA-21 antisense-oligodeoxynucleotide using amphiphilic peptides for glioblastoma gene therapy. *J Drug Target.* 2015;9:1–11.
37. Ren Y, Zhou X, Mei M, et al. MicroRNA-21 inhibitor sensitizes human glioblastoma cells U251 (PTEN-mutant) and LN229 (PTEN-wild type) to taxol. *BMC Cancer.* 2010;10:27.
38. Yan S, Liu G, Pei C, et al. Inhibition of NADPH oxidase protects against metastasis of human lung cancer by decreasing microRNA-21. *Anticancer Drugs.* 2015;26:388–98.
39. Macfarlane LA, Murphy PR. MicroRNA: Biogenesis, function and role in cancer. *Curr Genomics.* 2010;11:537–61.
40. Link S, Grund SE, Diederichs S. Alternative splicing affects the subcellular localization of Drosha. *Nucl Acids Res.* 2016, <http://dx.doi.org/10.1093/nar/gkw400>.
41. Ahmad J, Hasnain SE, Siddiqui MA, Ahamed M, Musarrat J, Al-Khedhairy AA. MicroRNA in carcinogenesis & cancer diagnostics: A new paradigm. *Indian J Med Res.* 2013;137:680–94.
42. Takasaki S. Roles of microRNAs in cancers and development. *Methods Mol Biol.* 2015;1218:375–413.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Segundo primario en un paciente con antecedente de tumor germinal seminomatoso de testículo. Reporte del caso y revisión de la literatura



Mayra Cristina Galeana-Hernández^{a,*}, Jorge Martínez-Cedillo^b
y Leopoldo Abraham Lugo-Alfárez^b

^a Departamento de Oncología Médica, Hospital Central Militar, Ciudad de México, México

^b Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México, México

Recibido el 3 de febrero de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Segundas neoplasias malignas;
Seminoma;
Tumor de células germinales de testículo;
México

Resumen El tumor de células germinales del testículo es el tumor sólido más curable, con una tasa relativa de supervivencia global a los 10 años de más del 95%. La alta tasa de curación y la supervivencia a largo plazo de la mayoría de estos pacientes hace que se adquiera interés por los efectos adversos relacionados con el tratamiento. Los segundos tumores malignos representan uno de los efectos más graves, que comprometen el pronóstico de los sobrevivientes. El objetivo del presente trabajo es describir el caso de un paciente con cáncer de testículo tipo seminoma quien 20 años después presenta un segundo primario, y realizar una revisión de la literatura.

Se describe el caso de un paciente de 68 años, con antecedente de tabaquismo e índice tabáquico de 45, criptorquidia bilateral, operado de orquidopexia a los 39 años, diagnosticado de cáncer de testículo derecho con tumor retroperitoneal de 8 × 8 cm en 1993, postoperado de orquiectomía radical y posteriormente tratado con quimioterapia, con respuesta completa al tratamiento. Veinte años después presenta intolerancia a la vía oral, epigastralgia, una endoscopia con evidencia de tumor gástrico Bormann III, cuyo reporte histopatológico fue de adenocarcinoma poco diferenciado, tipo difuso con células en anillo de sello, y una tomografía computarizada con evidencia de carcinomatosis peritoneal.

Los pacientes sobrevivientes de cáncer de células germinales, curados con el tratamiento —ya sea quimioterapia y/o radioterapia—, se enfrentan a los efectos a largo plazo del tratamiento, incluyendo toxicidad relacionada con la quimioterapia y la presentación de un segundo primario, inclusive con riesgo hasta 30 años después del diagnóstico del tumor primario.

© 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: Hospital Central Militar. Blvr Manuel Ávila Camacho, S/N, Lomas de Sotelo, Av. Industria Militar y Gral. Cabral, Miguel Hidalgo, C.P. 11200 Ciudad de México, México.

Correo electrónico: dra.cristhy@hotmail.com (M.C. Galeana-Hernández).

KEYWORDS

Second malignancy;
Seminoma;
Testicular germ cell
tumour;
Mexico

Second primary in a patient with a history of seminomatous germ tumour. Report of the case and literature review

Abstract The testicular germ cell tumour is the most curable solid tumour, with a relative overall survival rate of more than the 95% after 10 years. The cure rate and long term survival of the majority of the patients has led to an interest in the side effects related to the treatment. Second malignant tumours are one of the most serious side effects that compromise the prognosis of the survivors. The aim of the present study is describe the case of one patient with seminomatous type testicular cancer, who presented with a second primary after 20 years. A literature review is also presented.

The case concerns a 68 year-old patient, with a smoking history with a tobacco index of 45, bilateral cryptorchidism, and an orchidopexy at 39 years old. Cancer was diagnosed in the right testicle with an 8 × 8 cm retroperitoneal tumour. In 1993, a radical orchiectomy was performed, followed by chemotherapy, with full response to the treatment. Twenty years later, he had oral intolerance, epigastralgia, with endoscopic evidence of a Bormann III gastric tumour. The histopathological report described a poorly differentiated adenocarcinoma, diffuse with signet ring cells. The computed tomography showed evidence of peritoneal carcinomatosis.

Surviving patients of germ cell cancer, cured with chemotherapy and/or radiotherapy, face the long-term effects of the treatment, including chemotherapy related toxicity and the appearance of a second primary, including a risk up to 30 years after diagnosis of primary tumour.

© 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

Los tumores de células germinales de testículo representan del 1 al 2% de todas las neoplasias en hombres. Es la neoplasia maligna más frecuente en hombres de 20 a 35 años de edad. Hace 50 años, un diagnóstico de cáncer testicular metastásico significaba un 90% de probabilidades de muerte dentro del primer año^{1,2}.

El tumor de células germinales de testículo es el tumor sólido más curable, con una tasa relativa de supervivencia global a los 10 años de más del 95%. Se curan el 95% de todos los pacientes que han recibido el diagnóstico de cáncer testicular y el 80% de pacientes con enfermedad metastásica^{1,3}.

Los avances en el tratamiento, en particular la quimioterapia basada en platino, han dado lugar a una ganancia promedio de varias décadas de vida en los pacientes con enfermedad avanzada. Desde la introducción de la quimioterapia basada en cisplatino a finales de 1970, la tasa de supervivencia a 5 años aumentó considerablemente, y es actualmente superior al 95%^{3,4}.

Se comparó la combinación de cisplatino 20 mg/m² (días 1-5) y bleomicina 30 mg (días 2, 9, 16) con vinblastina 0.15 mg/kg (día 1,2) o etopósido 100 mg/m² (día 1-5) como tratamiento de primera línea para el cáncer testicular metastásico, con ventaja en la supervivencia con este último esquema en pacientes con peor pronóstico y mejor perfil de toxicidad. Desde 1987 la combinación de bleomicina, etopósido y cisplatino se utiliza como quimioterapia estándar en primera línea para pacientes con tumor de células germinales de testículo metastásico⁵.

Basados en la aparente mayor sensibilidad del seminoma a la quimioterapia y a la radiación, la Universidad de Texas MD Anderson Cáncer Center fue de las primeras en realizar

protocolos de tratamiento para los pacientes con seminoma avanzado diferentes de los pacientes con tumor de células germinales no seminomatoso⁶.

Logothetis et al., del MD Anderson Cancer Center, realizaron un estudio para pacientes con seminoma avanzado con un régimen de combinación de cisplatino y ciclofosfáida, llegando a la conclusión de que la combinación era efectiva. El 92% de los pacientes habían sobrevivido libres de enfermedad durante períodos largos. Los principales efectos secundarios fueron los atribuidos al cisplatino, es decir, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, y ototoxicidad, siendo esta una opción de tratamiento en pacientes con enfermedad avanzada⁷.

La alta tasa de curación y la supervivencia a largo plazo de la mayoría de los pacientes con cáncer testicular hace que se adquiera interés por los efectos adversos relacionados con el tratamiento. Los segundos tumores malignos representan uno de los efectos más graves, que compromete el pronóstico de los sobrevivientes de cáncer testicular⁸.

Warren y Gates definieron en 1932 que un segundo cáncer primario es aquel producido al menos a 2 cm de distancia del tumor primario, con al menos 5 años de diferencia en el tiempo entre uno y otro, que no debe ser una metástasis del primero y ambos deben tener confirmación histológica. La idea original se relacionaba con cánceres primarios de la cavidad oral y orofaringe. En la actualidad el término se emplea para hacer referencia a los cánceres que se presentan en sobrevivientes de cáncer, asociados a las propias terapias oncológicas o debido a la persistente exposición a factores de riesgo o carcinógenos como el tabaco, el alcohol, los carcinógenos ambientales o a la presencia de alteraciones génicas o de la función inmune. De acuerdo con la información del *Surveillance, Epidemiology and End Results*

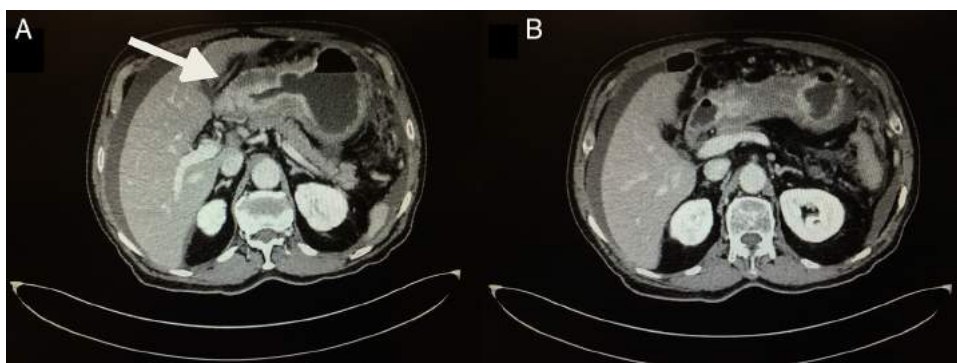


Figura 1 Tomografía computarizada en corte axial donde se observa neoformación localizada en antro y píloro.

(SEER), la incidencia de segundos tumores primarios alcanza hasta el 16% del total de cáncer^{9,10}.

Los hombres que han recibido quimioterapia son un 80% más propensos a ser diagnosticados con otro tipo de cáncer en comparación con los hombres en la población general¹¹.

El presente trabajo describe la presentación de un segundo primario en un paciente que se encontraba en vigilancia después de recibir tratamiento para cáncer testicular de tipo seminoma, tratado con quimioterapia, así como una revisión de la literatura sobre las segundas neoplasias relacionadas.

Presentación del caso

Paciente de sexo masculino de 68 años de edad, con antecedente de tabaquismo desde los 20 años, con índice tabáquico de 45, actualmente suspendido; alcoholismo ocasional; criptorquidia bilateral, operado de orquidopexia a los 39 años, e hipertensión arterial diagnosticada a los 64 años de edad en tratamiento médico.

Fue visto por primera vez el 13 de octubre de 1993 por presencia de tumor testicular derecho, de consistencia pétreo, con reporte ultrasonográfico que describió testículo derecho con tumor sugestivo de malignidad, y testículo izquierdo atrófico. Se realizó un TC abdominal el 19 octubre de 1993, el cual evidenció un tumor retroperitoneal de 8 × 8 cm con zonas de hipodensidad. Se sometió a orquiectomía radical derecha el 20 de octubre de 1993, con reporte histopatológico de seminoma puro con extensión a la túnica vaginal. Los marcadores tumorales preorquiectomía fueron: β -hCG: 14, AFP 2.9, DHL 170, y los posquirúrgicos: β -hCG: 12, AFP y DHL dentro de parámetros normales.

Se sometió a tratamiento con quimioterapia intravenosa. Por datos de insuficiencia renal obstructiva, se administró un ciclo a base de ciclofosfamida 1 g y etoposido 400 mg el 26 de octubre de 1993, con lo cual se resolvió favorablemente el daño renal. Posteriormente se administró el esquema de ciclofosfamida 1 g/m² s.c. (1,800 mg) días 1 y 43, y cisplatino 100 mg/m² (180 mg) secuencial días 1, 8, 15, 43 y 50, finalizando el 13 de enero de 1994⁷. El estudio tomográfico de control del 07 de febrero de 1994 mostró respuesta completa, con marcadores tumorales negativos. Se decidió dejar al paciente en vigilancia desde entonces.

En marzo del 2015, a 252 meses de seguimiento, presenta un cuadro clínico caracterizado por dolor leve en

epigastrio, intolerancia a la vía oral, náuseas y vómito, distensión abdominal, y pérdida de peso de 6 kg en 20 días. Se le realizan estudios complementarios que reportan: a) Marcadores tumorales (01/04/15): AFP 1.82, ACE 1.98, CA 19-9 < 2.5, CA 125 399, PSA libre 0.070. b) Tomografía computarizada (08/04/2015): neoformación localizada en antro y píloro del estómago en relación con cáncer gástrico. Engrosamiento difuso del intersticio del pulmón en región apical izquierda con zona de fibrosis. Líquido en cavidad abdominal que se extiende por las correderas parietocólicas hasta el hueco pélvico. Carcinomatosis peritoneal de predominio en hipocondrio izquierdo (fig. 1). c) Endoscopia (14/04/15): tumor gástrico Bormann III en antro gástrico (fig. 2). d) Biopsia del tumor gástrico (IC: 15-04261): adenocarcinoma poco diferenciado (G3), de tipo difuso con células en anillo de sello (fig. 3).

Discusión

El riesgo de cáncer testicular es de 8 a 10 veces mayor en el hermano de una persona con cáncer testicular y de 4 a 6 veces mayor en el hijo de una persona con cáncer testicular. El síndrome de Down y el síndrome de disgenesia testicular se encuentran también asociados¹.

Una historia personal de tabaquismo de al menos 12 paquetes/año se asocia con el doble de riesgo de padecer cáncer testicular; sin ningún cambio en el riesgo después de dejar de fumar y sin diferencia entre exfumadores y los fumadores actuales².

La criptorquidia ocurre en el 2 al 5% de los niños nacidos a término, siendo el factor de riesgo más importante para desarrollar cáncer testicular, asociándose además con alteración de la fertilidad. Entre los hombres que han tenido testículo no descendido, el riesgo de cáncer se incrementa de 2 a 8 veces. El 5-10% de todos los hombres con cáncer de testículo tienen antecedentes de criptorquidia^{1,2,12}.

En un estudio realizado con 16,983 hombres con criptorquidia, que fueron tratados quirúrgicamente, el riesgo relativo de cáncer testicular fue de 2.23 cuando la orquidopexia se realizó antes de los 13 años de edad, en comparación con el 5.4 para los tratados con orquidopexia a los 13 años de edad o más¹².

Histológicamente los tumores de células germinales se han clasificado en 2 grandes grupos: seminomatosos y no

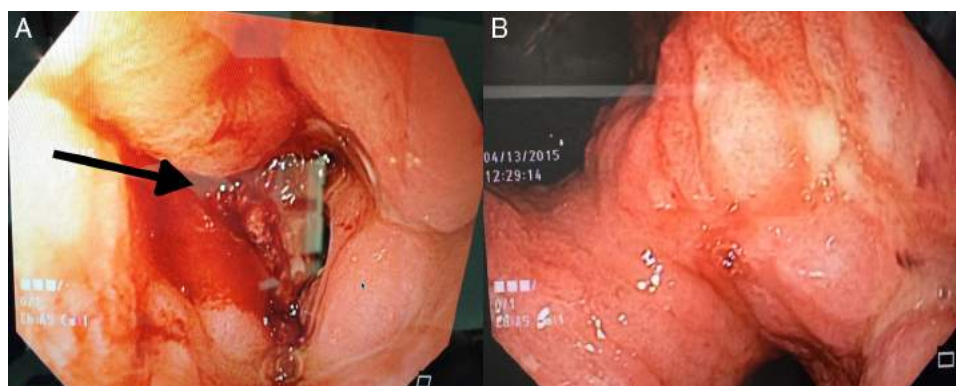


Figura 2 Tumor gástrico Bormann III, lesión a nivel del antro, ulcerada infiltrativa circunferencial, la cual estenosa antro y píloro.

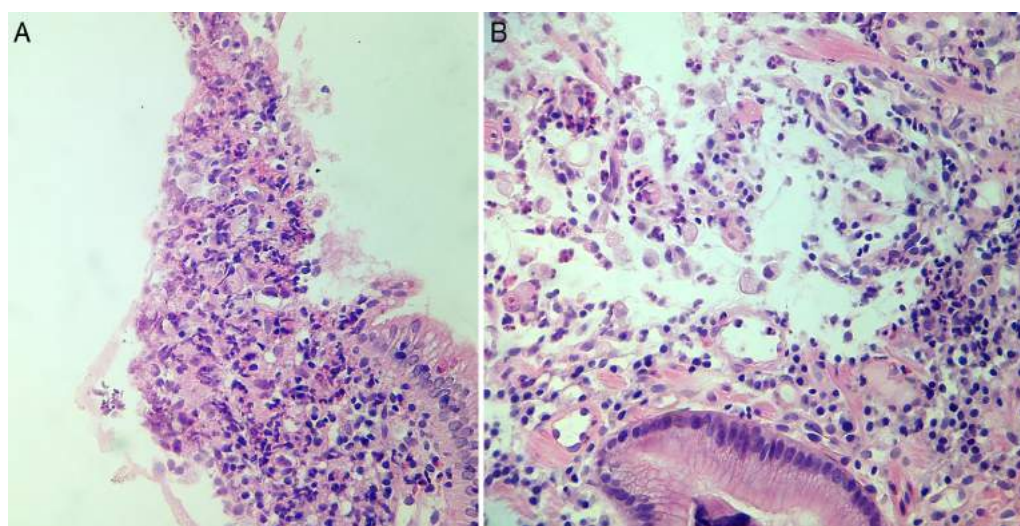


Figura 3 Adenocarcinoma poco diferenciado (G3), de tipo difuso con células en anillo de sello.

seminomatosos. El 80% de los seminomas son diagnosticados en etapa I, son altamente sensibles tanto a radioterapia como a quimioterapia y, por lo tanto, la curación es un resultado esperado en la mayoría de los casos, incluso con enfermedad metastásica en el momento de su presentación¹³.

Los seminomas se caracterizan por un comportamiento biológico menos agresivo que los no seminomas y su diseminación es predominantemente linfática. El primer escalón de los ganglios linfáticos que drenan el testículo derecho está situado en la región interaortocaval, seguido de los ganglios precavales y preaórticos. En el testículo izquierdo las primeras estaciones ganglionares incluyen preaórticos, ganglios del hilio renal izquierdo, seguidos por los ganglios interaortocavales. La propagación contralateral es común con los tumores del lado derecho, pero rara vez con tumores del lado izquierdo, y se asocia por lo general con enfermedad voluminosa^{5,13}.

El seminoma se puede dividir en 3 categorías patológicas: clásico, espermatocítico y seminoma de células de sincitiotrofoblasto. El tipo espermatocítico es raro, ocurre en hombres de edad avanzada, y puede tener un mejor pronóstico. El tipo clásico y el sincitiotrofoblasto se comportan de

manera similar, aunque este último se asocia con aumento en los niveles séricos de β -hCG¹³.

Aproximadamente el 85% de los pacientes se presentan con enfermedad en estadio I. Casi el 20% de los pacientes en esta etapa tienen metástasis ganglionar retroperitoneal oculta, con riesgo de progresión de la enfermedad si no se administra tratamiento adyuvante después de la orquiectomía. El tamaño del tumor primario de 4 cm o más y la invasión de la rete testis han sido identificados como factores independientes asociados con un mayor riesgo de recaída en el análisis multivariado en muchos estudios retrospectivos¹³.

Durante mucho tiempo, los pacientes con seminoma en etapa clínica I fueron tratados con radioterapia adyuvante a ganglios retroperitoneales. En la actualidad es una modalidad que prácticamente ya no se usa. La vigilancia activa posterior a la orquiectomía con la administración de quimioterapia de salvamento únicamente en aquellos pacientes que recurren es una modalidad empleada por muchos. Otra modalidad incluye la administración de uno o 2 ciclos de carboplatino adyuvante. La supervivencia a largo plazo es casi del 100% independientemente de la modalidad de tratamiento utilizada. Los resultados del estudio SWENOTECA

VII confirman la baja tasa de recaída para los pacientes sin factores de riesgo tratados solo con vigilancia activa de 2.9%, frente al 21.7% en los pacientes con 1-2 factores de riesgo. En un estudio de cohorte se observó la mediana de recaída en los pacientes con vigilancia activa a los 13.7 meses^{1,14,15}.

Para pacientes que tienen enfermedad limitada a los ganglios retroperitoneales, etapa clínica II, el volumen tumoral influye en las decisiones de manejo. Para aquellos pacientes con enfermedad igual o menor a 3 cm, la radioterapia a dosis de 30-36 Gy en fraccionamiento clásico a ganglios paraórticos y pélvicos ipsilaterales es utilizada en la mayoría de los centros, ofreciendo una supervivencia a 5 años del 95-100%. Algunos centros prefieren utilizar quimioterapia en aquellos tumores mayores de 2 cm de la misma manera que para tumores voluminosos o etapa clínica III. Los pacientes con enfermedad retroperitoneal voluminosa mayor de 3 cm y los pacientes con etapa clínica III se tratan con poliquimioterapia basada en cisplatino (BEP por 3 ciclos o etopósido-cisplatino por 4 ciclos). La supervivencia libre de enfermedad a 5 años es alrededor del 95%^{1,13,16}.

En el caso de recaída después de la quimioterapia, y si esta se produce menos de 3 meses después del ciclo de quimioterapia, la enfermedad todavía se considera sensible a la quimioterapia basada en platino para el tratamiento de rescate. El cisplatino es el fármaco fundamental que debe ser parte de cualquier quimioterapia de rescate. Los regímenes de salvamento de primera línea más utilizados son VIP (cisplatino, etopósido, ifosfamida), TIP (paclitaxel, ifosfamida, cisplatino) o VeiP (vinblastina, ifosfamida, cisplatino). La recaída después de quimioterapia basada en platino es muy rara, y alrededor del 50% de ellos se curan con quimioterapia de salvamento^{1,13}.

Efectos del tratamiento

Los sobrevivientes de cáncer testicular también corren el riesgo de recaída tardía de la enfermedad (definida la recaída como >2 años después de la remisión). Los efectos tardíos del cáncer testicular y su tratamiento incluyen segundas neoplasias malignas, enfermedades cardiovasculares, neurotoxicidad, nefrotoxicidad, toxicidad pulmonar, hipogonadismo, disminución de la fertilidad, trastornos psicosociales, fenómeno de Raynaud —posiblemente por deterioro cognitivo—, predisposición a la disfunción sexual, fatiga, depresión, eyaculación retrógrada, osteoporosis^{1,3,17}.

Hasta un 60% de los pacientes con cáncer testicular son subfértiles en el momento del diagnóstico, aunque esto puede mejorar después de la orquiectomía. El tratamiento para el cáncer testicular también puede afectar la fertilidad. Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan azoospermia después de someterse a la quimioterapia de combinación con un seguimiento de 2.5 años. La quimioterapia tiene un efecto tóxico en las células germinales, que puede causar un aumento de los niveles de la hormona folículo estimulante y hormona luteinizante y una disminución en los niveles de testosterona^{2,18}.

Varios estudios muestran que el 80% de los pacientes pueden recuperar parte de la espermatogénesis 4 años después de la quimioterapia, si no tenían azoospermia (<1,000,000/ml) antes del tratamiento. Un menor número

de ciclos de tratamiento se relacionaron positivamente con la recuperación. Se ha observado que el 19% de los pacientes son azoospermicos 5 años después de recibir 4 ciclos de BEP, mientras que el 47% son azoospermicos después de recibir 3 o más ciclos de un régimen de dosis intensivas. El 94% recuperan parte de la espermatogénesis 2 años después de recibir radioterapia. Por lo anterior, la criopreservación de esperma se debe considerar para los pacientes que desean tener hijos^{4,18}.

El riesgo global de desarrollar cáncer de testículo contralateral es 12 veces mayor que la población general, significativamente mayor dentro de los 5 años del diagnóstico inicial; el riesgo de desarrollar cáncer de testículo contralateral más de 15 años después es del 1.9%^{1,2,19}.

Los agentes quimioterapéuticos usados para tratar el cáncer testicular que se han asociado con la leucemia secundaria incluyen etopósido y cisplatino. El riesgo es mayor 5 a 10 años después del tratamiento. Kollmannsberger et al³⁵ estimaron que el riesgo acumulado de leucemia entre los supervivientes de cáncer de testículo que recibieron etopósido, un inhibidor de la topoisomerasa II de ADN, es un factor de riesgo significativo para desarrollar leucemia; el riesgo parece estar correlacionado con la dosis total administrada. Con una dosis >2 g/m², la incidencia se eleva aproximadamente un 2,0% a 5 años^{2,3,17,18,35}.

La exposición de la médula ósea a la radiación también puede causar leucemia mielógena aguda o linfocítica. Sin embargo, el riesgo de leucemia en pacientes tratados por cáncer de testículo ha disminuido debido a las dosis más bajas y al campo más estrecho utilizado en el tratamiento de radiación actual^{2,20}.

La mortalidad por segundo primario después del cáncer testicular es similar al primer cáncer, a excepción de aquellos tumores que aparecen en el campo de radioterapia en pacientes con cáncer testicular que fueron diagnosticados durante 1973-1979, época en que las dosis de radioterapia para el tratamiento del cáncer de testículo eran altas y la irradiación del tórax era una opción en la práctica estándar. La mayoría de los tumores malignos inducidos por la radiación se encuentran dentro o cerca de los campos abdominales radiados (pulmón, vejiga, estómago, páncreas, y colon)^{2,4,19,21,22}.

La acumulación de platino en órganos específicos puede, en parte, proporcionar una explicación fisiopatológica. Las mediciones de los tejidos de platino que fueron llevados hasta 17 meses después de la administración de régimen basado en platino encontraron concentraciones elevadas en la mayoría de los órganos, incluyendo el cerebro, los pulmones y el corazón. Entre 5.3-16.8 años después de la quimioterapia, la excreción urinaria de platino y los niveles séricos de platino eran de 100 a 1,000 veces mayores en los pacientes expuestos que en los no expuestos^{3,5}.

En un estudio internacional donde evaluaron a 40,576 pacientes sobrevivientes de cáncer testicular que incluían los diagnosticados antes de la era cisplatino, con seminomas o tumores no seminomatosos a la edad de 35 años, el riesgo acumulado de cáncer sólido, 40 años más tarde (es decir, a los 75 años), fue del 36 y 31%, respectivamente, en comparación con el 23% de la población general. Para los pacientes de seminoma, el riesgo relativo de tumores sólidos (estómago, colon, páncreas, pulmón, y vejiga) fue mayor en las personas diagnosticadas después de 1975 (RR=2.3,

IC 95% = 2,0-2,7) que en los diagnosticados antes de 1975 (RR = 1,9; IC 95% = 1,6-2,1)²³.

La radioterapia y quimioterapia aumenta el riesgo de desarrollar segundas neoplasias y enfermedades cardiovasculares en una medida similar a la de fumar. La radioterapia subdiafragmática aumenta considerablemente el riesgo de segundas neoplasias, pero no de las enfermedades cardiovasculares, mientras que la quimioterapia aumenta los riesgos de ambas, según lo publicado en un estudio de cohorte por Van den Belt-Dusebout et al. y en un estudio británico donde los pacientes tratados se encuentran con un aumento del riesgo de un evento cardíaco después del tratamiento, como la angina de pecho o el infarto al miocardio^{17,24}.

Múltiples estudios de segundas neoplasias presentadas después del tratamiento de cáncer testicular se han realizado, como el llevado a cabo por Van Walraven et al., donde se presentaron segundas neoplasias malignas abdominales, siendo las más comunes tumores colorrectales y renales. Sin embargo, Robinson et al. estudiaron a 5,555 pacientes con cáncer testicular tipo seminoma y 3,733 pacientes con no seminomatosos, encontrando para los seminomas un riesgo significativo de cáncer de colon, tejidos blandos y vejiga 20 años después del diagnóstico y de cáncer de páncreas con una media de presentación entre los 10-19 años^{21,25-28}.

Fung et al. evaluaron a 12,691 pacientes con cáncer testicular no seminomatoso, quienes se encontraban en vigilancia con más de 20 años de seguimiento y tratados con quimioterapia o cirugía, y encontraron 210 casos de segundos cánceres sólidos, observando un aumento del riesgo del 40% de segundos cánceres después de la quimioterapia, con una media de latencia de 12.5 años, con un aumento de riesgo de 3 a 7 veces para cáncer de riñón, tiroides y tejidos blandos, así como en otros estudios donde se ha observado un riesgo persistentemente elevado de presentar segundas neoplasias malignas 15 años después del diagnóstico inicial^{8,29-31}.

En un estudio realizado por Bokemeyer et al. se encontró que la incidencia acumulada de una neoplasia secundaria en los pacientes tratados con radioterapia y/o quimioterapia es significativamente mayor en comparación con los pacientes en protocolo de vigilancia ($p = 0.03$); los pacientes con tumores testiculares de células germinales tienen un doble riesgo (rango 0.7-3.4) para el desarrollo de neoplasia secundaria. La radioterapia está asociada con un riesgo de 2 a 3 veces mayor de tumores sólidos secundarios que surgen en los campos de irradiación como el estómago, el páncreas, la vejiga, cáncer de células renales, y sarcomas (rango 1.3-7.5)^{11,32}.

Un estudio, que evaluó las secuelas tardías de la quimioterapia a largo plazo en pacientes con cáncer de testículo, incluyó a 90 pacientes con una mediana de seguimiento de 58 meses después de la quimioterapia, en el cual la toxicidad sintomática frecuente fue el fenómeno Raynaud en el 30% de los pacientes (la bleomicina se cree que es el fármaco más importante en la patogénesis), ototoxicidad en el 21% y neuropatía periférica en el 17%. Las toxicidades fueron significativamente más frecuentes en los pacientes que habían recibido cisplatino a una dosis acumulativa mayor de 400 mg/m² (89% toxicidad gonadal, 66% ototoxicidad, 27% neurotoxicidad, 24% hipertensión arterial). La neuropatía periférica es la forma más común de la neurotoxicidad observada con quimioterapia basada en cisplatino, por lo

que el cisplatino no debe ser mayor de 400 mg/m² para los pacientes que reciben quimioterapia primaria^{18,20,33}.

Otro estudio observó que el 30% de los pacientes mostraron una función anormal del ventrículo izquierdo, con niveles elevados de la hormona folículo estimulante (FSH) y luteinizante (LH) en el 75% de los pacientes, asociándose a menudo con niveles bajos de testosterona. Se encontraron niveles de colesterol total en el 82% y niveles más altos de triglicéridos en el 44% de los pacientes; la mayoría de ellos tenían sobrepeso. Alrededor del 25% de los pacientes desarrollaron hipertensión arterial diastólica después de la quimioterapia. El aumento de los factores de riesgo persiste hasta 17 años después de la quimioterapia³⁴.

Conclusión

Los pacientes sobrevivientes de cáncer de células germinales, curados con el tratamiento —ya sea con quimioterapia y/o radioterapia—, se enfrentan a los efectos a largo plazo del tratamiento, incluyendo la toxicidad relacionada con la quimioterapia y la presentación de un segundo primario, inclusive con un riesgo hasta 30 años después del diagnóstico del tumor primario, siendo una preocupación en el seguimiento la detección de la segunda neoplasia, ya que no siempre es posible detectarla en su etapa temprana y más cuando se presenta después de una década del seguimiento, como fue el caso del paciente que se expuso en el presente estudio.

En la revisión de la literatura el cáncer gástrico como segunda neoplasia es frecuente en pacientes que recibieron previamente radioterapia, sin embargo, como resultado de recibir tratamiento con quimioterapia, no hay estudios publicados.

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

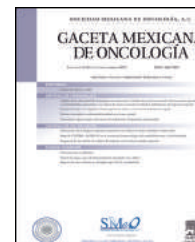
1. Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer-discoveries and updates. *N Engl J Med*. 2014;371:2005–16.
2. Shaw J. Diagnosis and treatment of testicular cancer. *Am Fam Physician*. 2008;77:469–74.
3. Travis LB, Beard C, Allan JM, et al. Testicular cancer survivors-hip: Research strategies and recommendations. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:1114–30.
4. Haugnes HS, Bosl GJ, Hink B, et al. Long-term and late effects of germ cell testicular cancer treatment and implications for follow-up. *J Clin Oncol*. 2012;30:3752–63.
5. Gerl A. Cisplatin-based chemotherapy of testicular cancer – two decades after a major breakthrough. *Onkologie*. 2000;23:106–11.
6. Amato RJ, Millikan R, Daliani D, Wood L, Logothetis C, Pollack A. Cyclophosphamide and carboplatin and selective consolidation in advanced seminoma. *Clin Cancer Res*. 2000;6:72–7.

7. Logothetis CJ, Samuels ML, Ogden SL, Dexeus FH, Chong CD. Cyclophosphamide and sequential cisplatin for advanced seminoma: Long term follow up in 52 patients. *J Urol*. 1987;138:789–94.
8. Ondrus D, Ondrusova M, Friedova L. Second malignancies in long-term testicular cancer survivors. *Int Urol Nephrol*. 2014;46:749–56.
9. Burgos N. K, Peña R. P, Valenzuela C. M, Bórquez M. P. Segundos cánceres primarios. *Cuad Cir*. 2009;23:24–7.
10. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15:2020–6.
11. Bokemeyer C, Schmoll HJ. Treatment of testicular cancer and the development of secondary malignancies. *J Clin Oncol*. 1995;13:283–92.
12. Pettersson A, Richiardi L, Nordenskjöld A, Kaijser M, Akre O. Age at surgery for undescended testis and risk of testicular cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:1835–41.
13. Boujelbene N, Cosinschi A, Boujelbene N, et al. Pure seminoma: A review and update. *Radiat Oncol*. 2011;6:90.
14. Tandstad T, Cavilin-Shahl E, Dahl O, et al. Management of clinical stage I seminomatous testicular cancer: A report from SWENOTECA. *J Clin Oncol*. 2014;32 Suppl. abstract 4508.
15. Mortensen MS, Lauritsen J, Gundgaard MG, et al. A nationwide cohort study of stage I seminoma patients followed on a surveillance program. *Eur Urol*. 2014;66:1172–8.
16. Giannis M, Aristotelis B, Vassiliki K, et al. Cisplatin-based chemotherapy for advanced seminoma: Report of 52 cases treated in two institutions. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009;135:1495–500.
17. Hanna N, Einhorn LH. Testicular cancer: A reflection on 50 years of discovery. *J Clin Oncol*. 2014;32:3085–92.
18. Chaudhary UB, Haldas JR. Long-term complications of chemotherapy for germ cell tumours. *Drugs*. 2003;63:1565–77.
19. Van Leeuwen FE, Stiggelbout AM, van den Belt-Dusebout AW, et al. Second cancer risk following testicular cancer: A follow-up study of 1,909 patients. *J Clin Oncol*. 1993;11:415–24.
20. Rusner C, Streller B, Stegmaier C, et al. Risk of second primary cancers after testicular cancer in East and West Germany: A focus on contralateral testicular cancers. *Asian J Androl*. 2014;16:285–9.
21. Schairer C, Hisada M, Chen BE, et al. Comparative mortality for 621 second cancers in 29,356 testicular cancers survivors and 12,420 matched first cancers. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99:1248–56.
22. Hauptmann M, Fossa SD, Stovall M, et al. Increased stomach cancer risk following radiotherapy for testicular cancer. *Br J Cancer*. 2015;112:44–51.
23. Travis LB, Fossa SD, Schonfeld SJ, et al. Second cancers among 40,576 testicular cancer patients: Focus on long-term survivors. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1354–65.
24. Van den Belt-Dusebout AW, de Wit R, Gietema JA, et al. Treatment-specific risks of second malignancies and cardiovascular disease in 5-year survivors of testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:4370–8.
25. Van Walraven C, Fergusson D, Earle C, et al. Association of diagnostic radiation exposure and second abdominal-pelvic malignancies after testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:2883–8.
26. Robinson D, Møller H, Horwich A. Mortality and incidence of second cancers following treatment for testicular cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:529–33.
27. Hemminki K, Liu H, Sundquist J. Second cancers after testicular cancer diagnosed after 1980 in Sweden. *Ann Oncol*. 2010;21:1546–51.
28. Rüthera U, Dieckmannb KP, Bussar-Maatzc R, Eisenberger F. Second malignancies following pure seminoma. *Oncology*. 2000;58:75–82.
29. Fung C, Fossa SD, Milano MT, Oldenburg J, Travis LB. Solid tumors after chemotherapy or surgery for testicular nonseminoma: A population-based study. *J Clin Oncol*. 2013;31:3807–14.
30. Dan Lewinshtein D, Gulati R, Nelson PS, Porter CR. Incidence of second malignancies after external beam radiotherapy for clinical stage I testicular seminoma. *BJU Int*. 2012;109:706–12.
31. Travis LB, Curtis RE, Storm H, et al. Risk of second malignant neoplasms among long-term survivors of testicular cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1997;89:1429–39.
32. Bokemeyer C, Schmoll HJ. Secondary neoplasms following treatment of malignant germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 1993;11:1703–9.
33. Bokemeyer C, Berger CC, Kuczyk MA, Schmoll HJ. Evaluation of long-term toxicity after chemotherapy for testicular cancer. *J Clin Oncol*. 1996;14:2923–32.
34. Strumberg D, Brüggel S, Korn MW, et al. Evaluation of long-term toxicity in patients after cisplatin-based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. *Ann Oncol*. 2002;13:229–36.
35. Kollmannsberger C, Hartmann JT, Kanz L, et al. Therapy-related malignancies following treatment of germ cell cancer. *Int J Cancer*. 1999;83:860–3.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Prótesis combinada con retención magnética: presentación de un caso clínico



Geyli Anayanci Santacruz Benítez^a, Celia Minerva Díaz Aguirre^{a,*},
Raquel Mayo García Becerra^a, Guillermo Daniel Aguilar Garza^a
y Carlos Alberto Lara Gutiérrez^b

^a Unidad de Prótesis Maxilofacial, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

^b Servicio de Cirugía Oncológica de Cabeza y Cuello, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, Ciudad de México, México

Recibido el 27 de mayo de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 10 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Prótesis combinada;
Imanes;
Obturador

Resumen Los defectos complejos en el tercio medio facial que involucran órbita, nariz, mejilla y labios, así como los defectos maxilares intraorales, traen como resultado afección en la visión, la deglución, la respiración, la fonación, la masticación y un cambio radical en el comportamiento social del individuo. Estos defectos en muy pocos casos son reconstruidos quirúrgicamente, generalmente se rehabilitan mediante el uso de prótesis faciales e intraorales. Este tipo de rehabilitación requiere de un alto nivel de habilidad práctica, además de un mayor tiempo para el proceso de elaboración.

Uno de los retos más importantes al realizar prótesis combinadas es que esta sea aceptada por el paciente. Otro gran problema es que durante la masticación, la prótesis facial tendrá un constante movimiento que podría afectar la fijación únicamente con adhesivos; para evitar esto, se requiere una planeación de ambas prótesis, utilizando diversas formas de fijación que resulten en una rehabilitación satisfactoria y se cumpla con los principios de soporte, retención y estabilidad necesarios para que sea funcional y permita la reintegración del individuo a su entorno social, familiar y productivo.

Este trabajo describe el caso de un paciente masculino de 67 años de edad, posoperado de maxilectomía radical más exenteración orbitaria izquierda por un diagnóstico de carcinoma epidermoide de tipo invasivo. Se realizó un obturador quirúrgico, un obturador transicional con posterior seguimiento y una rehabilitación intraoral que permitiera la colocación de un obturador definitivo con una prótesis facial de retención física y química, recurriendo al uso de gafas para permitir el camuflaje de la prótesis facial.

© 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. Dr. Balmis 148, Cuauhtémoc, Doctores, C. P. 06726, Ciudad de México, México.
Teléfono: +01 55 2789 2000.

Correo electrónico: mine.diaz@hotmail.com (C.M. Díaz Aguirre).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.09.006>

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/>).

KEYWORDS

Combined prosthesis;
Magnets;
Obturator

Prosthesis combined with magnetic retention: Presentation of a clinical case

Abstract The complex defects in the midface involving orbit, nose, cheek, lips, and jaw, as well as intraoral defects cause a condition that affects the patient's vision, swallowing, breathing, phonation, chewing, and social behaviour. These defects are not usually surgically reconstructed, but rather rehabilitated by using facial and intraoral prostheses. This type of rehabilitation requires a higher level of practical skill and a longer time manufacturing the 3 combined prostheses than that of a conventional or individual prosthesis.

One of the most important challenges when making the prosthetic rehabilitation in these patients is for it to be accepted by them, as many of them tend to have very high aesthetic expectations. Another big problem is that during the chewing process, facial prostheses have a constant motion that could affect stability if adhesives are the only means of retention. To prevent this, a careful design of both prostheses is required, using various forms of retention for the rehabilitation. To achieve success, the rehabilitation must meet the principles of support, retention and stability required to make it functional, and to allow the reintegration of the patient into the social, familiar and work environment.

This case is presented of a 67 year-old male patient, who underwent a left maxillectomy procedure including an orbital exenteration and a histological diagnosis of invasive squamous cell carcinoma. A surgical maxillary obturator was constructed, with subsequent monitoring and intraoral rehabilitation to enable the patient to use a transitional obturator and a facial prosthesis with physical and chemical retention. Eyeglasses were used with the only objective of camouflaging the facial prosthesis.

© 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 grandes resecciones originadas por causas oncológicas que se realizan para la extirpación de procesos tumorales tienen como consecuencia grandes mutilaciones en el tercio medio facial, lo cual implica pérdidas del contenido orbitario, nariz, mejilla, labio superior y maxilar. Anoop Nair et al. clasifican los defectos del tercio medio facial en 2 grandes categorías: a) defectos del tercio medio facial de la línea media que incluyen nariz y labio superior, y b) defectos laterales que incluyen mejilla y contenido de la órbita; así como una combinación de estos dos¹. Los defectos faciales adquiridos de gran extensión afectan al paciente en los procesos de deglución, fonación, respiración y masticación, así como estética y psicológicamente².

El tratamiento de estos defectos puede incluir, si es posible, la reconstrucción quirúrgica, que en muchas ocasiones se ve limitada por la gran extensión, y por la falta de tejido y la poca vascularidad, mientras la utilización de prótesis devuelve en la medida de lo posible las funciones perdidas y sustituye la parte estética del paciente para beneficio psicológico y poder reintegrarlo a su entorno social, familiar y productivo^{1,3,4}.

Los medios de fijación o retención constituyen un aspecto importante ante las posibilidades de desalojo de la prótesis, ya sea por su tamaño, su peso o por encontrarse en zonas de mucha movilidad, que dificultan la adaptación de los márgenes de la misma⁴.

Para la fijación o retención de la prótesis se utilizan diversos medios, como adhesivos, imanes, lentes con elementos de fijación a través de una estructura acrílica que las une, pudiendo utilizarse solos o en combinación para asegurar el soporte y la retención protésica^{1,4,5}.

Los adhesivos que se utilizan, ya sea a base de agua o de silicona de platino, pueden presentar complicaciones asociadas a la duración limitada (generalmente de 12 a 24 h). Dependiendo del tipo de adhesivo que se utilice, también puede ocasionar irritación de la piel y alteraciones en el color de la prótesis.

El primero en describir el uso de prótesis intraorales y extraorales conectadas por imanes fue Jean Nadeau⁶. Cuando se emplean imanes en la rehabilitación, lo más importante es la durabilidad de los recubrimientos superficiales de estos; por lo tanto, se aconseja utilizar los imanes con revestimientos de superficies sólidas. En esta rehabilitación, optamos por emplear imanes de uso industrial a base de neodimio, boro y hierro, que presentan una fuerza de aproximadamente 35 a 40 N, con costos realmente bajos⁷.

En la rehabilitación de defectos faciales extensos, los implantes osteointegrados extrabucal o craneofaciales son los que proporcionan la mejor y más estable retención; los principios y conceptos aplicados a los implantes intraorales son los mismos que presenta la oseointegración de implantes extrabucal⁸, de manera que la definición propuesta por Branemark junto con las consideraciones de Albrektsson y Albrektsson⁹ pueden ser aplicadas también a los casos de implantes extraorales: conexión ósea estructural y funcional directa entre hueso vivo e implante con carga, considerando en la evaluación histológica un 90% de contacto hueso-implante en el área cortical y un 50% en el área esponjosa. Estos implantes pueden ser instalados prácticamente en cualquier área del esqueleto craneofacial, pues sus dimensiones raramente superan los 6 mm de largo y los 5 mm de diámetro; sin embargo, las cirugías adicionales, los costos, la calidad ósea, así como los

antecedentes de radiación en el área pueden contraindicar o limitar el éxito en el uso de implantes osteointegrados¹.

El éxito de la rehabilitación protésica se basa en el conocimiento de principios tales como la armonía facial, el camuflaje del color, la adecuada retención y estabilidad considerando el peso de la prótesis, la resistencia y durabilidad de los materiales empleados, así como su tolerancia por los tejidos de soporte¹⁰. Es importante considerar el tamaño y el peso final de la prótesis facial cuando implican grandes extensiones¹¹.

Objetivo

La rehabilitación integral que permita la alimentación, la fonación, la respiración y recobrar la estética de un paciente con un defecto facial que implica pérdida de contenido orbicular en combinación con un defecto intraoral por maxilectomía radical, mediante un obturador maxilar en combinación con una prótesis facial con base en una retención física creada por imanes y química mediante el uso de adhesivos.

Metodología

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 67 años (fig. 1), originario del estado de Hidalgo, residente del Estado de México, campesino; antecedentes heredofamiliares sin importancia para el padecimiento actual, antecedentes personales

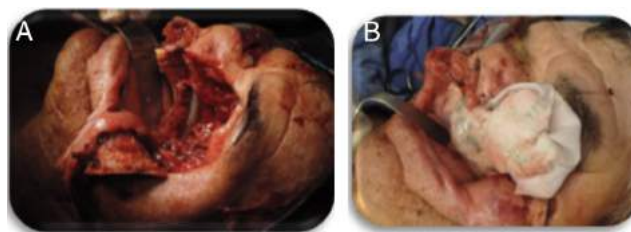


Figura 2 Fijación del obturador quirúrgico durante la cirugía oncológica. A) Exenteración con maxilectomía. B) Obturador quirúrgico.

Fuente: Elaboración propia.

patológicos de carcinoma basocelular de piel cabelluda de región occipital y carcinoma epidermoide en surco nasogeniano del lado izquierdo más tratamiento de radioterapia a dosis de 45 Gy en 15 fracciones. Acude en mayo de 2014 a la Unidad de Oncología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga por presentar exudado purulento a través de la encía superior del lado izquierdo de 2 meses de evolución, así como asimetría facial por aumento de volumen.

- Diagnóstico: carcinoma epidermoide invasivo de tipo basaloide, que ocupa el antro maxilar izquierdo con infiltración a hueso maxilar afectando pared posterior y anterior, con extensión a tejido subcutáneo y piel, además de infiltrar glándula lagrimal izquierda.
- Tratamiento: se realiza cirugía oncológica que consiste en una maxilectomía radical más exenteración orbitaria izquierda con reconstrucción de injerto libre (fig. 2).

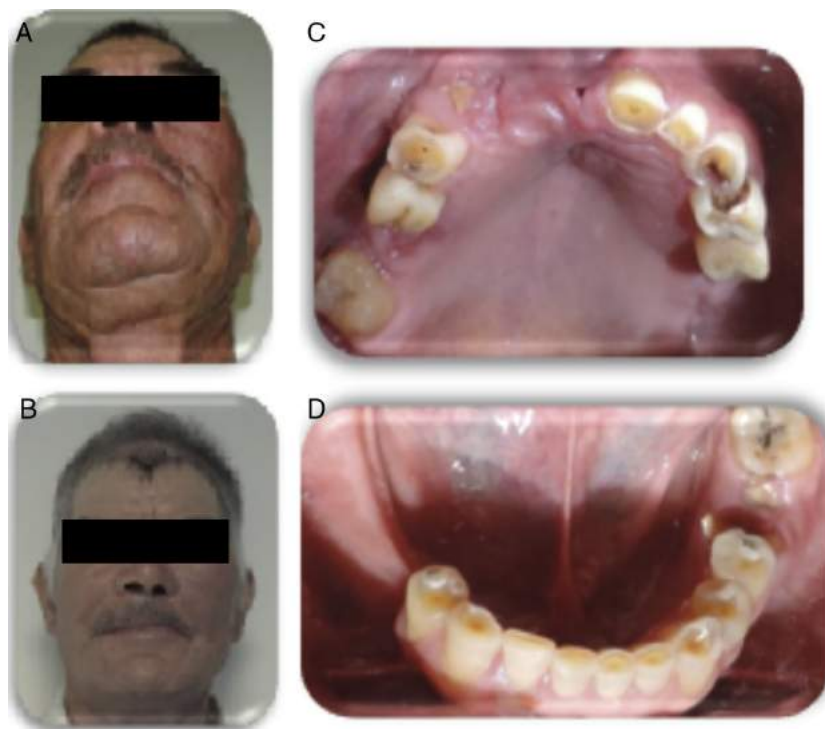


Figura 1 Fotografías iniciales. A) Facial submentovertex. B) Facial de frente. C) Comunicación con antro maxilar. D) Arcada inferior.

Fuente: Elaboración propia.

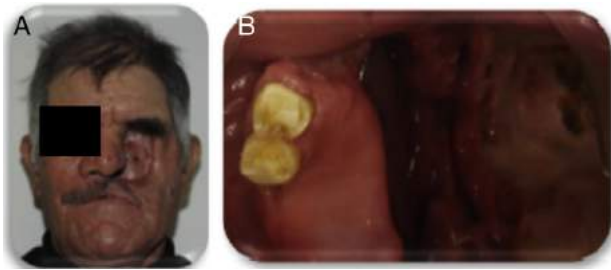


Figura 3 Posoperatorio a un mes. A) Defecto facial. B) Defecto maxilar.

Fuente: Elaboración propia.

En el Servicio de Prótesis Maxilofacial se realiza y coloca un obturador quirúrgico para, posteriormente, iniciar la elaboración de un obturador transicional, sustituyendo los órganos dentarios ausentes con la finalidad de brindar estética y función masticatoria hasta zona de premolares, tomando en cuenta que se requiere mejorar la alimentación del paciente, así como la fonación, lo más pronto posible.

El paciente se presenta en la consulta con un defecto facial clase III de Marunick involucrando el tercio medio facial, la órbita, la nariz, el carrillo y una amplia comunicación intraoral, correspondiente a una clase IV de Aramany (fig. 3).

- Se realiza tratamiento dental integral que incluye profilaxis, tratamiento de conductos, eliminación de caries y obturaciones con resina, extracción del resto radicular.
- En esta primera etapa se realiza la toma de impresiones para la elaboración del obturador transicional con una pantalla vestibular con los imanes incluidos.

- Finalizado el proceso de elaboración del obturador transicional, se inicia el de la prótesis ocular individualizada, necesaria para la prótesis facial.
- Se elabora el aditamento con imanes para ser incluido dentro de la prótesis facial.
- La prótesis es colocada en el paciente con adhesivo grado médico y la fijación de tipo física lo es a través de los 2 pares de imanes de neodimio, ayudándonos de unos anteojos para permitir un mejor camuflaje de aquella (fig. 4)
- Durante el proceso de elaboración, se detectó una lesión de aproximadamente 2×2 mm en la punta nasal con diagnóstico histopatológico de carcinoma epidermoide moderadamente diferenciado no queratinizante de células grandes. Por ello, el paciente fue sometido a tratamiento de radioterapia a base de electrones con bolus de cera-parafina, a una dosis de 55 Gy en 20 fracciones.
- El defecto facial sufrió modificaciones posradioterapia y fue necesaria la elaboración de una prótesis facial y un obturador definitivo nuevos, así como una rehabilitación en la arcada inferior.
- La rehabilitación intraoral consistió en una prótesis parcial removible en la arcada inferior y un obturador definitivo con imanes y pantalla vestibular (fig. 5).
- Se elaboró y colocó la prótesis facial definitiva con retención magnética; posteriormente, se dieron las indicaciones de cuidados e higiene al paciente y al familiar (fig. 6).

Resultados

- El objetivo principal de la rehabilitación protésica combinada se cumplió satisfactoriamente dentro de lo posible,

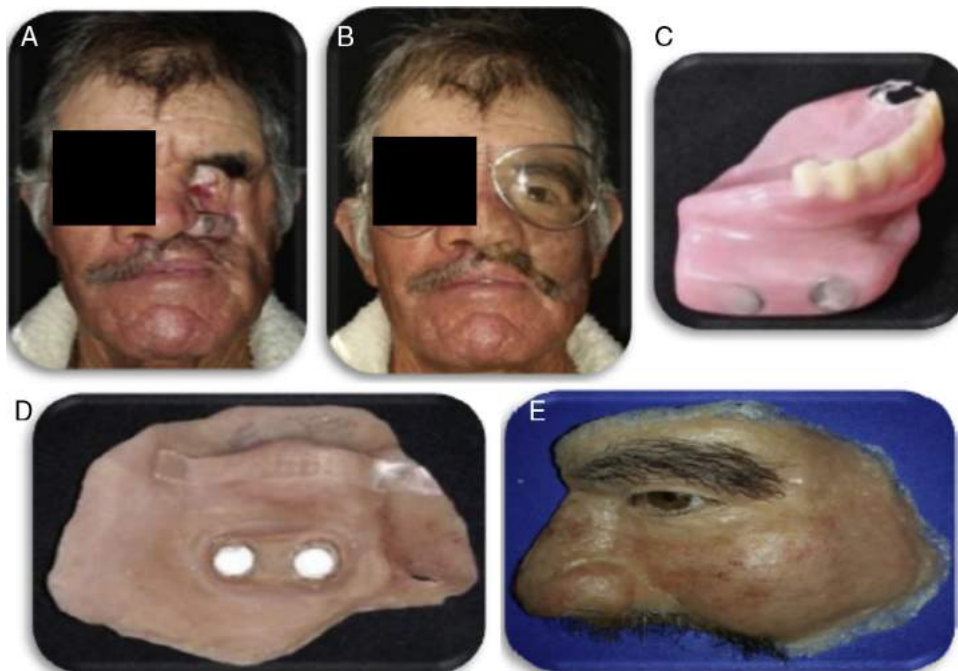


Figura 4 Prótesis facial provisional. A) Vista de frente con obturador en posición. B) Vista de frente con prótesis facial. C) Obturador transicional. D) Imanes fijados a la prótesis facial. E) Prótesis facial provisional terminada.

Fuente: Elaboración propia.

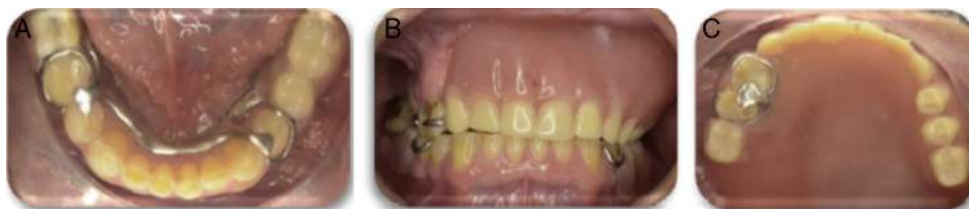


Figura 5 Obturador definitivo y prótesis removible inferior terminada. A) Arcada inferior. B) Vista de frente en oclusión. C) Arcada superior.

Fuente: Elaboración propia.



Figura 6 Segunda prótesis combinada finalizada. A) Obturador con pantalla vestibular. B) Vista frontal. C) Prótesis facial definitiva.

Fuente: Elaboración propia.

logrando la rehabilitación integral del paciente al mejorar su alimentación, respiración, fonación y su proceso de comunicación, que le permitió la reintegración a su entorno social, familiar y productivo.

- Se logró simetría y estética, «haciendo pasar desapercibido» el defecto facial del paciente y devolviéndole su individualidad como persona y reintegrándolo a su entorno social.

Discusión

- La restitución inmediata de las funciones afectadas como resultado de resecciones oncológicas en el área de la cabeza y el cuello se puede lograr con la combinación de prótesis intraorales como el obturador y prótesis extraorales de tipo facial, en tiempos relativamente cortos y con unos costos razonables⁴.
- Hatamleh, Sunil Jacob y Nadeu refieren la importancia de la rehabilitación protésica de los defectos faciales e intraorales, así como las grandes ventajas en comparación con reconstrucciones quirúrgicas. Coinciden también en solucionar la falta de retención por la limitación de tejidos, combinando diferentes métodos; dentro de estos destaca el uso de imanes. Es necesario crear un espacio suficiente entre ambas prótesis para permitir crear una interconexión^{2,4,12}.
- Nair et al. y Hatamleh et al. coinciden en que se requiere un alto nivel de habilidad para la fabricación de la prótesis facial, una adecuada orientación y caracterización de la prótesis ocular, y que esta sea aceptada por el paciente con un resultado satisfactorio, además de los excelentes resultados en cuanto a retención utilizando imanes y que

se permita compensar la inherente movilidad de la prótesis durante el proceso de masticación, por su peso y su gran extensión^{1,6,12}.

- Jacob y Ashraf refieren que una rehabilitación facial exitosa ocurre cuando el paciente puede presentarse en público sin miedo a llamar la atención; y esto se puede lograr con una coloración y textura que se mimetice con los tejidos que rodean el defecto facial^{4,12}.

Conclusiones

Se pueden obtener resultados satisfactorios al rehabilitar defectos faciales extensos que se combinan con defectos intraorales por maxilectomías radicales cuando se utilizan varios medios de retención, dentro de los cuales están los imanes.

Esto confirma que la rehabilitación con una prótesis combinada es una excelente opción en pacientes con defectos extensos, que difícilmente pueden ser reconstruidos quirúrgicamente tanto por la limitación de los tejidos como por el aumento en la morbilidad del sitio a tratar y del sitio donante de injertos, la negativa del paciente, los riesgos que implica un procedimiento quirúrgico y, sobre todo, que permite monitorizar al paciente que presenta un gran riesgo de recurrencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

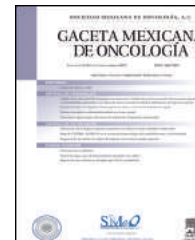
Referencias

1. Nair A, Regish KM, Shah FK, Prithviraj DR. Reconstruction of a midfacial defect using an intraoral-extraoral combination prosthesis employing magnets: A clinical report. *J Clin Exp Dent*. 2012;4:e186-8.
2. Engelen M, van Heumen CC, Merckx MA, Meijer GJ. Intraoral-extraoral combination prosthesis: Improving retention using interconnecting magnets. *Int J Prosthodont*. 2014;27:279-82.
3. Brignoni R, Dominici JT. An intraoral-extraoral combination prosthesis using an intermediate framework and magnets: A clinical report. *J Prosthet Dent*. 2001;85:7-11.
4. Jacob S, Ashraf H. Prosthetic rehabilitation of midfacial defect following cancer surgery using three piece prosthesis. *Int J Prosthodont Restorative Dent*. 2011;1:47-50.
5. Chandra TS, Sholapurkar A, Joseph RM, Aparna IN, Pai KM. Prosthetic rehabilitation of a complete bilateral maxillectomy patient using a simple magnetically connected hollow obturator: A case report. *J Contemp Dent Pract*. 2008;1:70-6.
6. Hatami M, Badrian H, Samanipoor S, Goiato MC. Magnet-retained facial prosthesis combined with maxillary obturator. *Case Rep Dent*. 2013;2013:40641.
7. Juárez MJ, Díaz ACM, Malpica SEB, Echevarría PE. Rehabilitación orbitofacial en un paciente oncológico con retención biomecánica. *Rev Odont Mex*. 2010;14:193-8.
8. Tolman DE, Desjardins RP. Extraoral application of osseointegrated implants. *J Oral Maxillofac Surg*. 1991;49:33-45.
9. Albrektsson T, Albrektsson B. Osseointegrations of bone implants. A review of an international mode of fixation. *Acta Orthop Scand*. 1987;58:567-77.
10. Muddugangadhar BC, Sonika R, Chheda PS, Garg A. Rehabilitation of an orbital defect: A simplified technique. *J Int Oral Health*. 2015;7:121-3.
11. Veerareddy C, Nair KC, Reddy GR. Simplified technique for orbital prosthesis fabrication: A clinical report. *J Prosthodont*. 2012;21:561-8.
12. Hatamleh MM, Watson J, Srinivasan D. Closed-eye orbital prosthesis: A clinical report. *J Prosthet Dent*. 2015;113:246-9.



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

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Síndrome de POEMS en un hombre de 36 años: reporte de caso



Alicia Acosta Espinoza*, Arturo Landero Ruiz y Eduardo Sánchez Brown

Servicio de Oncología Médica, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Gobierno y Municipios del Estado de Baja California (ISSSTECALI), Mexicali, México

Recibido el 25 de febrero de 2016; aceptado el 12 de agosto de 2016

Disponible en Internet el 5 de octubre de 2016

PALABRAS CLAVE

Síndrome de POEMS;
Crow-Fukase;
Polirradiculopatía;
Mieloma plasmocítico

KEYWORDS

POEMS syndrome;
Crow-Fukase;
Polyradiculopathy;
Plasmacytic myeloma

Resumen

Presentación del caso: Se reporta el caso de un paciente masculino de 36 años de edad que comienza con un cuadro de paresia de los miembros inferiores que limita la marcha, aunado a visión borrosa, estableciéndose el diagnóstico de polirradiculoneuropatía periférica y edema de papila. Aunado a los datos clínicos se demuestra, mediante estudios de laboratorio y de gabinete, esplenomegalia, mieloma plasmocítico en articulación sacroiliaca izquierda, aumento de IgM e hipertiroidismo. Fue manejado con corticoesteroide, radioterapia, fármacos antitiroideos y rehabilitación física.

Discusiones: Debido a que no existe ninguna prueba única que establezca el diagnóstico, se deben ligar diferentes signos y síntomas para lograr diagnosticar el síndrome de polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, gammapatía monoclonal y cambios cutáneos (POEMS). En el caso de este paciente se cumplen los nuevos criterios diagnósticos para esta enfermedad. Comparando la presentación usual de esta entidad nosológica, cabe destacar que, a diferencia de lo reportado previamente, este paciente no presentó alteraciones sensitivas y la Ig que se detectó en niveles elevados fue la IgM, cuando se ha reportado principalmente elevación de la IgA o la IgG.

Conclusiones: Este síndrome es una enfermedad multisistémica, de difícil diagnóstico debido al tiempo prolongado que tardan los diferentes signos y síntomas en manifestarse.

© 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/>).

POEMS syndrome in a 36 year old man: Report of a case

Abstract

Case presentation: We report a case of a 36 year old man who presented with paresis of the lower extremities that limited gait and blurred vision. The diagnosis of peripheral polyradiculopathy and papilledema was established. Apart from clinic findings, using laboratory and imaging

* Autor para correspondencia. Av. Francisco Sarabia # 1300, Ex. Ejido Zacatecas, C. P. 21070, Mexicali, México. Teléfono: +52 686 582-00-51. Celular: +52 686 5730300.

Correo electrónico: alissa@prodigy.net.mx (A. Acosta Espinoza).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.09.007>

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/>).

studies, splenomegaly, plasmacytic myeloma of the left sacroiliac joint, elevation of IgM and hyperthyroidism were demonstrated. The patient was managed with corticosteroids, radiation therapy, anti-thyroid drugs, and physical rehabilitation.

Discussions: Since there is no single test that establishes the diagnosis, different signs and symptoms that must be put together to be able to diagnose polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome. In this case, the patient fulfilled the new diagnostic criteria for this syndrome. Compared to the usual presentation of this nosological entity, it must be mentioned that unlike previous reports, this patient did not present with sensitivity changes, and the elevated immunoglobulin was IgM, in contrast to previous cases, in which the main increase was in IgA or IgG.

Conclusions: This syndrome is a multisystemic disease that is difficult to diagnose because of the long period of time that the different signs and symptoms take to manifest themselves.

© 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/>).

Presentación del caso

Se trata de un paciente masculino de 36 años de edad con antecedente de diabetes mellitus tipo 2, con un cuadro de 4 meses de evolución consistente en paresia de miembros inferiores que dificulta la marcha, aunado a lumbalgia, el cual es diagnosticado mediante estudio electromiográfico como una polirradiculoneuropatía periférica, sensitivo-motora, severa, de ambos miembros inferiores. Posteriormente, el cuadro progresa hasta establecerse una paraparesia flácida arrefléctica. En la exploración física se encuentra al paciente en sedestación, sin capacidad de iniciar la marcha o colocarse en posición de bipedestación, con arreflexia generalizada y sensibilidad conservada para el tacto, el dolor y la vibración. Muestra ausencia de reflejos musculocutáneos en el abdomen. No hay pérdida de control de esfínteres ni datos de focalización o lateralización.

Se realiza una resonancia magnética, la cual demuestra hemangiomas vertebrales a nivel de L2 y L5 con leve discartrosis L5-S1 de tipo central, sin demostrar radiculopatía compresiva. Se realiza análisis citoquímico del líquido cefalorraquídeo, en el cual la única anomalía evidenciada es una hiperproteíorraquia de 450 mg. A los 2 meses desarrolla visión borrosa, por lo que se realiza una fluorangiografía de retina, la cual demuestra papiledema severo (fig. 1). Se somete a una resonancia magnética de órbitas, que resulta normal.

Se realiza una tomografía computarizada de abdomen y pelvis, la cual reporta esplenomegalia a partir del lóbulo derecho (fig. 2), además de una lesión expansiva a nivel del borde posteromedial del iliaco izquierdo con reacción perióstica, matriz ósea y engrosamiento hacia los tejidos blandos adyacentes. Se obtiene una biopsia de la lesión ósea, que se cataloga como mieloma plasmocítico.

El perfil de inmunoglobulinas arroja un aumento en la IgM: 3,100 mg/L (400-2,630). Se realiza detección de proteínas Bence-Jones en orina mediante precipitación/ácido sulfosalicílico, la cual se reporta como negativa. El perfil



Figura 1 Fondo de ojo que muestra edema de papila.

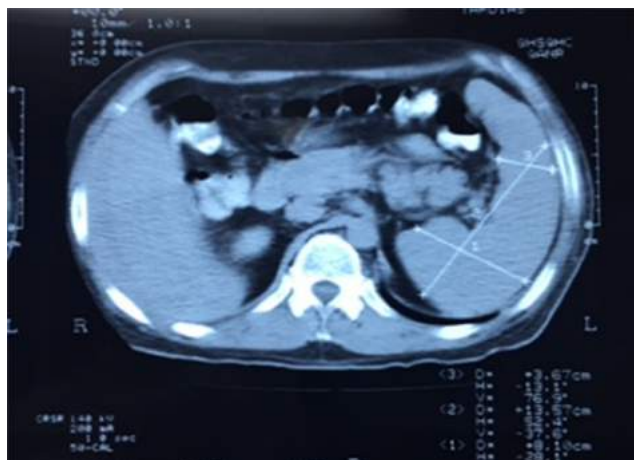


Figura 2 Tomografía computarizada de abdomen. Esplenomegalia.

tiroideo reporta T3 4.7 ng/ml (0.8-1.90), T4 24.5 (5-13), TSH 2.3 (0.4-7). La serie ósea metastásica muestra lesiones blásticas en tibia, y hueso iliaco con tumoración de componente blástico y lítico. El aspirado de médula ósea se muestra normal, sin infiltración.

Discusión

La autopsia de Scheinker en 1938¹ fue el primer reporte de lo que hoy en día conocemos como síndrome de POEMS, síndrome de Crow-Fukase, síndrome de Takatsuki² y síndrome de PEP –discrasia de células plasmáticas, endocrinopatía y polineuropatía–. En 1956 la interacción entre discrasias de células plasmáticas y neuropatía periférica se mostró más compleja gracias a la descripción por parte de Crow de pacientes con plasmocitomas osteoescleróticos, neuritis y otros hallazgos como alteraciones en la piel, edema de miembros inferiores y linfadenopatía³. En 1980, Bardwick et al. utilizaron el acrónimo POEMS para representar un síndrome caracterizado por polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, presencia de proteína M y alteraciones dermatológicas⁴. Inicialmente se creyó que la enfermedad era más común en pacientes japoneses debido a los reportes iniciales; sin embargo, a lo largo del tiempo, grandes series se han reportado en Francia, Estados Unidos, China e India⁴.

El pico en la incidencia ocurre entre los 50 y los 60 años⁵. En una serie de 99 casos reportados en la Clínica Mayo, la edad promedio fue de 51 años (rango: 30-83), y el 63% fueron varones³. El paciente reportado en este caso se encontraba por debajo de la edad promedio.

El síndrome parece estar mediado por un desequilibrio de citocinas proinflamatorias. Interleucina 1-beta, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa han sido reportados elevados inconstantemente en asociación con el síndrome⁶⁻⁸. Los pacientes suelen tener niveles más elevados de interleucina 1-beta, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 6 que aquellos con mieloma múltiple.

No hay una prueba única que establezca el diagnóstico; se deben ligar diferentes signos y síntomas para establecer este. La constelación de neuropatía y cualquiera de los siguientes debe llevar a una búsqueda dirigida del síndrome: presencia de proteína monoclonal, trombocitosis, anasarca o papiledema. Los criterios diagnósticos establecido en la [tabla 1](#) están diseñados para conservar la sensibilidad y la especificidad.

Los nuevos criterios diagnósticos publicados en el 2011 incluyeron el aumento en los niveles de factor de crecimiento del endotelio vascular en comparación con los criterios publicados en el 2003³. El paciente de este reporte cumple los criterios diagnósticos establecidos.

La neuropatía periférica es uno de los criterios mayores obligatorios para el síndrome de POEMS y suele ser el síntoma inicial dominante. Suele involucrar nervios motores y sensitivos con presentación bilateral y simétrica, además de progresión distal a proximal en las extremidades⁵. Suele observarse debilidad severa en más de la mitad de los pacientes. La paresia es más marcada que las alteraciones sensoriales³. El tacto, la presión, la vibración y la propiocepción usualmente están involucrados. En nuestro caso el paciente manifestó afectación motora simétrica, bilateral con progresión distal a proximal; sin embargo,

Tabla 1 Criterios para el diagnóstico de síndrome de POEMS

Criterios indispensables

1. Polineuropatía (típicamente desmielinizante)
2. Desorden proliferativo monoclonal de células plasmáticas (casi siempre lambda)

Criterios mayores

1. Enfermedad de Castleman
2. Lesiones óseas escleróticas
3. Elevación de factor de crecimiento vascular endotelial

Criterios menores

1. Organomegalia (esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía)
2. Sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural, ascitis)
3. Endocrinopatía (suprarrenal, tiroidea, pituitaria, gonadal, paratiroidea, pancreática)
4. Cambios en la piel (hiperpigmentación, hipertriosis, hemangiomas glomeruloides, acrocianosis, ruborización facial, uñas blancas)
5. Papiledema
6. Trombocitosis/policitemia

Otros signos y síntomas

Dedos en palillo de tambor, hiperhidrosis, hipertensión pulmonar, diarrea, disminución en los niveles de vitamina B₁₂, enfermedad pulmonar restrictiva, enfermedad vascular trombótica

Para el diagnóstico se requieren ambos criterios indispensables, uno mayor y uno menor.

no hubo alteraciones sensitivas referidas por el paciente o encontradas en la exploración física. No se realizaron estudios neuropatológicos en el paciente, por lo que no hay evidencia de la desmielinización segmentaria que suele ocurrir en estos enfermos. La degeneración axonal y la desmielinización también son característicos de este síndrome⁹.

El aumento de inmunoglobulina monoclonal es otro de los criterios indispensables. Cuando se detecta, usualmente es IgA o IgG, y casi siempre del tipo monoclonal lambda¹⁰. En nuestro paciente se encontró un aumento de la IgM.

Lesiones osteoescleróticas ocurren aproximadamente en el 97% de los pacientes³. Algunas lesiones son densamente escleróticas, otras son líticas con bordes escleróticos y algunas presentan apariencia de pompas de jabón^{10,11}. En el mismo reporte de casos de la Clínica Mayo se evidenció afectación de la pelvis, la columna y las extremidades proximales. El dolor y las fracturas patológicas son raros. En la tomografía de pelvis de nuestro paciente se reportó una lesión expansiva a nivel del borde posteromedial del iliaco izquierdo con reacción perióstica, matriz ósea y engrosamiento hacia los tejidos blandos adyacentes ([fig. 3](#)), mientras que en la serie ósea metastásica se observan lesiones blásticas en la tibia ([fig. 4](#)) y una tumoración en el hueso iliaco de componente blástico y lítico. Los hallazgos son congruentes con los reportes previos de las lesiones óseas en pacientes con síndrome de POEMS. En la biopsia de la lesión se observó una infiltración de células plasmáticas, lo cual es indicativo de este síndrome.



Figura 3 Lesión lítica que involucra el iliaco y el ala sacra izquierda con ensanchamiento, contorno irregular y mal definido, con infiltración del músculo liso izquierdo y aparentemente glúteo del lado izquierdo.



Figura 4 Lesión permeativa de tipo infiltrativo, lítica hacia el extremo proximal de la tibia, condicionando un adelgazamiento de la cortical.

No se realizó cuantificación del factor de crecimiento del endotelio vascular, cuyos valores deben estar 3 a 4 veces por encima del límite superior para poder considerarse como criterio diagnóstico. Se demostró hepatomegalia y esplenomegalia en este paciente mediante el estudio tomográfico; sin embargo, no hubo linfadenopatía ni se realizó biopsia de los ganglios linfáticos.

Los cambios dermatológicos comunes en el síndrome de POEMS consisten en hiperpigmentación, ruborización,

acrocianosis y plétora³. Los hemangiomas que se han reportado suelen tener características histopatológicas similares a los de aquellos encontrados en los glomérulos renales. La hiperpigmentación se presenta aproximadamente en la mitad de los casos.

La endocrinopatía es un hallazgo central pero poco comprendido del síndrome. En series recientes, aproximadamente el 85% de los pacientes presentan una endocrinopatía, siendo el hipogonadismo la más común, seguido de alteraciones tiroideas, anormalidades en el metabolismo de la glucosa y, finalmente, insuficiencia suprarrenal³. En nuestro paciente se detectaron niveles elevados de T3 y T4, además de que contaba con antecedente de diabetes mellitus tipo 2.

El papiledema encontrado en el paciente es otro de los criterios menores para el diagnóstico de síndrome de POEMS. Este hallazgo suele presentarse en el 29 al 55% de los pacientes³. Puede cursar asintomático o manifestarse a través de cefalea, escotomas y, al igual que en el caso de nuestro paciente, como visión borrosa.

El caso reportado cumple con los criterios requeridos para el diagnóstico de síndrome de POEMS, ya que cuenta con los 2 criterios indispensables, un criterio mayor y 3 de los menores.

El paciente se sometió a tratamiento paliativo con radioterapia en pelvis con dosis de 4,000 cGy en 20 fracciones, aunado a manejo con prednisona a una dosis de 5 mg cada 8 h. Para el abordaje del hipertiroidismo se sometió a tratamiento con metimazol 5 mg cada 12 h hasta lograr demostración de hipotiroidismo por laboratorio. Recibió rehabilitación física como atención a su polirradiculoneuropatía, lo que llevó a una recuperación significativa de la fuerza muscular, permitiendo, en consecuencia, la deambulación.

Conclusiones

El síndrome de POEMS es una enfermedad multisistémica de difícil diagnóstico debido a su baja incidencia y prevalencia, aunado al hecho de que la aparición de los signos y síntomas no se da de manera simultánea. La supervivencia promedio de los pacientes con síndrome de POEMS es de aproximadamente 8 años. El curso natural de la enfermedad es crónico y la morbilidad depende de los sistemas involucrados y la extensión de la enfermedad.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Crow R. Peripheral neuritis in myelomatosis. *Br Med J*. 1956;2:802-4.
2. Takatsuki K, Sanada I. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder. Clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol*. 1983;13: 543-55.
3. Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: Definitions and long term outcome. *Blood*. 2003;101:2496.

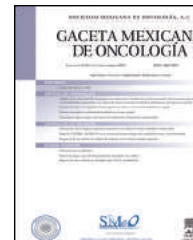
4. Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: The POEMS syndrome: Report on two cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1980;59:311–22.
5. Singh AR, Kaur A, Singh JR. POEMS syndrome: A case report from Punjab. *Int J Hum Genet*. 2008;8:257–61.
6. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2011;86:592–601.
7. Gherardi RK, B  lec L, Soubrier M, et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood*. 1996;87:1458.
8. Lesp  rit P, Godeau B, Authier FJ, et al. Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: A new feature mediated by cytokines. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:907.
9. Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ. POEMS syndrome: A study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS Syndrome. *Am J Med*. 1994;97:543–53.
10. Shi X, Hu S, Yu X, et al. Clinicopathologic analysis of POEMS syndrome and related diseases. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2015;15:e15–21.
11. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, et al. The Crow-Fukase syndrome: A study of 102 cases in Japan. *Neurology*. 1984;34:1749–52.



SOCIEDAD MEXICANA DE ONCOLOGÍA, A.C.

GACETA MEXICANA DE ONCOLOGÍA

www.elsevier.es/gamo



CASO CLÍNICO

Infección por virus del papiloma humano: historia natural del cáncer de pene



Carlos Eduardo Aranda Flores*

Dirección General, Instituto Oncológico de Morelos, Cuernavaca, Morelos, México

Recibido el 4 de marzo de 2015; aceptado el 5 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 19 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Cáncer de pene;
Cáncer epidermoide;
Epidemiología;
Diagnóstico;
Prevención

KEYWORDS

Penile cancer;
Squamous cell
cancer;
Epidemiology;
Diagnosis;
Prevention

Resumen El cáncer de pene es poco frecuente. Se han identificado y asociado tipos de VPH con alto riesgo de ocasionar cáncer anal, perianal y del pene, tanto de neoplasias intraepiteliales como de cáncer invasivo. Se presenta un caso de cáncer de pene que permite identificar la historia natural de la enfermedad y las diferentes etapas del proceso patológico, desde la infección inicial hasta la progresión a una lesión invasora. Se revisa la literatura relacionada y se destaca la falta de un programa de prevención efectivo que integre las diferentes acciones de detección oportuna y protección específica de la enfermedad mediante la inmunización.

© 2016 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Human papillomavirus infection: Natural history of penile cancer

Abstract Penile cancer is a rare entity. HPV types have been identified and correlated with high risk for causing anal, perianal and penile cancer, both intraepithelial neoplasms and invasive cancer. A case of penile cancer is presented, which will enable the natural history of the disease and the different stages of the pathological process to be identified, from initial infection to progression to an invasive lesion. The literature on the subject is reviewed, and emphasis is made on the lack of an effective program that integrates all different actions for early detection, and disease-specific protection by immunisation.

© 2016 Published by Masson Doyma México S.A. on behalf of Sociedad Mexicana de Oncología. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Camino Santa Teresa 1055-260, Col. Héroes de Padierna, C.P. 10700. México, D.F., México.
Tel.: +55 5516 4519.

Correo electrónico: aranda.floresc@hotmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.12.011>

1665-9201/© 2016 Publicado por Masson Doyma México S.A. en nombre de Sociedad Mexicana de Oncología. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El cáncer de pene es un cáncer epidermoide relativamente raro. Se origina en el epitelio de la porción interna del prepucio y el glande. Los factores de riesgo asociados a este padecimiento son: fimosis, higiene deficiente y tabaquismo¹.

El virus del papiloma humano (VPH) ha sido identificado como el causante de una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes a nivel mundial, la cual afecta por igual tanto al hombre como a la mujer. En los Estados Unidos de América se estima que se presentan 6.2 millones de casos nuevos de infección cada año. Las repercusiones de la infección por VPH en mujeres han sido bien estudiadas, pero la carga de la enfermedad asociada al VPH en los hombres también requiere de observación acuciosa. La infección por VPH en hombres puede conducir al desarrollo de condiloma acuminado anogenital, cáncer de pene, de ano y bucofaríngeo. Los datos epidemiológicos indican que el VPH puede ser transmitido tanto por hombres como por mujeres. Se ha observado que la infección por VPH en uno de los integrantes de la pareja sexual da como resultado la rápida transmisión al otro. En un periodo de 12 meses, la probabilidad de que un hombre adquiera una nueva infección se estima en 0.29-0.39, datos comparables con lo que sucede en mujeres^{2,3}.

El cáncer de pene, en particular el de la región anal, está íntimamente vinculado con la presencia de VPH de alto riesgo (tipo 16). Se ha observado que los periodos prolongados de lesiones verrugosas no resueltas en el hombre incrementan el costo de la atención en mayor proporción que en la mujer⁴.

Existen aproximadamente entre 35 y 40 tipos de VPH con la capacidad de infectar el epitelio genital, aunque no todos son oncogénicos. La mayoría de las infecciones por VPH en los hombres son asintomáticas y no manifiestas; en algunos casos, su detección solo es posible cuando se utilizan técnicas de diagnóstico molecular. Las tasas de prevalencia en hombres parecen ser similares a las de las mujeres cuando se utilizan técnicas de detección de ADN del VPH, con tasas de prevalencia hasta del 73%. La duración de la infección por VPH en los hombres parece ser más corta que en las mujeres, lo cual sugiere una eliminación del virus más expedita, con lapsos de resolución de un año. Las relaciones sexuales monógamas con pareja masculina durante más de 8 meses se relacionan con un menor riesgo de adquisición de la infección por VPH en las mujeres, lo cual podría estar relacionado con la inferioridad de la duración de la infección por VPH en los hombres.

El VPH del tipo 16 es considerado de alto riesgo y es el que se detecta con más frecuencia. Se ha documentado que en las infecciones por VPH de reciente detección el cuerpo del pene es el sitio donde se alberga la mayor cantidad de ADN viral. Los VPH de alto riesgo —16 y 18— se asocian a enfermedad neoplásica, en tanto que los tipos 6 y 11 están relacionados con el desarrollo de verrugas^{3,4}.

La infección por VPH es un factor desencadenante del cáncer cervicouterino, segunda causa de muerte por tumores malignos a nivel mundial, y del 10% de todos los cánceres en la mujer⁵. Se ha identificado que la positividad en la prueba de ADN del VPH es proporcional al incremento en el número de parejas sexuales. A su vez, las parejas masculinas

de mujeres con neoplasia cervical intraepitelial presentan resultados positivos a la prueba de ADN del virus del papiloma, de ahí la importancia de establecer programas de prevención dirigidos a la población en riesgo⁴.

Presentación del caso

Hombre de 61 años de edad, originario y residente del Distrito Federal, México. Es empleado y está casado. Entre sus antecedentes personales no patológicos de importancia se consignó tabaquismo negativo, alcoholismo social y diabetes mellitus en padres y hermanos. Presentaba litiasis renal derecha y cursaba con hipertensión arterial sistémica controlada e hiperplasia prostática en tratamiento con doxazocina. Su pareja sexual contaba con antecedentes de neoplasia intraepitelial recurrente en el cuello uterino.

Inició su padecimiento en 1999 (15 años atrás) con presencia de lesiones verrugosas localizadas en el glande, motivo por el cual se sometió a múltiples tratamientos con resultados precarios. Refirió haber presentado una zona de consistencia dura (acartonada) en el pene en el año de 2007, de modo que acudió con el médico general y con el dermatólogo en una segunda instancia, quienes prescribieron diferentes fármacos, como keflex®, neosporin®, aciclovir, imiquimod al 5%, valaciclovir, aciclovir tópico, italdermol y diclofenaco tópico; a pesar de todo ello, la lesión persistió.

En septiembre del 2013 le fue practicada una biopsia de la lesión por el médico urólogo, con reporte de carcinoma condilomatoso. Se efectuó escisión local y circuncisión. Durante el seguimiento, el paciente volvió a presentar lesiones en la porción distal del pene, de modo que el especialista decidió disecarlas nuevamente, y esta vez el reporte histopatológico fue de cáncer epidermoide bien diferenciado. Dichas escisiones locales se llevaron a cabo cada 4 meses debido a la recurrencia de la lesión. En 2014 presentó nuevamente neoformaciones en el glande. La exploración física en ese momento reveló lesiones de tipo papilar, bordes con relieve, sin cambios vasculares, de aproximadamente 15 × 10 mm y cercanas a la fosa navicular del lado derecho, así como una segunda lesión en el surco bálano prepuccial derecho de aproximadamente 10 mm, eritematosa, con superficie micropapilar y bordes con relieve, sin cambios vasculares. Las zonas linfoportadoras resultaron negativas. El cuerpo y la base del pene no presentaban evidencia de lesión, el escroto y la zona inguinal se encontraron normales. El paciente fue referido al oncólogo para la toma de una biopsia, cuyo reporte histopatológico fue de carcinoma epidermoide condilomatoso. La revisión de las laminillas confirmó el diagnóstico de carcinoma epidermoide bien diferenciado. Con base en lo anterior se integró el diagnóstico clínico de cáncer de pene T1N0M0.

En septiembre del 2014 se le practicó una penescopia que reportó: «Lesiones en el glande de tipo papilar, bordes con relieve sin cambios vasculares de aproximadamente 10 mm, cercanas a la fosa navicular del lado derecho». El reporte también consignó una segunda lesión en el surco balanoprepucial derecho de aproximadamente 10 mm, eritematosa, de superficie micropapilar, bordes con relieve, con zonas linfoportadoras negativas. El cuerpo y la base del pene no presentaban evidencia de lesión y el escroto y las ingles resultaron normales (fig. 1).



Figura 1 Lesión ulcerodestructiva en el glande con cambios de atrofia y zonas hipo e hiperpigmentadas, muy dolorosas a la revisión.

La resonancia magnética mostró imágenes hipointensas en el glande que involucraban la porción más distal del cuerpo esponjoso con probable relación de los focos del cáncer primario conocido, sin extensión por contigüidad al resto del pene y sin evidencia de compromiso ganglionar asociado. También se refirió prominencia del epidídimo derecho, posiblemente de etiología inflamatoria, varicocele izquierdo, hiperplasia prostática benigna de tipo glandular, ligero hidrocele bilateral y hernia inguinal bilateral de contenido graso.

Una vez que el paciente fue debidamente estudiado, se decidió intervenir quirúrgicamente para realizar penectomía parcial con extirpación de ganglios centinelas inguinales bilaterales, los cuales fueron negativos a actividad neoplásica. El reporte histopatológico de la penectomía parcial reveló: «Carcinoma epidermoide bien diferenciado asociado a condiloma, neoplasia intraepitelial hiperplásica e hiperqueratósica extensa, liquen plano, lesión invasora de menos de 1 cm, borde quirúrgico sin lesión, cuerpo esponjoso y cuerpos cavernosos sin lesión, ganglios centinelas bilaterales de las ingles negativos a cáncer».

El paciente fue referido a urología para tratamiento especializado. La evolución posoperatoria fue adecuada y el paciente no requirió continuar con tratamiento oncológico, dada la etapa temprana en que fue detectada la enfermedad. En cuanto a su actividad sexual, el paciente se refiere a sí mismo como funcional.

Discusión

Este es un caso representativo de la historia natural del cáncer de pene que evolucionó a partir de una infección por VPH hasta culminar en una neoplasia intraepitelial como consecuencia de un diagnóstico y tratamiento inadecuado. Al respecto, Vardas et al.⁶ refieren que, aunque la gran mayoría de las infecciones por VPH en hombres son de naturaleza transitoria, un pequeño porcentaje persiste y puede progresar al desarrollo de verrugas genitales hasta evolucionar a

lesiones preneoplásicas y malignas del ano, la orofaringe y el pene, como el caso que nos ocupa.

El factor de riesgo que destacó en este caso fue la falta de circuncisión, puesto que se ha identificado como factor protector contra la adquisición de infecciones de transmisión sexual, dado que los hombres circuncidados presentan negatividad a la prueba de ADN del VPH. Dichos autores también señalan diferencias interesantes en la prevalencia de la infección por VPH relacionadas con la edad de presentación: en tanto que los hombres presentan la infección en forma constante, la edad de mayor frecuencia en la mujer es entre los 18 y 24 años de edad. Estos datos nos permiten señalar la oportunidad de emprender acciones de prevención específicas para cada sexo, en especial campañas de protección por medio de la aplicación de vacunas profilácticas contra el VPH, las cuales han demostrado su eficacia en los hombres. Goldstone et al. observaron que la vacuna tetravalente o recombinante del VPH demostró una disminución de la incidencia de los tipos 6, 11, 16 y 18 vinculados con la infección persistente y la detección de ADN en cualquier momento⁷.

La vacuna tetravalente es altamente efectiva en la prevención de la infección por el VPH de los tipos 6, 11, 16 y 18 relacionados con el desarrollo de neoplasias intraepiteliales cervicales, de la vulva y vaginales, así como con el adenocarcinoma *in situ* en mujeres de 16 a 26 años y el desarrollo de lesiones genitales externas en hombres de 16 a 26 años de edad^{3,8,9}.

Conclusiones

La profundización en el conocimiento de la evolución natural de la enfermedad, la detección precoz del padecimiento y la aplicación de la tecnología, tanto en el proceso diagnóstico como en el terapéutico, pero especialmente en el de la prevención, dará como resultado la disminución de la incidencia de infección por VPH y de neoplasias asociadas al proceso viral.

La vacunación contra el VPH en los varones puede reducir los índices de infección y la carga de la enfermedad asociada a esta infección viral, tomando en consideración que los altos niveles de proactividad sexual promueven el incremento de la transmisión de la enfermedad.

Es importante fomentar medidas de prevención como la circuncisión, el uso de preservativo y la aplicación de la vacuna en la población objetivo, en especial la tetravalente, única indicada para ambos sexos con acción contra los principales tipos de VPH considerados de alto riesgo para el desarrollo de lesiones precancerosas y malignas.

El proceso de inmunización requiere de un seguimiento estrecho de la población que permita asegurar el esquema completo con el consecuente incremento de la cobertura para la erradicación de la enfermedad.

Financiamiento

El autor del presente trabajo no recibió ningún patrocinio para llevarlo a cabo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

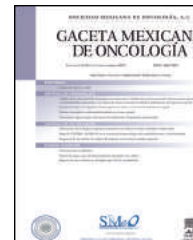
Referencias

1. Pizzocaro G, Algaba F, Solsona E, et al. Guía clínica sobre el cáncer de pene. *Eur Urol*. 2010;57:1002–12.
2. Rosenblatt A, de Campos Guidi HG. Human papillomavirus. Chap. 1. Human papillomavirus history and epidemiology. Berlín:Springer; 2009. p. 3-21.
3. Duarte-Moreira E, Giuliano A, Palefsky J, et al. Incidence, clearance, and disease progression of genital human papillomavirus infection in heterosexual men. *J Infect Dis*. 2014;210:192–9.
4. Gross G, Tying SK. Sexually transmitted infections and sexually transmitted diseases. Chap 37. Genitoanal HPV infection and associated neoplasia in the male. Berlín: Springer; 2011. p. 489–509.
5. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, et al. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic review and meta-analysis. *PloSOne*. 2011;6:25493 [consultado 18 Feb 2015]. Disponible en: www.plosone.org.
6. Vardas E, Giuliano AR, Goldstone S, et al. External genital papillomavirus prevalence and associated factors among heterosexual men on 5 continents. *J Infect Dis*. 2011;203:58–65.
7. Goldstone S, Jessen H, Palefsky JM, et al. Quadrivalent HPV vaccine efficacy against disease related to vaccine and non-vaccine HPV types in males. *Vaccine*. 2013;31:3849–55.
8. Moreira ED Jr, Palefsky JM, Giuliano AR, et al. Safety and reactogenicity of a quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) L1 viral-like-particle vaccine in older adolescents and young adults. *Hum Vaccin*. 2011.
9. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV infection and disease in males. *N Engl J Med*. 2011;364:401–11.



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

www.elsevier.es/gamo



CARTA AL EDITOR

Malformación arteriovenosa recurrente en cuero cabelludo



Recurrent arteriovenous malformation on the scalp

Sr. Editor:

Las malformaciones arteriovenosas (MAV) localizadas en el cuero cabelludo son parte del grupo de enfermedades poco frecuentes. Tienden a crecer progresivamente y alterar la dimensión de los vasos sanguíneos circundantes. Entre la clínica a la que se relacionan están la necrosis del tejido periférico a la lesión, hemorragia, retardo psicomotor, convulsiones y cefaleas^{1,2}.

Se comenta el caso de un paciente varón de 17 años. Tuvo como antecedente que desde el nacimiento presentó una lesión macular en región temporo-occipital izquierda, de crecimiento progresivo y dolorosa. Motivo por el cual asistió hace 5 años a consulta en un centro especializado, donde fue operado y diagnosticado de malformación venosa tipo hemangioma.

Hace 21 meses, el paciente notó crecimiento tumoral en la región temporo-occipital izquierda, de aproximadamente 8 × 5 × 3 cm. Superficialmente el tumor estaba cubierto de tejido costroso, y en la periferia había presencia de tejido de superficie lisa, de color rosado pálido (fig. 1). Dicha masa sangraba a la presión, alrededor de 200 mm, por lo que asistió a urgencias del hospital. Se le realizó una cirugía para extirpación del tumor, y se envió a análisis anatómo-patológico, donde se describió a la tinción con hematoxilina-eosina la proliferación de canales dilatados de pared gruesa que parecían cavernas, llenas de sangre, de 1 a 2 cm de diámetro. La única prueba inmunohistoquímica que se le realizó fue con el GLUT1 cuyo resultado fue positivo, haciéndose el diagnóstico definitivo de malformación venosa recurrente.

Se recomienda tener como diagnóstico diferencial a las MAV, ya que implican un manejo quirúrgico oportuno y eficaz para evitar futuras complicaciones del paciente.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo.



Figura 1 Tumor en cuero cabelludo, localizado en la región temporo-occipital izquierda.

Referencias

1. García-Conde M, Martín-Viata L, Febles-García P, et al. Malformación arteriovenosa gigante de cuero cabelludo: caso clínico. *Neurología*. 2006;17:445-9.
2. Husain TM, Garrido DE, Aziz-Sultan A, et al. Use of immediate dermal fat graft for scalp contour defect following resection of arteriovenous malformation. *J Craniofac Surg*. 2012;23, e380-4.

Mayron D. Nakandakari^{a,b,*}, Dyanne N. de la Rosa^{a,b} y José Arias^c

^a *Sociedad Científica de Estudiantes de Medicina de la Universidad Privada San Juan Bautista (SOCIEM UPSJB), Lima, Perú*

^b *Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú*

^c *Departamento de Dermatología, Hospital Nacional Hipólito Unanue, Lima, Perú*

* Autor para correspondencia. Mz. A5 Lot. 10 AAHH, Cerro Candela, San Martín de Porres, Lima, Perú;
Teléfono: (+51) 1 796-3569, (+51) 1 959-727503.
Correo electrónico: mdngmedicinaupsjb@hotmail.com (M.D. Nakandakari).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2016.09.008>

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/>).